

薑黃及薏仁對高脂高膽固醇飲食模式小鼠血液及肝臟脂質之影響¹

陳裕星²、唐愷良²、邱韋中³、謝瑞裕⁴、黃琤^{3*}

摘 要

薑黃(*Curcuma longa*)為中國及印度常見之傳統藥食兩用食材，其主要成分薑黃素具有調節血脂、抗發炎、抗氧化、抑制腫瘤等效果，本研究探討薑黃及薑黃薏仁對調節血脂及抗脂肪肝之功效。動物試驗提供高脂高膽固醇飼料作為 C57BL/6 品系小鼠基礎飲食，試驗組分別為添加 0.2% 薑黃粉及以全穀紅薏仁(*Coix lacryma-jobi* var. *Ma-yuen*)取代 20% 高脂高膽固醇飼料再混入 0.2% 薑黃粉，並以辛伐他汀(simvastatin)藥物作為正對照組，正常飲食作為控制組，進行各組小鼠血液、肝臟脂質與肝腎功能評估。結果顯示，添加薑黃組與薑黃薏仁組皆可顯著抑制體重增加，改善高脂高膽固醇飼料導致的血漿三酸甘油酯，並改善高脂高膽固醇飼料造成的脂肪肝、肝臟總膽固醇、肝臟三酸甘油酯且降低肝臟重量。於腎臟功能指標部分，則可顯著降低血清中尿素氮的濃度。另外比較全穀紅薏仁的添加是否對薑黃改善代謝疾病各項指數有所助益，結果顯示兩者在改善血脂效果上並無明顯差異。整體而言，薑黃於本研究中具有降低血脂、改善脂肪肝之現象，具有可開發為降血脂及護肝健康食品之潛力。

關鍵字：薑黃素、脂肪肝、高脂血症、尿素氮

前 言

近年來，因為生活形態改變，導致肥胖的盛行率在全球快速增加，根據世界衛生組織的估計，自1975年以來，全球肥胖人數增加了近兩倍⁽³⁹⁾。2016年，18歲及以上的成年人超重人口超過19億人。其中超過6.5億人為肥胖；超過3.4億5-19歲的兒童和青少年超重或肥胖。肥胖同時可能引起許多併發症，包括高血脂症、第2型糖尿病(Type 2 diabetes, T2D)、非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、心血管疾病等⁽⁹⁾，各種併發病間同時亦有複雜之相互作用。研究顯示肥胖和血脂異常及非酒精性脂肪肝之間存在密切關係，超重或肥胖的兒童和成人相對於體重正常者，更可能患有血脂異常和代謝症候群⁽²⁹⁾。非酒精性脂肪肝則由脂質代謝失衡所造成，目前已有為數不少

¹ 農業部臺中區農業改良場第 1035 號研究報告。

² 農業部臺中區農業改良場副研究員、助理研究員。

³ 國立陽明交通大學醫學生物技術暨檢驗學系碩士、教授，*通訊作者

⁴ 豐滿生技精緻農場董事長

的臨床經驗顯示，「脂肪肝」容易演變為「肝硬化」，進而發生脂肪性肝炎及肝壞死的現象⁽¹⁴⁾；高血脂容易導致動脈粥狀硬化和冠心病，從而導致嚴重的心臟病和腦中風，也是心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)的主要危險因素^(9,14,37)。因肥胖而衍伸出之種種問題儼然已成為二十一世紀全球性的公衛議題。近年來，食療概念盛行，若能藉由健康的飲食改善及預防代謝異常狀況，有助於減少未來公共醫療的龐大支出。

薑黃(*Curcuma longa*)，為薑科薑黃屬植物，其根莖所磨成的深黃色粉末為咖哩的主要成分之一，主要產地為印度，在中國、臺灣等亞洲地區通常作為食物防腐劑、香料以及染料⁽¹⁾，利用部位為其地下莖，在傳統醫學中常用來治療膽道疾病、食慾減退、咳嗽、肝疾病、風濕病、鼻竇炎等⁽²⁴⁾。由於其「藥食同源」特性，已成為近年來備受矚目的特作物。

研究顯示薑黃在醫療中的主要功效成分可能源自於薑黃素，一種從薑黃根莖中提取得到的親脂性多酚物質。薑黃中的類薑黃素含量大約佔了其根莖總重的 2-6%，其中包括薑黃素(Curcumin)及去甲氧基薑黃素(Demethoxycurcumin)、雙去甲氧基薑黃素(Bisdemethoxycurcumin)等三種主要成分，三者在類薑黃素中所佔比例分別約為80%、18% 及 2%⁽²⁴⁾。薑黃素展現出廣泛的藥理作用，包括降血脂^(26,29-31)、抗氧化、抗發炎^(7,10)、抗動脈粥狀硬化⁽²⁶⁾、護肝^(36,38)、改善非酒精性脂肪肝病患之血糖指標與瘦體素^(14,21,25)、抗老化及阿茲海默症等^(8,22,33)。薑黃中，薑黃素之外的成分也可能具有療效，例如Aggarwal氏等展示了薑黃去除薑黃素的成分也具有抗發炎與抗癌效果⁽⁷⁾，因此捨去萃取程序，食用全薑黃也是許多學者呼籲的保健方式^(7,8,16,35,36)。

除了抗發炎、改善代謝症候群及抗老化之外，抗癌作用無疑是薑黃最受矚目的焦點，在抑制腫瘤作用的部分已在許多生醫實驗中反覆驗證^(15,34)，例如Dorai等⁽¹³⁾以大鼠誘導前列腺癌後進行試驗，給予2%全薑黃粉做為膳食補充劑6週後，發現可降低腫瘤體積，促進癌細胞壞死；薑黃素(10-30 μ M)可抑制三陰性乳癌細胞EGFR之表現，進而促進細胞凋亡⁽³⁴⁾；對於非小細胞肺癌細胞(NSCLC)的細胞試驗中，以10 μ M薑黃素處理細胞可抑制EGFR的磷酸化，與抗癌標靶藥gefitinib共用下可以促進NSCLC細胞凋亡^(18,20)，以A549及H226肺癌細胞株為材料，薑黃素在5, 10, 20 μ M的濃度下可抑制NSCLC細胞繁殖及轉移⁽⁴²⁾，半致死劑量(IC₅₀)分別為19.71及30.88 μ M，被認為可搭配抗癌標靶藥治療肺癌；薑黃精油也具有殺死NSCLC癌細胞之效果，以薑黃精油處理A549及H1299細胞3天後可促進細胞凋亡，半致死劑量約80 μ g/mL⁽¹¹⁾。綜合各項的研究，薑黃及薑黃素在抗癌應用受到廣泛的學理研究支持，並可搭配抗癌或標靶藥物食用。在安全性方面，Chainani-Wu 回顧1966-2002年期間的6個人體試驗結果顯示⁽¹⁰⁾，每日口服薑黃素8000mg之高劑量3個月後，在人體並無相關副作用或不良反應，並具有廣泛的抗發炎作用，故在中醫藥管理上，薑黃也屬於安全的辛香類食材。

臺灣種植薑黃已有兩百多年歷史，種植巔峰為日治時期，二戰期間引進不同薑黃品種來臺種植及供應。薑黃在臺灣主要之栽培地區以南投、高雄及東部地區等為主，全臺薑黃種植面積約 200 至 300 公頃⁽¹⁾。因長期培養適應臺灣氣候而生長良好，每公頃薑黃產量超過 6 公噸。

本試驗為探索性試驗，使用國產薑黃粉為原料，探討薑黃對高脂飲食模式小鼠體重、脂肪重量、血液脂質及肝臟脂質之影響，進行肝組織切片以分析其脂肪肝情形，並檢測其腎功能以了解食用安全性。此外，研究發現國產之全穀紅薏仁(*Coix lacryma-jobi* var. *Ma-yuen*)具有降低血脂，改善脂肪肝及肝損傷之功效⁽²⁻⁵⁾，故本次試驗亦以薑黃及全穀紅薏仁混合粉末作為一試驗組，探討薑黃與全穀紅薏仁是否存在協同作用，對於肥胖、血液及肝臟脂質進行一般評估。

材料與方法

一、原料及加工

試驗薑黃根莖由臺灣豐滿生技精緻農場所提供，新鮮根莖經切片、烘乾磨粉過 60 mesh 篩網，本品種為高薑黃素含量之明道 1 號紅薑黃品種，材料中薑黃素(curcumin)及類薑黃素(curcuminoids)總量合計超過 6% 乾重。紅薏仁使用「台中 5 號」全穀紅薏仁，加工磨粉後以單軸擠壓機膨發熟化，擠壓出之全穀紅薏仁以烤箱溫度 60°C 烘乾，並磨粉過 60 mesh 篩網備用。

二、動物試驗

本研究動物試驗部分委託國立陽明交通大學執行，經該校實驗動物照顧及使用委員會審查通過(編號 IACUC 1070213)，使用 5 週齡之 C57BL/6J 品系小鼠進行試驗，實驗動物購自樂斯科生物科技股份有限公司，動物飼育房保持 24°C 恆溫環境，並調控光/暗之週期為 12 hr 循環。將實驗動物隨機分為 5 組，每組 8 隻，實驗動物飼料購自岑祥公司所代理 MP Biomedicals 公司之飼料，沙拉油購自台糖公司，動物飼料配方如下表一，薑黃組之飼料配方依照重量百分比調配比例，不再另行更動配方比例。薑黃薏仁組則依衛福部食品營養資料庫中，「糙薏仁」之營養資料調配等熱量等營養試驗。

(一) 控制組(Normal Diet, ND)：使用基礎飲食，熱量 3.8 kcal/g 自由取食 20 週。

(二) 高脂高膽固醇飼料組(High Fat High Cholesterol Diet, HFHCD)：使用高脂高膽固醇飼料，熱量 4.8 kcal/g (45% fat and 1% cholesterol)自由取食 20 週(表一)。薑黃組

(三) 薑黃組(HFHCD-C)：與 HFHCD 組同使用高脂高膽固醇飼料取食 8 週後，另於高脂高膽固醇飼料中混入 0.2%薑黃粉末，不另調配飼料之營養組成，並持續飼養 12 週作為本實驗試驗組。

(四) 薑黃薏仁組(HFHCD-CC)：與 HFHCD 組同使用高脂高膽固醇飼料取食 8 週後，另於高脂高膽固醇飼料中混入試驗物質 20%全穀紅薏仁，並調整配方為等熱量等營養素組成(如表一)，調配後再加入 0.2%薑黃粉末並持續飼養 12 週作為本實驗試驗組。

(五) 辛伐他汀組(HFHCD-S)：為本試驗正對照組，與 HFHCD 組同使用高脂高膽固醇飼料取食 8 週後，以腹腔注射方式投予臨床用降膽固醇藥辛伐他汀 10 mg/kg⁽¹⁸⁾，並持續飼養 12 週作為本實驗正對照組。

於實驗期間每週記錄體重變化，試驗結束進行 12 小時禁食後以 thiopental 麻醉，犧牲時以心臟採血，每隻小鼠可採約 500 μ L 血液，於室溫靜置 30min 後，離心 10 分鐘以取得血清樣本，另取其肝臟及副睪脂肪組織進行秤重，並將組織儲存於-70°C 待之後分析。

表一、本試驗使用之動物飼料配方

Table 1. Compositions of the experimental diets.

Diets	ND	HFHCD HFHCD-C	HFHCD-CC
Protein (%)	14.3	14.1	14.2
Carbohydrates (%)	76.2	40.7	40.6
Fat (%)	9.5	45.2	45.2
kcal/g	3.8	4.8	4.8
Ingredients (g/kg diet)			
Casein (≥95%)			140
(Protein from ASEC)	140	175	(35)
L-Cystine	1.8	1.8	1.8
Corn starch			150.7
(Carbohydrates from ASEC)	465.7	289.3	(138.6)
Dextrinized corn starch	155	96.4	96.4
Sucrose	100	100	100
Lard	0	200	200
Soybean oil (no additives)			23.4
(Fat from ASEC)	40	40	(16.6)
Cellulose			44.8
(Fiber from ASEC)	50	50	(5.2)
Mineral mix (AIN-93G-MX)	35	35	35
Vitamin mix (AIN-93-VX)	10	10	10
Choline bitartrate (41.1% choline)	2.5	2.5	2.5

三、測定項目

- (一) 體重變化、附睪脂肪組織(epididymis adipose tissue)重量及肝臟重量，以電子磅秤進行測量。
- (二) 基本生化檢測包括血漿及肝臟三酸甘油酯(TG)和膽固醇(TC)分析；腎臟安全性分析以測量血漿之 BUN 及 Creatinine 參數代表；肝臟脂肪性發炎指數以血漿之 GOT 及 GPT 代表，均使用 FUJI DRI-CHEM NX500 生化儀搭配之生化試片分析。
- (三) 肝臟及附睪脂肪組織之病理切片。實驗終了小鼠犧牲後，取出肝臟及脂肪組織並浸泡於 4% paraformaldehyde，之後進行石蠟包埋及切片。執行基本 H&E 的組織染色，用以判斷肝臟及脂肪組織型態，透過顯微鏡觀察代表性影像。肝臟之病理切片委託世宥生技公司獸醫師判讀。

四、統計分析

使用 SPSS Statistic 12.0 版本軟體，以 Student's t test 分析正常飲食組及高脂飲食組之結果差異；以單因子變異數分析(One-way analysis of variance, ANOVA)分析高脂飲食組間不同試驗物質介入之影響，並以 LSD (Fishers Least Significant Difference) 進行事後檢定， $p < 0.05$ 表示具有統計上意義。

結果與討論

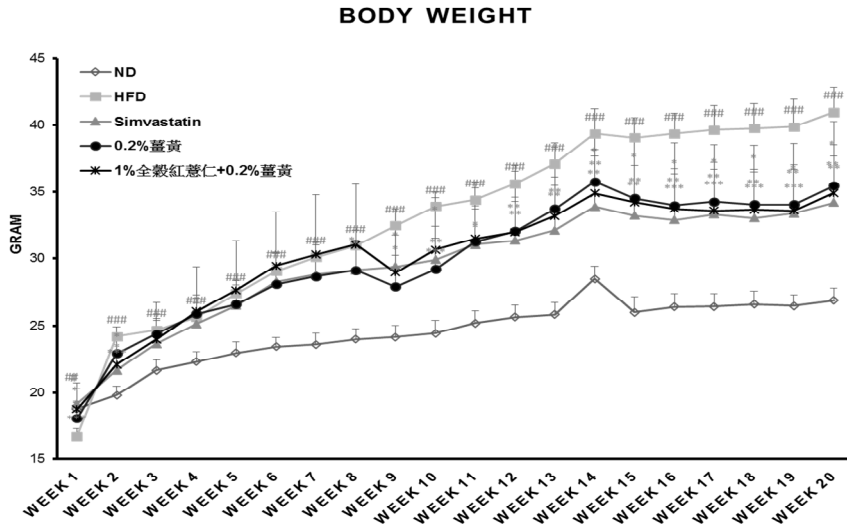
一、薑黃及紅薏仁對於小鼠體重、脂肪組織重量及肝臟重量之影響

本試驗中，薑黃組及薑黃薏仁組實驗動物之平均攝食量分別為 2.70 及 2.94 g/d，參考實驗動物與人之體表面積及攝食量⁽²³⁾換算 60kg 體重成人每日食用量，分別為薑黃 1.32-1.43 g/d、全穀薏仁為 143.4 g/d，對比前人研究文獻，本試驗之薑黃較一般試驗用量低，但卻是在日常保健較容易實施的劑量，薑黃粉可用膠囊錠劑或是食品型態如薑黃麵條、薑黃糖、咖哩(添加薑黃粉)等提供攝取。

本試驗採自由取食，由剩餘飼料重量計算推估採食量，試驗限制為無法確保每一隻動物均攝取相同飼料重量。試驗結果顯示在實驗第 1 週，體重在各組間並無顯著差異，而採用高脂高膽固醇飼料模式飲食之動物體重迅速增加，第 2 週後即明顯高於控制組(圖一)，可顯示餵食高脂高膽固醇飼料對小鼠體重增長有明顯之正相關。於八週飼養結束後，開始於高脂高膽固醇飼料模式飲食之動物飼料中分別混入本研究使用之試驗材料(0.2%薑黃及 0.2%薑黃+20%全穀紅薏仁)。可發現薑黃組及薑黃薏仁組之小鼠重量，於第九週起即明顯低於高脂高膽固醇飼料組(圖一)，於 20 週試驗結束後，體重則介於高脂高膽固醇飼料組及辛伐他汀組間，薑黃組及薑黃薏仁組有降低小鼠體重之效果($p < 0.05$ 、 $p < 0.01$)。從攝食量觀察，可發現薑黃顯著減少飼料攝食量($p < 0.001$)、同時顯著減少食物利用效率($p < 0.01$)，趨勢及變化幅度和使用辛伐他汀相似(表二)，顯示本減少體重的效果除了來自於減少攝食量之外，也減少食物利用率。餵食薑黃薏仁組對比薑黃組，其食物攝取量略高但食物利用效率降低(表二)，此結果應與添加薏仁相關，根據前人研究顯示，薏仁對大鼠及倉鼠可以顯著降低食物利用率並減少體重^(2,4,5,12)，其機制為紅薏仁之成分可促進 AMPK 酵素磷酸化，進一步促進葡萄糖和脂質分解代謝產生能量所致⁽¹²⁾。

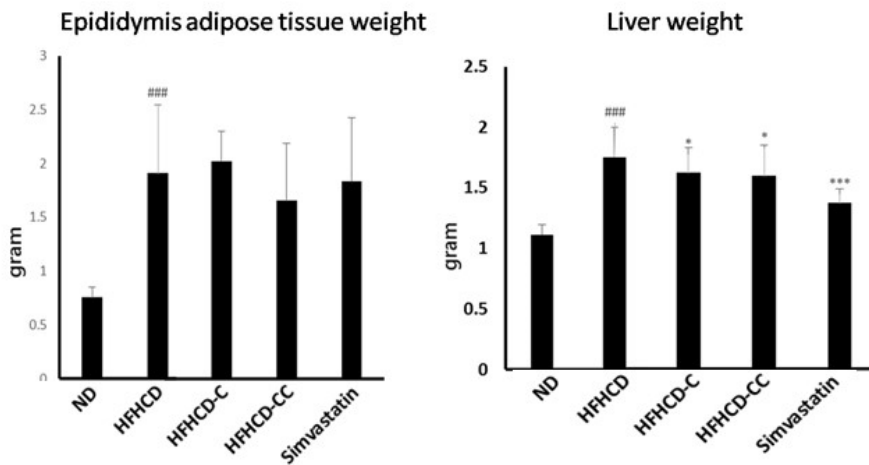
在肝臟重量方面，與控制組相比，餵食高脂高膽固醇飼料造成小鼠脂肪組織重量及肝臟重量顯著提升($p < 0.001$)(圖二)，肝臟對體重比值亦顯著高於控制組($p < 0.001$)(表三)，飲食添加薑黃或是薑黃薏仁則可顯著降低($p < 0.05$)，但以辛伐他汀效果最佳($p < 0.001$)。在肝臟對體重比方面，薑黃、薑黃薏仁及藥物組均顯著高於控制組($p < 0.001$)，三者之間數值接近。

針對脂肪重量與脂肪對體重比值，在薑黃、薑黃薏仁及辛伐他汀 3 組之間互相比較，可發現薑黃薏仁組之數值均較低，也符合薏仁可以減少脂肪組織重量之前人研究成果^(2,4,5,12)。



圖一、實驗動物在 20 週試驗期間之體重變化。

Fig.1. Body weight in C57BL/6J mice during 20 weeks period. (ND vs. HFHCD: #P < 0.05; ##P < 0.01; ###P < 0.001; Sample vs. HFHCD: *P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001).



圖二、薑黃及薑黃薏仁對於高脂飲食小鼠脂肪組織及肝臟重量之影響。

Fig. 2. Effects of turmeric and Job's tears on adipose tissue weight (A) and liver weight (B) in C57BL/6J mice fed with HFHCD. (ND vs. HFHCD: #P < 0.05; ##p < 0.01; ### p < 0.001; Sample vs. HFHCD: *p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001).

表二、薑黃及薑黃薏仁對餵食高脂飼料小鼠體重及飼料效率的影響

Table 2. Effects of turmeric and Job's tears on body weight gain and food efficiency in C57BL/6J mice fed with HFHCD.

Group	ND	HFHCD	HFHCD-C	HFHCD-CC	Simvastatin
Body weight					
Initial (g)	18.80 ± 0.55	16.72 ± 0.57 ^{###}	18.05 ± 1.21 [*]	18.78 ± 1.96 [*]	19.18 ± 1.15 ^{***}
End (g)	26.86 ± 0.92	40.94 ± 1.85 ^{###}	35.48 ± 3.06 ^{**}	34.93 ± 5.35 [*]	34.20 ± 3.48 ^{**}
Change (%)	42.92 ± 4.28	135.68 ± 23.43 ^{###}	96.87 ± 16.37 ^{***}	86.03 ± 20.27 ^{***}	78.33 ± 14.96 ^{***}
Average intake					
Food (g/d)	3.36 ± 0.37	3.32 ± 1.01	2.70 ± 0.28 ^{***}	2.94 ± 0.36 [*]	2.72 ± 0.28 ^{***}
Food efficiency ¹	1.71 ± 0.16	4.86 ± 0.72 ^{###}	3.71 ± 0.59 ^{**}	3.43 ± 0.91 ^{**}	3.20 ± 0.62 ^{***}

^{*,**,***} Statistically significant difference between ND group and high-fat diet group at $p < 0.05, 0.01, 0.001$.

^{###,####} Statistically significant difference between high-fat diet group and treated group at $p < 0.05, 0.01, 0.001$.

Value are expressed as mean ± SD.

¹Food efficiency: (body weight gain/total food intake)*100%.

表三、薑黃及薑黃薏仁對餵食高脂飼料小鼠肝臟及脂肪重量的影響

Table 3. Effects of turmeric and Job's tears on fat and liver weight in C57BL/6J mice fed with HFHCD

Group	ND	HFHCD	HFHCD-C	HFHCD-CC	Simvastatin
Liver weight (g)	1.11 ± 0.08	1.76 ± 0.30 ^{###}	1.55 ± 0.20 [*]	1.52 ± 0.25 [*]	1.31 ± 0.11 ^{***}
Fat weight (g)	0.76 ± 0.10	1.66 ± 0.88 ^{###}	1.94 ± 0.28	1.67 ± 0.54	1.85 ± 0.60
Liver/body weight (%)	4.12 ± 0.29	4.46 ± 0.27 ^{###}	4.30 ± 0.38 ^{***}	4.40 ± 0.56 ^{***}	3.85 ± 0.29 ^{***}
Fat/body weight (%)	2.79 ± 0.32	4.20 ± 2.00 ^{###}	5.37 ± 0.44 ^{***}	4.68 ± 0.80 ^{***}	5.29 ± 1.10 ^{***}

^{*,**,***} Statistically significant difference between ND group and high-fat diet group at $p < 0.05, 0.01, 0.001$.

^{###,####} Statistically significant difference between high-fat diet group and treated group at $p < 0.05, 0.01, 0.001$.

Value are expressed as mean ± SD.

二、薑黃對於小鼠血液脂質之影響

在血漿脂質方面，本研究控制組 C57BL/6 小鼠的 TG 與 TC 值為 57.7±18.6、72.9±6.3 mg/dL，以高脂飼料餵食後，HFHCD 組小鼠的 TG 與 TC 值分別增加至 84.7 ± 35.8、159.1 ± 20.4 mg/dL。與實驗條件接近的前人研究⁽³²⁾相比，正常飲食的 C57BL/6 小鼠的 TG 與 TC 值，平均分別約為 130、

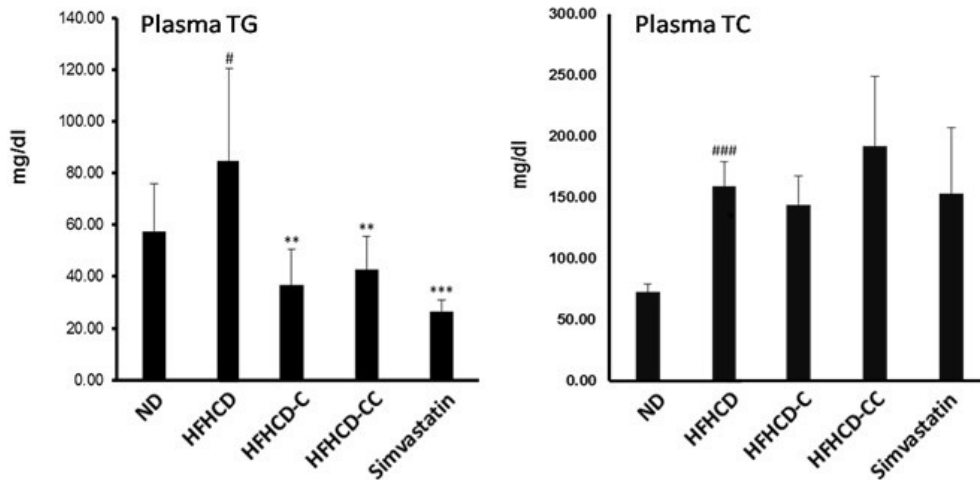
104 mg/dL，餵食高脂飼料後，TG 與 TC 值分別增加到 116.2、185.8 mg/dL。在另一篇 Schreyer 氏等研究中⁽³¹⁾，正常飲食的 TG 與 TC 值為 17、49 mg/dL，餵食高脂飼料後則為 7、129 mg/dL。在不同研究中，C57BL/6J 小鼠的血脂值呈現相當大的差異，可能為飼料組成不同，例如本研究控制組飼料之碳水化合物佔 76%，Silva 氏等使用之飼料碳水化合物佔 42%，但也不排除是實驗誤差所致。

與控制組相比，高脂高膽固醇飲食會顯著提升血漿中三酸甘油酯(TG， $p < 0.05$)數值，高脂飼料添加薑黃、薑黃薏仁及辛伐他汀皆可顯著降低血液中 TG 數值($p < 0.01$)(圖三)，對於肝臟 TG 也有同樣的效果(表四)，薑黃組降低血液及肝臟 TG 的幅度分別高達 56%、58%，是非常可觀的差異。高脂高膽固醇飲食會顯著提升血液及肝臟總膽固醇含量(TC; $p < 0.001$)，高脂飼料添加薑黃、薑黃薏仁及辛伐他汀對血漿 TC 無顯著改善(圖三)，但可顯著減少肝臟 TC ($p < 0.05$) (表四、圖四)。比較薑黃組及薑黃薏仁組的血液生化數值變化，薑黃添加薏仁對於血液與肝臟脂質並無特殊的協同作用或加乘效果(表四)。

在調節血脂的機制探討上，本試驗使用對照藥物辛伐他汀，他汀類藥物之主要效果為抑制 HMG-CoA 還原酶活性⁽¹⁷⁾，減少膽固醇合成前驅物 mevalonic acid 的合成，動物為了維持正常的生理功能運作，開始消耗儲存的膽固醇，並從血液中攝取利用 LDL-C，從而降低血中總膽固醇及 LDL-C。本研究中可得到一致的印證，包括辛伐他汀降低肝臟總膽固醇、血液及肝臟的三酸甘油酯(表四)，薑黃與薑黃薏仁組也有接近的效果。

Sahebkar 等⁽³⁰⁾指出薑黃素可影響多個有關脂質代謝酶的基因表現量，包括 PPAR- α 、PPAR- γ 、CETP 和 LPL，藉此降低三酸甘油酯之濃度，並透過抑制脂肪生成基因之表現量來降低血漿內三酸甘油酯和膽固醇濃度。Yiu 氏⁽⁴¹⁾等也證實了薑黃萃取物可以調節多個脂質代謝相關基因的表現量，包括 CYP7A1, LDL-receptor, HO-1 以及 HMG-CoA reductase 等，同時改善脂肪肝及減少肝臟脂質堆積，顯示薑黃調節血脂的作用可能與他汀類藥物類似。Panahi 等發現薑黃素可以調節受他汀類藥物影響的脂質代謝途徑^(19,24,28)，協同使用可降低他汀類藥物的有效劑量並降低嚴重不良反應的發生率，藉此作為他汀類藥物治療脂質代謝的輔助藥物。

在薑黃調節血脂的人體試驗方面，Qin 等⁽²⁷⁾ 進行一份系統性文獻回顧及統合分析研究，分析了 7 件薑黃對高血脂症狀(代謝症候群及第二型糖尿病)患者之人體試驗，結果指出薑黃粉末和薑黃素於食品上之添加，可顯著降低受試者之 TG，在改善 TC 上之療效則無定論，上述結果與本研究動物試驗結果一致。



圖三、薑黃及薑黃薏仁對於高脂飲食小鼠血液脂質之影響。

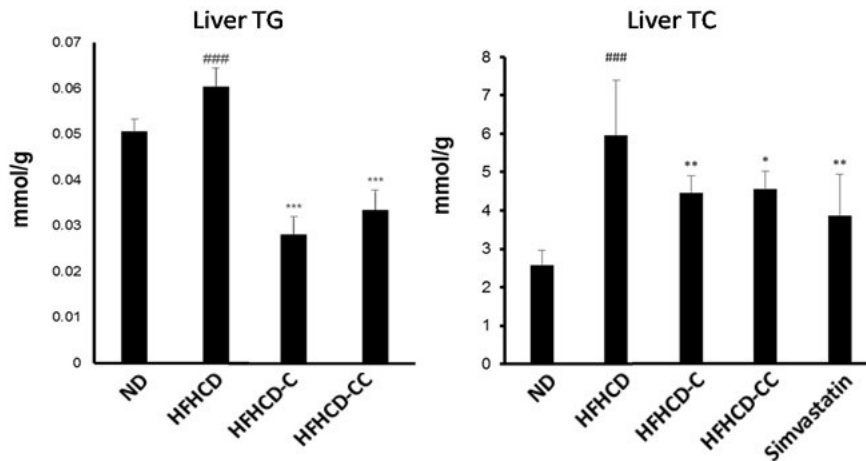
Fig. 3. Effects of turmeric and Job's tears on plasma TC (A) and plasma TG(B) in C57BL/6J mice fed with HFHCD. (ND vs. HFHCD: # $P < 0.05$; ## $P < 0.01$; ### $P < 0.001$; Sample vs. HFHCD: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$).

在薑黃素調節血脂研究方面也有無效的結果，Silva 氏等⁽³¹⁾以正常或高脂飼料餵食 C57BL/6 小鼠，同時每天給予每隻小鼠 8mg 的純薑黃素，發現並無法減少體重、脂肪組織重量、TG 與 TC。對比本研究在飼料中添加 0.2% 的全薑黃粉，換算每隻小鼠平均每天攝取 5.4mg 的薑黃粉，其中總薑黃素含量 6%，約為 0.324mg，低於 Silva 氏等給予的薑黃素重量，推測薑黃或薑黃素調節血脂應有一合適的濃度或用量範圍，超過之後反而無法呈現改善效果。

三、薑黃及薑黃薏仁對於小鼠肝臟脂質及肝臟損傷指數之影響

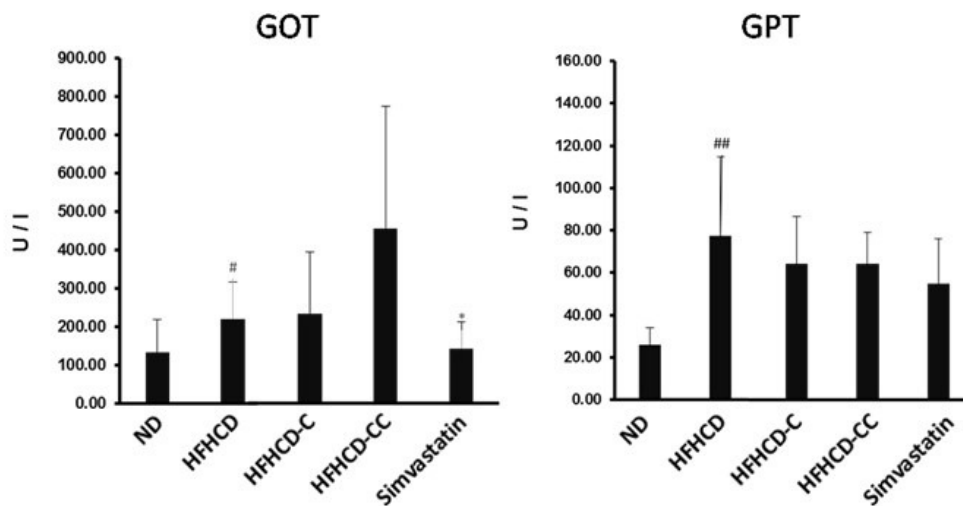
高脂飲食會增加肝臟 TC、TG ($p < 0.001$) 及肝臟損傷指數 GOT、GPT ($p < 0.05$, $p < 0.01$) (表三、圖四)。飼料中添加 0.2% 薑黃可降低肝臟 TG 與 TC ($p < 0.001$, 0.01)，同時顯著減少 BUN 數值 ($p < 0.001$)，意味著薑黃有減少肝臟脂質含量之潛力。而於肝臟損傷指數部分，於飼料中添加薑黃或薑黃薏仁皆無法顯著降低 GOT 及 GPT 的數值(表四、圖五)。

Mansour-Ghanaei 等⁽²¹⁾整理了 4 件薑黃對非酒精性脂肪肝患者肝臟發炎指數變化之人體試驗(共 228 位受試者)並進行統計分析，結果顯示在薑黃素劑量 $\geq 1000\text{mg/天}$ 的組別可顯著減少 ALT (-11.36 IU/L)，整體大數據分析在食用薑黃素 8 週後可以顯著減少 AST (-9.22 IU/L)，但服用 12 週的患者則無顯著差異，這結果或許顯示了薑黃素作為改善脂肪肝或肝臟損傷的補充劑上，需注意使用期間與劑量，才可獲得最佳效果。



圖四、薑黃及薑黃薏仁對於高脂飲食小鼠肝臟脂質之影響。

Fig. 4. Effects of turmeric and Job's tears on liver TC(A) and liver TG(B) in C57BL/6J mice fed with HFHCD. (ND vs. HFHCD: # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$; Sample vs. HFHCD: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

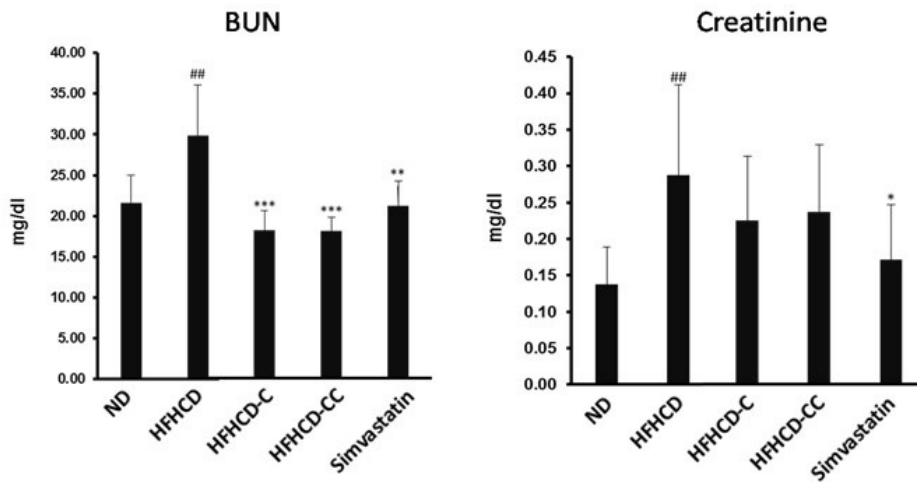


圖五、薑黃及薑黃薏仁對於高脂飲食小鼠肝損傷指數之影響。

Fig. 5. Effects of turmeric and Job's tears on liver damage indexed with GOT and GPT in C57BL/6J mice fed with HFHCD. (ND vs. HFHCD: # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$; Sample vs. HFHCD: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

四、薑黃對於小鼠腎功能指數之影響

尿素氮(BUN)及肌酐酸(Creatinine)是臨床上最常用的腎功能指標。尿素氮是人體蛋白質代謝的產物，由肝臟合成，並由腎臟將其過濾到尿中而排出體外，當腎臟受損或腎功能障礙時，此項功能可能因此降低或完全喪失，導致過多的尿素氮累積在血液中，而出現濃度上升的情形；血漿中的肌酐酸則主要來自於肌肉蛋白質代謝產生，透過腎臟由尿液排出，腎功能之減退亦會造成血中肌酐酸濃度上升的現象。本試驗針對小鼠血液生化值進行腎功能檢測，結果顯示高脂高膽固醇飼料會顯著增加小鼠之尿素氮及肌酐酸，於高脂高膽固醇飼料中添加薑黃及全穀紅薏仁薑黃可顯著降低尿素氮($p < 0.001$)之數值(圖六、表四)，而薑黃的添加雖可使肌酐酸數值略微下降，但數據上未能呈現顯著差異。此實驗結果顯示，薑黃或可改善腎功能，或是透過改善各項生理指標包括血脂、肝臟脂質等等，達到減少腎臟負荷的效果。



圖六、薑黃及薑黃薏仁對於高脂飲食小鼠血漿尿素氮與肌酐酸之影響。

Fig. 6. Effects of turmeric and Job's tears on blood urine and creatinine in C57BL/6J mice fed with HFHCD. (ND vs. HFHCD: # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$; Sample vs. HFHCD: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

表四、薑黃及薑黃薏仁對餵食高脂高膽固醇飲食小鼠血漿生化數值的影響

Table 4. Effects of turmeric and Job's tears on plasma biochemical indices in C57BL/6J mice fed with HFD

Group	ND	HFHCD	HFHCD-C	HFHCD-CC	Simvastatin
TG (mg/dL)	57.5 ± 18.6	84.7 ± 35.8 [#]	36.9 ± 13.8 ^{**}	42.9 ± 12.9 ^{**}	26.6 ± 4.3 ^{***}
TC (mg/dL)	72.9 ± 6.3	159.1 ± 20.4 ^{###}	144.1 ± 23.7	192.2 ± 56.8	153.0 ± 54.6
Liver TG (μmol/g)	5.06 ± 2.71	6.65 ± 5.26 ^{####}	2.82 ± 3.94	3.35 ± 4.40	4.62 ± 2.61
Liver TC (mmol/g)	2.58 ± 0.37	5.96 ± 1.43 ^{####}	4.46 ± 0.45	4.55 ± 0.47	3.85 ± 1.09
GOT (U/L)	137.85 ± 88.97	220.52 ± 99.23 [#]	235.29 ± 156.62	461.62 ± 316.17	142.86 ± 72.61 [*]
GPT (U/L)	26.32 ± 8.15	74.78 ± 38.04 ^{###}	63.85 ± 25.17	63.65 ± 14.54	55.04 ± 23.29
BUN (mg/dL)	21.63 ± 3.42	29.84 ± 6.21 ^{###}	18.15 ± 2.39 ^{***}	18.05 ± 1.73 ^{***}	21.16 ± 3.02 ^{**}
CRE (mg/dL)	0.14 ± 0.05	0.29 ± 0.12 ^{###}	0.23 ± 0.09	0.24 ± 0.09	0.17 ± 0.08 [*]

^{*,**,***} Statistically significant difference between ND group and high-fat diet group at $p < 0.05, 0.01, 0.001$.

^{###,####} Statistically significant difference between high-fat diet group and treated group at $p < 0.05, 0.01, 0.001$.

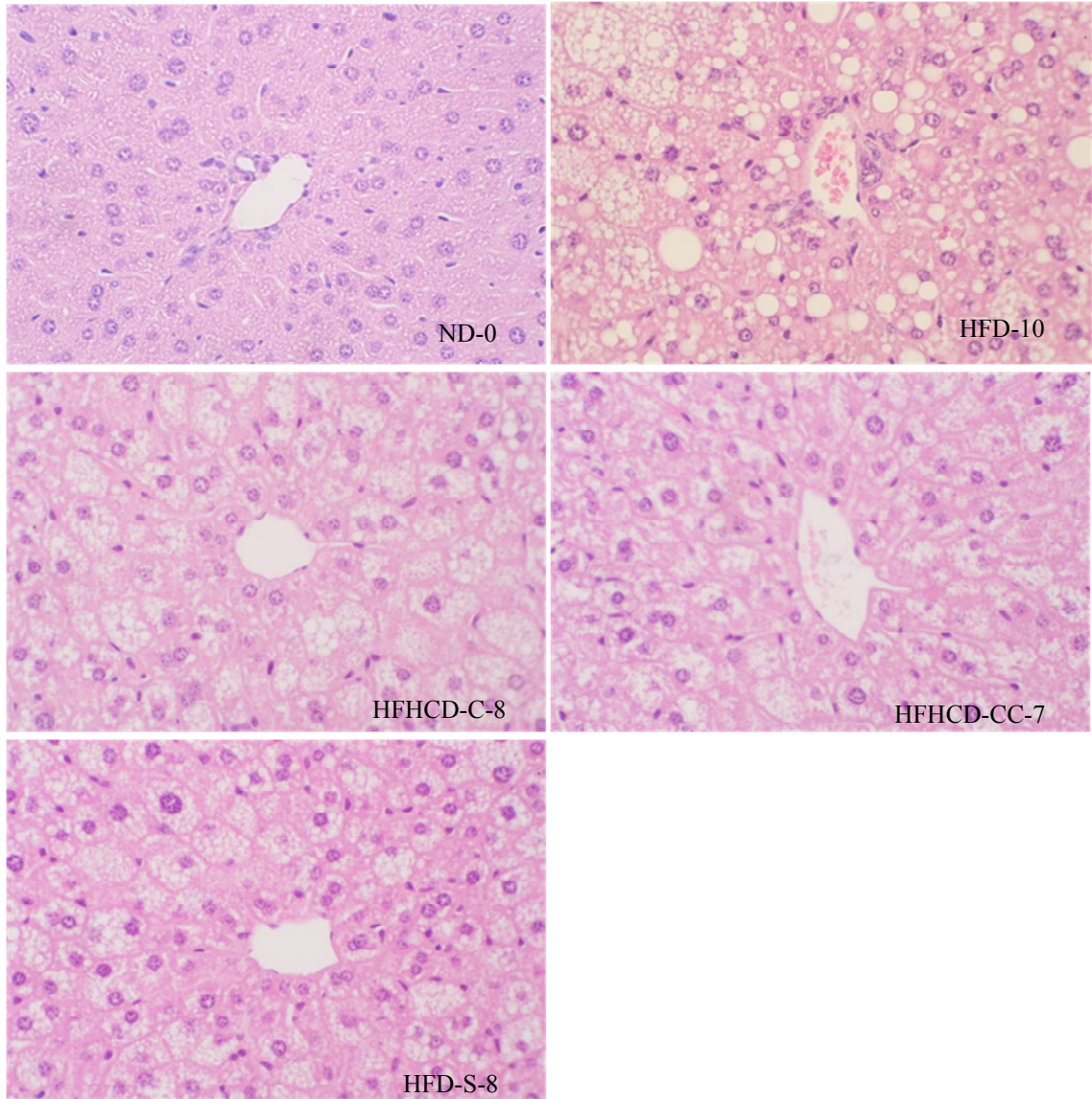
Value are expressed as mean ± SD.

TG, triglyceride (mg/dL); TC, total cholesterol (mg/dL); GOT, glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, glutamic pyruvic transaminase; BUN, blood urea nitrogen (mg/dL); CRE, creatinine (mg/dL).

五、薑黃對於小鼠肝臟組織病理學檢查及評分

小鼠犧牲後進行肝臟組織切片，並以 H&E 染色進行組織病理學檢查，由切片結果可以觀察到控制組的肝細胞排列緊密且整齊，而高脂高膽固醇飼料組則產生許多脂肪，造成肝細胞排列較為鬆散且凌亂。於飼料中添加薑黃及薑黃薏仁則對肝臟細胞有不同程度的改善(圖七)。

組織切片委請世宥生物科技公司的專任獸醫師進行脂肪肝症狀評分(表一)，以控制組作為 0 分，高脂高膽固醇飼料組作為 10 分，結果顯示薑黃及薑黃薏仁的添加可降低脂肪肝之程度分別為 8 分及 7 分，與降膽固醇藥辛伐他汀之評值 8 分相同或略優。



圖七、高脂飲食誘導肥胖之 C57BL/6J 小鼠肝臟組織切片圖。各組代號後之數字代表由肝臟切片判讀之脂肪肝數值，其中 0 為正常(控制組)，10 為脂肪肝(高脂高膽固醇飼料組)。

Fig. 7. The histological analysis of liver tissue in C57BL/6 mice fed with HFHCD and test diet. The number after the codes in each figure represent the fatty liver score judged by the liver biopsy, in which '0' represent normal liver (the control) and '10' is the HFHCD group.

結 論

依據衛生福利部 2013-2016「國民營養健康狀況變遷調查」顯示，我國成人過重及肥胖盛行率已高達 45.4%⁽⁶⁾，依據國人全民健康保險就醫疾病資訊，在肥胖相關的醫療花費方面，肥胖與過重易引發的糖尿病、高血壓、腦血管疾病、缺血型心臟病、代謝性疾患等疾病，已佔全民健康保險費用的 14.2%，若以該年度國民醫療保健支出 7 兆 3,842 億元計算，肥胖相關醫療保健支出已達 1 兆 486 億元。肥胖所造成的健康危害已成為我國一大國安議題，單以藥物進行治療僅為治標不治本的方法，其所衍生出的醫療支出亦造成龐大的社會成本。近年來，除了提倡運動、健康飲食等良好生活型態外，由飲食介入預防疾病也成為重要方法之一。

本研究結果顯示，高脂飼料中添加 0.2% 之全薑黃粉可有效降低高脂飲食模式小鼠之體重、血脂，減少肝臟脂肪改善脂肪肝，並減少尿素氮，可改善腎臟功能，換算人體食用劑量為 1.32-1.43 g/d。添加 20% 的全穀薏仁於飼料中，可以減少脂肪重量，但是與薑黃併用對改善血脂及脂肪肝的效果並不顯著，推測在此添加量下，在調節血脂及護肝功效方面並無協同作用。從本試驗與前人研究結果顯示，全薑黃粉對於改善健康，減緩肥胖的效果相當全面，可作為國內保健特作物之選擇。目前在國內以健食字登記可調節血脂的產品包括油品(魚油、調和油等)、燕麥、天然植物素材(如洛神花、番茄汁、藻類)、含膳食纖維高纖產品等，尚無薑黃產品，未來可在此研究劑量基礎上開發調節血脂及護肝產品。

誌 謝

本研究由農委會科技計畫補助(計畫名稱：抗代謝症候群機能性產品研發，計畫編號：107 農科-13.3.1-子-C1)，特此致謝。

參考文獻

1. 邱琴瑟、郭培圻 2011 薑黃素的成分與應用 中華體育季刊 25(3): 410-418.
2. 陳裕星、洪鈺雯、蘇致柔、楊啟裕 2019 全穀薏仁對餵與高脂高膽固醇飲食大鼠血液及肝臟脂質的影響 臺中區農業改良場研究彙報 145: 65-76。
3. 楊莉君、陳美櫻、許文音、白永河、喻小珠、蔡敬民 1998 薏仁對高血脂病患血脂質及血糖的影響 食品科學 25(6): 727-736。
4. 楊莉君、蔡敬民 1998 薏苡對倉鼠血漿脂質的影響 食品科學 25(5): 638-650。
5. 蔡敬民、楊莉君、許輝吉 1999 薏苡攝取可改善倉鼠因高油飲食所造成之肝臟脂質堆積 食品科學 26(3): 265-276。
6. 衛生福利部 2019 國民營養健康狀況變遷調查(102-105年)衛生福利部國民健康署委託研究計畫 2022 年 4 月 21 日讀取。

7. Aggarwal, B. B., Yuan, W., Li, S., & Gupta, S. C. 2013. Curcumin-free turmeric exhibits anti-inflammatory and anticancer activities: Identification of novel components of turmeric. *Molecular nutrition & food research*, 57(9), 1529-1542.
8. Ahmed, T., & Gilani, A. H. 2014. Therapeutic potential of turmeric in Alzheimer's disease: curcumin or curcuminoids? *Phytotherapy Research*, 28(4), 517-525.
9. Casavalle, P. L., F. Lifshitz, L. S. Romano, M. Pandolfo, A. Caamano, P. M. Boyer and S. M. Friedman. 2014. Prevalence of dyslipidemia and metabolic syndrome risk factor in overweight and obese children. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 12(2): 213-223.
10. Chainani-Wu, N. 2003. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *The Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 9(1), 161-168.
11. Chen, C. C., Chen, Y., Hsi, Y. T., Chang, C. S., Huang, L. F., Ho, C. T., ... & Kao, J. Y. 2013. Chemical constituents and anticancer activity of *Curcuma zedoaria* roscoe essential oil against non-small cell lung carcinoma cells in vitro and in vivo. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(47), 11418-11427.
12. Chiang, H., Lu, H. F., Chen, J. C., Chen, Y. H., Sun, H. T., Huang, H. C., ... & Huang, C. 2020. Adlay seed (*Coix lacryma-jobi* L.) extracts exhibit a prophylactic effect on diet-induced metabolic dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020.
13. Dorai, T., Cao, Y. C., Dorai, B., Buttyan, R., & Katz, A. E. 2001. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. III. Curcumin inhibits proliferation, induces apoptosis, and inhibits angiogenesis of LNCaP prostate cancer cells in vivo. *The prostate*, 47(4), 293-303.
14. Gaggini, M., M. Morelli, E. Buzzigoli, R. A. DeFronzo, E. Bugianesi, and A. Gastaldelli. 2013. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 5(5): 1544-1560.
15. Gupta, S. C., S. Patchva and B. B. Aggarwal. 2013. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *The AAPS journal*. 15(1): 195-218.
16. Hutchins-Wolfbrandt, A., & Mistry, A. M. 2011. Dietary turmeric potentially reduces the risk of cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12(12), 3169-73.
17. Kureishi, Y., Luo, Z., Shiojima, I., Bialik, A., Fulton, D., Lefer, D. J., ... & Walsh, K. 2000. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nature medicine*, 6(9), 1004-1010.
18. Lee, J. Y., Lee, Y. M., Chang, G. C., Yu, S. L., Hsieh, W. Y., Chen, J. J., ... & Yang, P. C. 2011. Curcumin induces EGFR degradation in lung adenocarcinoma and modulates p38 activation in intestine: the versatile adjuvant for gefitinib therapy. *PloS one*, 6(8), e23756.

19. Leung, B. P., Sattar, N., Crilly, A., Prach, M., McCarey, D. W., Payne, H., ... & McInnes, I. B. 2003. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *The Journal of Immunology*, 170(3), 1524-1530.
20. Lev-Ari, S., Starr, A., Vexler, A., Karaush, V., Loew, V., Greif, J., ... & Ben-Yosef, R. 2006. Inhibition of pancreatic and lung adenocarcinoma cell survival by curcumin is associated with increased apoptosis, down-regulation of COX-2 and EGFR and inhibition of Erk1/2 activity. *Anticancer research*, 26(6B), 4423-4430.
21. Mansour-Ghanaei, F., M. Pourmasoumi, A. Hadi, F. Joukar. 2019. Efficacy of curcumin/turmeric on liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials, *Integrative Medicine Research*, 8(1): 57-61.
22. Mishra, S., & Palanivelu, K. 2008. The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 11(1), 13.
23. Nair, A. B., & Jacob, S. 2016. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*, 7(2), 27.
24. Nasri, H., Sahinfard, N., Rafieian, M., Rafieian, S., Shirzad, M., & Rafieian-Kopaei, M. 2014. Turmeric: A spice with multifunctional medicinal properties. *Journal of HerbMed Pharmacology*, 3.
25. Navekar, R., Rafraf, M., Ghaffari, A., Asghari-Jafarabadi, M., & Khoshbaten, M. 2017. Turmeric supplementation improves serum glucose indices and leptin levels in patients with nonalcoholic fatty liver diseases. *Journal of the American College of Nutrition*, 36(4), 261-267.
26. Panahi, Y., Y. Ahmadi, M. Teymouri, T.P. Johnston, A. Sahebkar. 2018. Curcumin as a potential candidate for treating hyperlipidemia: A review of cellular and metabolic mechanisms. *J Cell Physiol*. 233: 141–52.
27. Qin, S., L.Huang, J. Gong, S. Shen, J. Huang, H. Ren and H. Hu. 2017. Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J*. 16(1): 68.
28. Riyad, P., Purohit, A., Sen, K., & Ram, H. 2022. Atherosclerotic plaque regression and HMG-CoA reductase inhibition potential of curcumin: An integrative omics and in-vivo study. *Journal of Applied Biology and Biotechnology*, 10(1), 129-135.
29. Sahebkar, A. 2014. Curcuminoids for the management of hyper-triglyceridaemia. *Nat Rev Cardiol*. 11: 123.
30. Sahebkar, A. 2014. Low-density lipoprotein is a potential target for curcumin: novel mechanistic insights. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 114: 437-8.
31. Schreyer, S. A., Wilson, D. L., & LeBoeuf, R. C. 1998. C57BL/6 mice fed high fat diets as models for diabetes-accelerated atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 136(1), 17-24.

32. Silva, C. B., Fassini, P. G., Ramalho, L. N. Z., da Conceição, E. C., Zordan, A. J. C. M., Carlos, D., & Suen, V. M. M. 2020. Curcuma supplementation in high-fat-fed C57BL/6 mice: no beneficial effect on lipid and glucose profile or prevention of weight gain. *European journal of nutrition*, 59, 93-102.
33. Small, G. W., P. Siddarth, Z. Li, K. J. Miller, L. Ercoli, N. D. Emerson and J. R. Barrio. 2018. Memory and brain amyloid and tau effects of a bioavailable form of curcumin in non-demented adults: a double-blind, placebo-controlled 18-month trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 26(3): 266-277.
34. Sun, X. D., Liu, X. E., & Huang, D. S. 2012. Curcumin induces apoptosis of triple-negative breast cancer cells by inhibition of EGFR expression. *Molecular medicine reports*, 6(6), 1267-1270.
35. Uchio, R., Higashi, Y., Kohama, Y., Kawasaki, K., Hirao, T., Muroyama, K., & Murosaki, S. 2017. A hot water extract of turmeric (*Curcuma longa*) suppresses acute ethanol-induced liver injury in mice by inhibiting hepatic oxidative stress and inflammatory cytokine production. *Journal of Nutritional Science*, 6.
36. Vafaeipour, Z., B. M. Razavi and H. Hosseinzadeh. 2022. Effects of turmeric (*Curcuma longa*) and its constituent (curcumin) on the metabolic syndrome: An updated review. *Journal of Integrative Medicine*, 20(3), 193-203.
37. Van Dijk, S. J., R. L. Tellam, J. L. Morrison, B. S. Muhlhausler and P. L. Molloy 2015. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clinical epigenetics*. 7(1): 1-13.
38. White, C. M., & Lee, J. Y. 2019. The impact of turmeric or its curcumin extract on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review of clinical trials. *Pharmacy Practice (Granada)*, 17(1).
39. World Health Organization. 2021. Obesity and overweight. Detail. Fact sheets. Newsroom. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [accessed 21 April 2022].
40. Yin, W., Carballo-Jane, E., McLaren, D. G., Mendoza, V. H., Gagen, K., Geoghagen, N. S., ... & Strack, A. M. 2012. Plasma lipid profiling across species for the identification of optimal animal models of human dyslipidemia. *Journal of lipid research*, 53(1), 51-65.
41. Yiu, W. F., Kwan, P. L., Wong, C. Y., Kam, T. S., Chiu, S. M., Chan, S. W., & Chan, R. 2011. Attenuation of fatty liver and prevention of hypercholesterolemia by extract of *Curcuma longa* through regulating the expression of CYP7A1, LDL - receptor, HO - 1, and HMG - CoA reductase. *Journal of Food Science*, 76(3), H80-H89.
42. Zhang, L., Tao, X., Fu, Q., Ge, C., Li, R., Li, Z., ... & Song, X. 2019. Curcumin inhibits cell proliferation and migration in NSCLC through a synergistic effect on the TLR4/MyD88 and EGFR pathways. *Oncology reports*, 42(5), 1843-1855.

Effects of turmeric (*Curcuma longa*) and Job's tears (*Coix lacryma-jobi*) on Serum and Hepatic Lipid Profiles in Mice Fed with a High-fat-high-cholesterol Diet¹

Yu-Hsin Chen², Kai-Liang Tang², Wei-Chung Chiou³, Ruey-Yu Hsieh⁴,
Cheng Huang^{3*}

ABSTRACT

Tumeric (*Curcuma longa*) is one of the traditional medicinal foods in China and India. Its main ingredient, curcumin, is recognized as the major functional compounds. Curcumin shown multiple functions such as ameliorating hyperlipidemia, anti-inflammatory, anti-oxidation, hepatic protection and anti-tumors. This study uses C57BL/6J mice fed with high fat high cholesterol diet (HFHCD) for 8 weeks to induce fatty liver, test materials were incorporated into HFHCD afterwards for another 12 weeks. The experiment consisted of two groups, supplementation of 0.2% turmeric powder (HFHCD-C), and whole grain Job's tear (*Coix lacryma-jobi* var. Ma-yuen) replaced 20% of HFHCD diet with 0.2% turmeric powder (HFHCD-CC), simvastatin was used as the positive control group. At the end of experiment, all mice were sacrificed to examine the effects of turmeric or turmeric-Job's tears on serum and hepatic lipids profiles. The results showed that mice fed with HFHCD were all induced hyperlipidemia and fatty liver. Both groups supplemented with turmeric (HFHCD-C), or turmeric-Job's tears (HFHCD-CC) could reduce body weight gain and liver weight significantly. The serum TG, hepatic TC, TG and the concentration of blood urea nitrogen was all reduced significantly. The addition of whole grain job's tear in diet could reduce food efficiency and total fat weight, while the lipids profiles did not differ significantly with turmeric group in this experiment. In conclusion, turmeric can ameliorate hyperlipidemia and fatty liver in this study. Turmeric showed great potential to be developed as a healthy food for hyperlipidemia and non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: curcumin, fatty liver, hyperlipidemia, BUN

¹ Contribution No.1035 from Taichung DARES, COA.

² Associate Researcher and Assistant Researcher of Taichung DARES, COA.

³ Master and Professor of Department of Biotechnology and Laboratory Science in Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University. *Corresponding author.

⁴ President of Fong-Man Farm, Taiwan.