

代謝症候群保健食品之 分子生物技術篩選平台 的建立

撰文/謝淑貞·謝旺儒

代謝症候群是一種結合腹部肥胖、胰島素抗性、高血脂、高血壓等臨床症狀的症候群，於營養過剩的已開發國家中其發生率顯著較高。在台灣，代謝症候群的患病人數正急遽增加中，代謝症候群及其相關病症如心血管疾病、糖尿病以及非酒精型肝炎等所耗費的醫療成本超過名列十大死因第一位的癌症，造成社會的重大負擔。但目前上市的藥物具有體重增加，肝毒性和心臟衰竭等副作用，因此，尋找其他無副作用的替代藥物和具有預防或治療效果的保健食品有其迫切性。本文將介紹代謝症候群的發生機制，並透過對這些分子致病機轉的了解，對於目前尋找具有預防或治療代謝症候群之保健食材的研究方法作探討。

代謝症候群的定義

早在 1920 年代，瑞典醫師 Kylin 發現高血壓、高血糖和痛風常出現在同一個病人身上，因為過往文獻資料尚未提及此病症，因此將其命名為“X 症候群”。1980 年 Margeret Albrink 開始注意到肥胖和高血脂中三酸甘油酯以及高血壓之間的相關性；接著在 1988 年由 Reaven 將這種症候群作更明確的敘述，提出“症候群 X”的概念，認為這樣的疾病和胰

島素抗性有關，並指出這種病患罹患心血管疾病的機會明顯增加 (Reaven and Chen, 1988)。在 1980 年代之間，對於這種結合心血管疾病和代謝失常的症候群除了以症候群“X”敘述之外，還有“死亡四重奏”和“胰島素抗性症候群”等不同的名稱。於 1998 年，世界衛生組織 (WHO) 率先提出代謝症候群的定義，認為胰島素抗性是該病症最重要的指標，另外合併以下指標兩項及以上者，即為代謝症候群；這些指標包括肥胖（男性腰臀比大於 0.9，女性腰臀比大於 0.85；或 BMI 在 30 以上者）；血壓大於 140/90 毫米汞柱；脂質代謝異常（三酸甘油酯大於 150 毫克/公合或高密度脂蛋白過低：男性低於 35 毫克/公合，女性低於 45 毫克/公合）；微蛋白尿。在世界衛生組織發表其定義以後，隨即有許多醫藥社群根據其定義作細部調整，其中最廣為被接受的是 2001 年美國膽固醇教育計畫所提出的定義，此代謝症候群的定義必須滿足下列標準症狀至少三種，這些病症包括：(1) 男性腰圍大於 102 公分，女性大於 88 公分。(2) 三酸甘油酯大於 150 毫克/公合。(3) 男性高密度脂蛋白膽固醇低於 40 毫克/公合，女性低於 50 毫克/公合。(4) 血壓大於等於 130/85 毫米汞柱。(5) 空腹血糖大於等於 110 毫克/公合。由於該定義不需

要鑑定胰島素抗性的產生，使其檢驗相對方便，因此被廣泛作為公衛調查的依據，並成為臨床診斷的指標 (Kubota *et al.*, 1999)。此外，在 2005 國際糖尿病聯合會定義中，中心肥胖為必要的診斷標準，其中腰圍的標準，依各種族不同而訂有不同的標準。亞洲地區的腰圍標準除日本研究人員建議男性為 85 公分，女性為 90 公分外，南亞及台灣均為男性 90 公分，女性 80 公分；除中心肥胖外，患者必須再加上以下標準至少兩項：(1) 三酸甘油酯大於 150 毫克 / 公合。(2) 男性高密度脂蛋白膽固醇低於 40 毫克 / 公合，女性低於 50 毫克 / 公合。(3) 血壓大於等於 130/85 毫米汞柱。(4) 空腹血糖大於等於 100 毫克 / 公合。這項定義中最特別的是以肥胖取代胰島素抗性，作為最重要的診斷指標。但國際糖尿病聯合會的定義也因為過度強調肥胖且忽略胰島素抗性而造成研究人員的質疑。值得注意的是，肥胖的定義必須根據不同的種族和國家作調整。舉例來說，與西方國家相比，南亞國家的人民在較小的 BMI 即有可能罹患代謝症候群 (Chen and Pan, 2007)。

代謝症候群的病理以及分子致病的機轉

就如同代謝症候群這個病名所透露的訊息一般，其複雜的病徵使其致病機轉的研究相形困難。但吾人可以從目前各種不同醫藥團體對代謝症候群的定義中歸納出幾個重要的元素，藉此可以分析各元素的病理機制，並且以分子機制的角度去聯結各個元素之間的關係，可望從中解析出代謝症候群的致病機轉，此將有利於該疾病的控制與治療。目前對代謝症候群的定義主要由胰島素抗性、肥胖、動脈粥樣硬化性高血脂以及內皮細胞失能所組成，其中胰島素抗性和肥胖為代謝症候群的初期症徵，而動脈粥樣硬化性高血脂以及內皮細胞失能則為其進程的結果，以下將就此四個元素分別討論。

(一) 胰島素抗性

胰島素是胰臟所分泌的蛋白質，可調控生物體內許多的生化代謝過程，包括胺基酸攝取、蛋白質

合成以及分解、脂肪組織的脂質分解、極低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 中三酸甘油酯的分泌、脂蛋白的脂肪分解酵素活性調控、肌肉細胞和脂肪組織中的葡萄糖吸收、肌肉和肝臟的肝醣合成及其內生性葡萄糖的調控。因此，當血糖過高時，胰島素可在包括肌肉、肝臟、脂肪等對於胰島素敏感的組織中增加其葡萄糖的吸收，藉此降低血中的葡萄糖濃度。在肌肉和脂肪組織中胰島素透過細胞表面的葡萄糖轉運子 4 (glucose transporter 4) 來促進葡萄糖的吸收。而在肌肉和肝臟中胰島素刺激葡萄糖合成肝醣。在肝臟，胰島素可降低醣質新生反應，因此可預防更多的葡萄糖進入血液循環。在脂肪組織，胰島素抑制脂肪的降解並增加葡萄糖的吸收。整體而言，胰島素降低血液循環中的葡萄糖濃度，並加速葡萄糖轉換成儲存能量的分子。當胰島素抗性發生時，肌肉、肝臟、脂肪等組織不再對胰島素敏感，因此造成血中葡萄糖濃度上升，而產生許多的病理現象。當胰島素抗性發生在脂肪組織中時，會造成激素敏感脂肪酶和脂肪組織中三酸甘油酯的脂肪分解酵素活性失去調控，使得三酸甘油酯過度分解 (Kahn and Flier, 2000)，而導致大量的脂肪酸進入血液循環；血漿中過量的脂肪酸進一步又更惡化胰島素抗性的狀況 (Kahn *et al.*, 2001)。肝臟在生物體的代謝反應中扮演極重要的角色，已有報告指出，當脂肪酸大量入肝組織時可造成肝組織的胰島素抗性。在肝臟發生胰島素抗性的病人中，其肝組織有高濃度的脂肪酸，並且以極低密度脂蛋白的形式將過多的三酸甘油酯釋出肝臟，此與研究報告指出血中過高的 VLDL 的濃度可被作為代謝症候群的指標的看法相符 (Flegal *et al.*, 1998)。此外，血中高脂肪酸濃度會抑制胰島素對肌肉組織吸收血中葡萄糖的促進作用。

(二) 肥胖

近十幾年來世界性的肥胖人口增加已被認為與盛行率逐年上升的胰島素抗性有很大的相關性。雖

然並非所有的體重過重或肥胖個體的生化代謝一定不正常，但公衛調查顯示，大部份的肥胖個體都有胰島素抗性的現象發生。許多研究者也指出肥胖率的增加對代謝症候群的盛行有絕對的關係，也因此，國際糖尿病聯合會把肥胖列入代謝症候群診斷的必要條件。過往的概念中，脂肪組織的唯一功能即能量的儲存，但越來越多的研究結果指出，脂肪組織是一個複雜且具高度代謝活性的分泌器官 (Ahima and Flier, 2000)。脂肪組織除了受中央神經系統和荷爾蒙調控之外，也可以製造和分泌某些重要的因子，這些因子包括參與類固醇代謝的酵素，白血球生長激素和其他與免疫反應有關的蛋白質；這些由脂肪組織分泌的蛋白質統稱為脂肪激素，而脂肪組織的大小會影響其分泌的功能。人體在進食時攝入脂肪酸，形成三酸甘油酯儲藏於脂肪組織，而在禁食時將脂肪組織的三酸甘油酯分解，釋出脂肪酸到週邊組織進行 β 氧化 (β -oxidation) 以提供能量 (Rosen and Spiegelman, 2006)，其中最主要進行 β 氧化的組織為肌肉。在營養過剩的狀態，脂肪細胞吸收更多的脂肪酸進行三酸甘油酯的合成及儲藏，使得脂肪細胞體積變大，而血中脂肪酸雖微幅上升，此時肌肉組織會加速 β 氧化以消耗過多的脂肪酸。但隨著脂肪堆積的增加，脂肪組織分泌的功能會受到阻礙，例如瘦體素 (leptin) 的功能即受到抑制。瘦體素是一種脂肪組織分泌的脂肪激素，藉由降低非脂肪組織的脂質生成以及增加脂肪酸的 β -氧化，瘦體素可以保護非脂肪組織在營養過剩的情形下免於脂肪堆積，將這些過多的能量轉為熱能。如此可減少游離脂肪酸走向可能產生毒性的非氧化代謝路徑。一旦大量的游離脂肪酸產生時，誘發瘦體素產生的訊息會被啟動，但基於目前尚不清楚的機制，有時取而代之的是瘦體素阻抗的現象，並且導致細胞凋亡。游離脂肪酸導致的細胞毒性主要來自脂肪酸進行非氧化代謝路徑，因而產生具有毒性的代謝產物，如神經醯胺 (ceramide)，因而誘發 iNOS (inducible nitric oxide synthase) 的產生，進而

導致胰臟 β 細胞的凋亡 (Lin *et al.*, 1995)，及後續的糖尿病產生。游離脂肪酸的增高導致胰島素抗性，而胰島素抗性也會因為胰島素的功能喪失而造成更多的游離脂肪酸的產生。此外，當脂肪細胞過度累積脂肪時，會促使脂肪細胞分泌單核細胞趨化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)，並因此吸引巨噬細胞進入脂肪細胞 (Curat *et al.*, 2004)。正常個體的脂肪組織內有大約 5-10% 的巨噬細胞，而肥胖的個體則最高有 50% 的巨噬細胞出現。浸潤的巨噬細胞分泌腫瘤壞死因子 (TNF- α)，誘發發炎反應，並使得脂肪組織攝入游離脂肪酸的反應受到阻礙，使得過多的游離脂肪酸得以進入肌肉組織，造成肌肉組織的粒腺體失活， β -氧化受阻，造成長鏈脂肪酸的堆積，因而影響葡萄糖的吸收，導致胰島素抗性的產生，而類似的過程也出現在肝臟和胰臟，破壞其代謝的能力 (Lagathu *et al.*, 2006)。另有研究顯示，脂肪的堆積將導致脂肪細胞的增生肥大，並進一步活化 NF- κ B 的活性，而且在肥胖 Zucker 大鼠中給予 NF- κ B 的抑制劑 PDTC 可減少總脂肪、腹部脂肪及血清中的前發炎反應細胞素 (Elks and Francis, 2010)。

(三) 動脈粥樣硬化性高血脂

動脈粥樣硬化性高血脂的幾個重要特徵為血中三酸甘油酯濃度和低密度脂蛋白過高，血中高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 過低 (Semenkovich, 2006)。胰島素抗性可透過許多路徑造成動脈粥樣硬化性高血脂。胰島素抗性一則增加極低密度脂蛋白的生成，此外又降低極低密度脂蛋白被分解的速率，因而造成極低密度脂蛋白整體量的增加。極低密度脂蛋白已知可以被進一步代謝成殘遺脂蛋白 (remnant lipoproteins) 和小而密 (small dense) 低密度脂蛋白，這些代謝產物都可促進動脈粥樣硬化的進行 (Lien and Guyton, 2008)。

(四) 內皮細胞失能

內皮細胞失能是許多心血管疾病危險因子和發展動脈粥樣硬化的最後共通結果 (Huang, 2005)。內皮細胞是血管最表層的一層細胞，同時扮演機械性和生物性的重要功能，可對於外界的生理或病理訊息作出回應，並製造一些具有活化血管的物質，包括一氧化氮 (nitric oxide, NO)、前列環素 (prostacyclin) 和內皮素 (endothelins)。此外，內皮細胞可表現一些細胞吸附分子，造成白血球和單核球的吸附，引發炎症反應；或是造成血小板的吸附，導致血栓或是凝血不全。內皮細胞同時可以調控血管的平滑肌肉層，防止其過度增生。許多因子都可能造成血管內皮細胞的損傷，例如氧化壓力增加、游離脂肪酸、高血糖及其後續的產物如 AGE、促使發炎的細胞激素等等。當血管的內皮細胞受到損傷或剝落時，便會造成內皮細胞失能，最容易偵測到的是血液循環中的 NO 的產量降低。內皮型一氧化氮合成酶 (eNOS) 為內皮細胞產生的酵素，可製造出 NO，已知 eNOS 可受 PI3K-AKT、雌激素、脂肪組織分泌的脂聯素 (adiponectin) 所活化。當胰島素抗性發生時，胰島素刺激血管內平滑肌組織複製的作用仍然維持正常，但 PI3K-AKT 訊息傳導路徑失去功能，這使得 eNOS 無法被活化，因而無法產生 NO，因此，NO 使血管內皮細胞擴張的功能也無法執行。肥胖的發生會導致游離脂肪酸的釋放，而內臟型的肥胖更容易釋出游離脂肪酸。除了游離脂肪酸對血管內皮細胞的損傷外，內臟型的肥胖還可透過 IL-6 和 TNF- α 造成血管內皮細胞的失活。例如 TNF- α 除了可以抑制胰島素傳導路徑中 IRS-1 的活化，還可以直接活化 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase) 而導致過氧化物質的產生，和刺激脂肪分解反應，產生更多的游離脂肪酸。而代謝症候群患者的 adiponectin 分泌下降和 leptin 抗性的產生，造成 eNOS 的活化受阻，也都惡化內皮細胞失活的狀況。此外，eNOS 要產生 NO 的過程需要輔助因子如 FAD、NADPH、BH4 的存在。在缺乏 BH4 的情

形下，eNOS 會製造過氧化物質，而這些過氧化物質會迅速與 NO 結合導致毒性物質的產生 (Kim *et al.*, 2006)。因此，內皮細胞失能是一連串結合胰島素抗性、肥胖、和炎症反應的綜合結果。

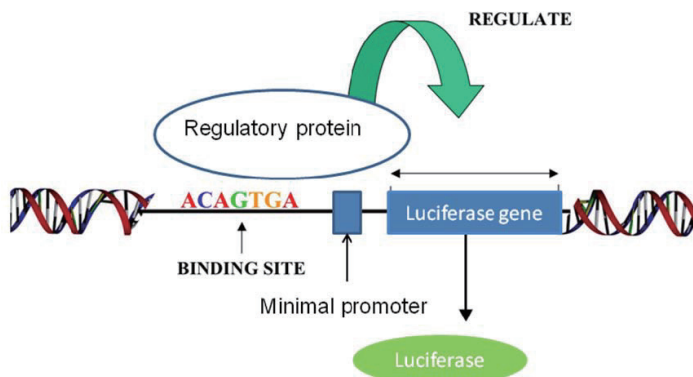
發炎反應與代謝症候群的關係

雖然目前普遍接受胰島素抗性為引發代謝症候群的起始原因，但愈來愈多的證據顯示慢性且低程度的發炎現象以及氧化壓力也是代謝症候群的致病原因 (Wellen and Hotamisligil, 2005)。本文中已提及脂肪組織同時具備能量儲藏和激素分泌的能力，這些由脂肪組織分泌的脂肪激素，包括 TNF- α 、IL-6、MCP-1、PAI-1 等促進發炎反應的相關蛋白，這些蛋白質的分泌與肥胖程度和胰島素抗性均呈正相關 (Fernandez-Real and Ricart, 2003)。Shi 等人發表一篇關於脂肪組織和胰島素抗性之間關連性的重要論文，他們指出 Toll-like receptors (TLRs) 不但可以和細菌細胞壁上的醣化脂質 (glycolipid) 結合而啟動免疫反應子 (TLRs)，也同時會針對飲食中的脂質成分產生相對應的免疫反應。他們證明利用脂肪灌流的方式提高血中游離不飽和脂肪酸的濃度時會啟動 TLRs 主導的免疫反應，進而造成胰島素抗性 (Shi *et al.*, 2006)。就如同 Maher 等人在回顧性論文所提及，過多的脂肪酸會引發細胞內某種訊息傳導路徑，進而透過 IKK，和 JNK 來促進轉錄因子如 NF- κ B 和 AP-1 的生成，進而活化一群和發炎反應相關的基因。由文獻中分析顯示肥胖和胰島素抗性等兩項被認為是最重要的代謝症候群指標都和炎症反應有關係。而代謝症候群併發的重要慢性疾病如心血管疾病和糖尿病的病理進程也都和炎症反應有關。這個結論可以從動脈硬化的例子得到進一步了解。代謝症候群病人常伴隨動脈硬化的產生，而動脈硬化的產生起自於低密度脂蛋白顆粒與血管內壁的蛋白多醣結合，因而產生氧化的低密度脂蛋白，接著活化血管內皮和平滑肌細胞，促其分泌炎症反應相關因子以及吸附因子 (Witztum and Steinberg,

1991), 吸引白血球至血管內壁聚集, 這些炎症細胞會使得低密度脂蛋白進一步氧化。單核球也在此時受炎症反應相關因子的影響進入血管內並分化成巨噬細胞, 且透過 scavenger receptor 大量吞吃氧化的低密度脂蛋白, 大量吞噬的結果使巨噬細胞變成泡沫細胞, 因而促成血管硬化。研究結果指出, 壓制免疫反應可以改善老鼠的動脈硬化狀態。目前已有足夠的證據支持代謝症候群是一種慢性發炎的表徵, 而這樣的發炎反應會導致許多臟器的損傷 (Hotamisligil, 2006), 其中肥胖的脂肪組織則是提供了這種全身慢性發炎反應的主要來源。全身性慢性發炎反應與代謝症候群的強烈關連, 給予我們一個治療以及預防代謝症候群的研究方向。在這些參與在炎症反應的因子中, 特別值得注意的是 TNF- α 及其下游的轉錄調控因子 NF- κ B。TNF- α 為一促發炎細胞激素, 也是脂肪細胞在發生炎症反應時的一個重要因子。除了可以吸引更多免疫細胞, 加強炎症反應之外, TNF- α 可調控脂肪細胞的代謝, 主要是透過抑制其胰島素的訊息傳導以及脂肪細胞的脂質合成。報導指出, TNF- α 可以從不同層面調控細胞核內受體 PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptors) 的表現。在脂肪細胞中, TNF- α 可以透過活化 NF- κ B 而降低 PPAR γ 的 mRNA 表現量 (Ruan *et al.*, 2002), 並可加速脂肪細胞中 PPAR γ mRNA 之降解速率 (Christianson *et al.*, 2008)。此外, TNF- α 可以活化 MAPK4, 而 MAPK4 被發現參與在 PPAR γ 蛋白質的分解 (Tang *et al.*, 2006)。TNF- α 雖可調控 NF- κ B 的活化, 但最近的動物實驗中發現 NF- κ B 的抑制劑可減少血中 TNF- α 的濃度, 顯示這兩個分子之間互相影響。綜合上述的文獻, 可知代謝症候群的發生與脂肪的堆積而導致全身的慢性發炎反應, 進而造成多重臟器的損傷, 這和代謝症候群多樣性的病理變化有著密不可分的關係, 而發炎反應中一個重要的轉錄分子 NF- κ B 則位於一個樞紐的地位。

代謝症候群之保健食品的分子生物技術篩選平台

一般而言, 細胞和動物模式常被用來篩檢具有防治代謝症候群效果的物質。以動物模式作為第一線的篩檢模式, 一般是利用急性口服葡萄糖耐受性實驗。作法是將實驗動物(一般為大白鼠或小鼠)隔夜禁食後餵食待測之樣本, 短時間後再餵食葡萄糖液, 之後在不同時間點抽取實驗動物的血液, 觀察受試動物的血糖變化作為指標。但該方法需要耗費相當人力, 且限於動物實驗所需的經費龐大, 無法應用在大量樣品之篩檢。而利用細胞模式作為篩檢模式時, 常是觀測樣品對特定基因表現的影響, 一般使用 Q-PCR 或 RT-PCR 作為細胞內特定 mRNA 表現的偵測, 或是利用西方墨點轉漬法 (western blot) 檢測細胞內特定蛋白質的含量; 實驗過程所需的細胞量較大, 且萃取細胞內 RNA 或蛋白質後還需要 1-2 天進行後續分析, 因為操作的步驟較為繁瑣, 整體實驗的操作方法和所需時間都不利於進行大量篩檢。有鑑於此, 建立一個可以進行快速篩檢的平台有其必要性。本文報導的分子平台, 其最重要的概念是以 reporter assay 取代細胞模式中利用基因表現的篩檢方式。Reporter assay 是一種分析基因活性的方法 (圖一)。首先, 將含有報導基因的特定質體送入細胞, 接著再以分析儀分析該報導基因在細胞中的表現情形。在實驗設計上可利用基因工程的方法改變該報導基因質體的內容, 使得該報導基因的表現量可對等於吾人所關心的基因表現。基本上, 這種改造的報導基因質體是透過特定切位的限制酶和 DNA 接合酶進行 DNA 剪與貼的工作, 透過這種人為操作的方式, 將報導基因上游基因表達控制位的區域接上特定的基因表現控制序列, 使得報導基因的表現受到外來基因表現控制序列所調控, 而外來基因表現控制序列是研究者可自行設計的。在慢性炎症反應及代謝症候群的關聯中, 最令人感興趣的是 NF- κ B 的活性, NF- κ B 在具有活性時會結合到特定的 DNA 結合位上, 這種結合會造成該區



圖一 luciferase assay 示意圖

域的基因活化。因此，若將 NF- κ B 的 DNA 結合位剪接在報導基因的上游時，則 NF- κ B 被活化時，其下游的報導基因也因此被活化。被選擇作為報導基因的分子必須可以和受質迅速反應後產生容易被偵察的生成物。本文提及的篩選平台利用 Luciferase 基因作為報導基因，該基因從螢火蟲選殖出來，其基因產物具有酵素活性，可將受質 luciferin 氧化，而在氧化過程可伴隨放出冷光，產生 luciferin 的氧化物，而冷光可利用冷光儀偵測。目前市面上冷光儀的種類甚多，多有自動化偵測的模式，再加以有 96 孔盤的偵測模式，在操作上只要把細胞破裂後，自動偵測模式的冷光儀會自動在注入受質後偵測冷光強度，而冷光強度會以數值的方式出現，便於數據的統計與計算。以 96 孔盤的冷光自動偵測儀而言，兩分鐘即可測完 96 個樣品。此外，96 孔盤所需的細胞量以及試劑的使用量都十分低，可大量降低篩檢成本。而冷光的偵測非常敏銳且具高再現性，十分適合進行高通量的樣品篩檢。此外，為了更加

節省時間和經費，一般而言，作 reporter assay 的標準步驟是把質體以電擊或脂質融合的方式送入細胞內，24 小時後測試細胞內報導基因的活性。因此，每一批次的 luciferase assay 都必須重覆進行將質體送入細胞的步驟。為節省此一步驟重覆進行的時間和金錢，可在質體送入細胞之際利用抗生素的長時間篩選，由於篩選的時間一般而言大於或等於 5 天，細胞已分裂數次，因此送入的質體在這段時間有可能已被細胞內的酵素系統切除；或質體任意插入細胞內的染色體，跟著染色體穩定存在。因此在抗生素篩選 5 天後，可以存活的細胞將是有質體穩定存在的細胞，也就是有報導質體穩定存在的細胞株。這樣的細胞株即可直接以樣品處理後直接進入冷光分析的步驟。以此方式建立的平台可快速高通量的篩選抑制 NF- κ B 活性的樣品，這些樣品可再進一步利用動物實驗來驗證其減緩代謝症候群的能力。本文所提及的分子生物平台以 Raw264.7 巨噬細胞建立了 NF- κ B 報導基因細胞株平台，以大腸桿菌脂多醣體 (LPS) 刺激該平台後，該平台報導基因可增加 15 倍以上，利用 NF- κ B 的抑制劑 CAPE 處理該平台，不論有無 LPS 的刺激下都可明顯有效的抑制該平台的報導基因表現量，顯示該平台在正反刺激下都可忠實反應 NF- κ B 的活性。利用已知天然食材中具有抗發炎效果的川陳皮素來測試此平台，顯示川陳皮素可有效抑制經 LPS 引發之 NF- κ B 活性。這些結果顯示此平台可利用來篩選以抗發炎為主要作用，來作為減緩或治療代謝症候群之健康食品或藥物的篩檢平台。

AgBIO

謝淑貞 國立台灣大學 食品科技研究所 助理教授
謝旺儒 國立台灣大學 生化科技研究所 博士後研究員

參考文獻

1. Ahima, R. S. and Flier, J. S. (2000) *Adipose tissue as an endocrine organ*. Trends in endocrinology and metabolism: TEM 11: 327-332.
2. Chen, H. J. and Pan, W. H. (2007) *Probable blind spot in the International Diabetes Federation definition of metabolic syndrome*. Obesity 15: 1096-1100.
3. Christianson, J. L., Nicoloso, S., et al. (2008) *Stearoyl-CoA desaturase 2 is required for peroxisome proliferator-activated receptor*

參考文獻

- gamma expression and adipogenesis in cultured 3T3-L1 cells.* The Journal of biological chemistry 283: 2906-2916.
4. Curat, C. A., Miranville, A., *et al.* (2004) *From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes.* Diabetes 53: 1285-1292.
 5. Elks, C. M. and Francis, J. (2010) *Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome.* Current hypertension reports 12: 99-104.
 6. Fernandez-Real, J. M. and Ricart, W. (2003) *Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome.* Endocrine reviews 24: 278-301.
 7. Flegal, K. M., Carroll, M. D., *et al.* (1998) *Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994.* International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity 22: 39-47.
 8. Hotamisligil, G. S. (2006) *Inflammation and metabolic disorders.* Nature 444: 860-867.
 9. Kahn, B. B. and Flier, J. S. (2000) *Obesity and insulin resistance.* The Journal of clinical investigation 106: 473-481.
 10. Kahn, S. E., Prigeon, R. L., *et al.* (2001) *Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity.* The Journal of nutrition 131: 354S-360S.
 11. Kim, J. A., Montagnani, M., *et al.* (2006) *Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms.* Circulation 113: 1888-1904.
 12. Kubota, N., Terauchi, Y., *et al.* (1999) *PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance.* Molecular cell 4: 597-609.
 13. Lagathu, C., Yvan-Charvet, L., *et al.* (2006) *Long-term treatment with interleukin-1beta induces insulin resistance in murine and human adipocytes.* Diabetologia 49: 2162-2173.
 14. Lien, L. F. and Guyton, J. R. (2008) *Metabolic syndrome.* Dermatologic therapy 21: 362-375.
 15. Lin, K. T., Xue, J. Y. *et al.* (1995) *Peroxy-nitrite-induced apoptosis in HL-60 cells.* The Journal of biological chemistry 270: 16487-16490.
 16. Maher, J. J., Leon, P., *et al.* (2008) *Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis.* Hepatology 48: 670-678.
 17. Reaven, G. M. and Chen, Y. D. (1988) *Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes.* Diabetes/metabolism reviews 4: 639-652.
 18. Rosen, E. D. and Spiegelman, B. M. (2006) *Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis.* Nature 444: 847-853.
 19. Ruan, H., Hacohen, N., *et al.* (2002) *Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory.* Diabetes 51: 1319-1336.
 20. Semenkovich, C. F. (2006) *Insulin resistance and atherosclerosis.* The Journal of clinical investigation 116: 1813-1822.
 21. Shi, H., Kokoeva, M. V., *et al.* (2006) *TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance.* The Journal of clinical investigation 116: 3015-3025.
 22. Tang, X., Guilherme, A. *et al.* (2006) *An RNA interference-based screen identifies MAP4K4/NIK as a negative regulator of PPARgamma, adipogenesis, and insulin-responsive hexose transport.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 103: 2087-2092.
 23. Wellen, K. E. and Hotamisligil, G. S. (2005) *Inflammation, stress, and diabetes.* The Journal of clinical investigation 115: 1111-1119.
 24. Witztum, J. L. and Steinberg, D. (1991) *Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis.* The Journal of clinical investigation 88: 1785-1792.
 25. Zimmet, P., Magliano, D., *et al.* (2005) *The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition.* Journal of atherosclerosis and thrombosis 12: 295-300.