

薑黃蜆蛋白對於犬退化性關節炎之改善效果

撰文/林辰栖

犬退化性關節的發生原因與現況

退化性關節炎 (Degenerative arthritis, 也稱 Osteoarthritis, OA) 為一慢性系統性的關節疾病, 好發於全身的各關節, 但症狀最明顯或嚴重者, 常見在負重較大的手以及下肢關節。OA 的特徵性病徵為關節軟骨的進行性破壞、伴隨著滑液囊發炎 (synovial inflammation)、以及關節下軟骨半月板 (meniscus)、韌帶、肌腱與關節附近肌肉的病變。O 的致病機制並沒有完全被釐清, 然而已知與發炎有極大的相關性。該病的患者關節囊液中常被偵測到大量的 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、letin、以及 prostaglandin E2。這些細胞激素或是生長因子皆是媒介發炎反應的重要物質。事實上, 退化性關節炎的發生過程極為複雜, 關節囊的創傷或是發炎反應會傷害到軟骨與周邊組織, 促使組織釋出損傷相關分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs), 此為一群由組織所釋出的分子, 用以提醒身體傷害正在發生。在退化性關節炎常被偵測到的 DAMPs 包含有 HMGB-1 與 S-100 家族蛋白等。而這些 DAMPs 會繼而促發更加劇烈的發炎反應, 如此周而復始, 使得關節囊處於持續性的發炎狀態, 繼而造成軟骨、硬骨以及周邊組織不可回復性之傷害。

犬的退化性關節炎在發病機制與臨床症狀上, 與人具有高度的相似性。隨著年齡的增長, 以及肥胖或是過度運動等好發因子的觸發, 犬退化性關節

炎的發生率在一歲以上的狗推估約有 20%; 而 10 歲以上的老年犬更有 50% 以上被診斷出有退化性關節炎。由於動物醫學的發展始終落後於人類醫學, 因此退化性關節炎患犬同樣面臨缺乏具體有效的緩節方式來改善關節退化的情形。誠如前述, 不論是在臺灣或是全球, 人類與犬隻的退化性關節炎皆具有高盛行率、且處於未來發生率還會持續上升的狀況。而在治療方面, 該病症目前正面臨無具體有效的治療與舒緩疼痛之道。因此, 針對退化性關節炎的藥品與保健食品開發市場一直以來是非常熱絡的。具體的目的不外乎是發明出效果優於目前的治療方式, 進而達到藥物開發者與患者雙贏的局面。

蜆蛋白與薑黃於調節免疫及肌肉關節修復之應用

臺灣蜆 (*Corbicula fluminea*) 為東南亞原生的蜆類, 臺灣也是此蜆類的產地。臺灣蜆一直被認為具有護肝的功效, 研究結果也證實臺灣蜆的萃取物可以有效修復肝臟細胞的損傷。此外, 臺灣蜆也被證實具有降血壓、抗癌、降膽固醇及降血脂、以及抗發炎的效果。根據先前的研究指出, 蜆萃取物具有抑制與發炎相關的細胞激素包括 IL-1 β 與 TNF- α 的產生, 同時增加抗發炎的細胞激素 IL-10 的製造。而這些細胞激素的變化在細胞及動物模式中均被證實能有效抑制發炎反應的進行。此外, 在大鼠的研究結果中發現, 除了減緩發炎反應, 蜆萃取物還能修復因運動所產生的肌肉傷害。綜合前述, 蜆萃

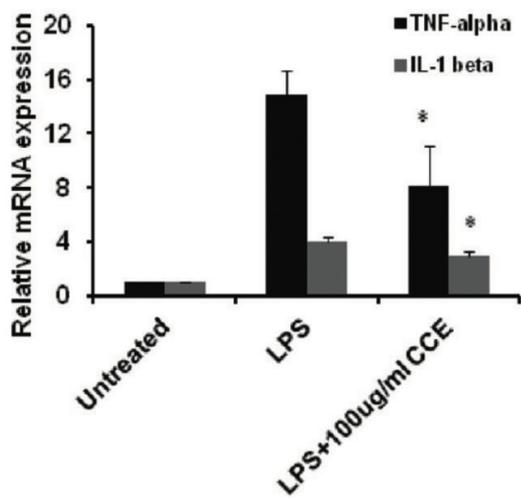
取物對於抗發炎以及修復肌肉損傷均具有顯著的功效，而退化性關節炎的致病主因即為慢性持續性的發炎反應對於關節及周邊軟組織（含括肌肉）的傷害，此即為運用蜆萃取物對於退化性關節炎症狀改善之學理依據。

薑黃素為來自於植物薑黃 (Turmeric) 中的萃取物。自古印度便使用薑黃來進行消炎、癒合傷口、以及改善消化道疾病之治療。薑黃素具有良好的抗氧化能力，並能有效抑制發炎反應的發生，降低發炎性細胞激素 IL-1 β 、IL-6、IL-8、以及 TNF- α 的製造。在大鼠的研究結果顯示，薑黃能有效抑制發炎反應的進行，進而降低敗血症所引起的動物死亡。薑黃的抗發炎作用也被用來探討於退化性關節炎的減痛治療，一篇針對 367 位罹患退化性關節炎病人之研究指出，使用薑黃素能達到與此症常用的非類固醇抗發炎藥 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 止痛藥 ibuprofen 相同的止痛效果。然而，在這些研究中雖然證實了薑黃素的抗發炎功效，以及治療退化性關節炎的可行性，但也點出了使用劑量過大的薑黃素會引發病人腸胃不適的臨床

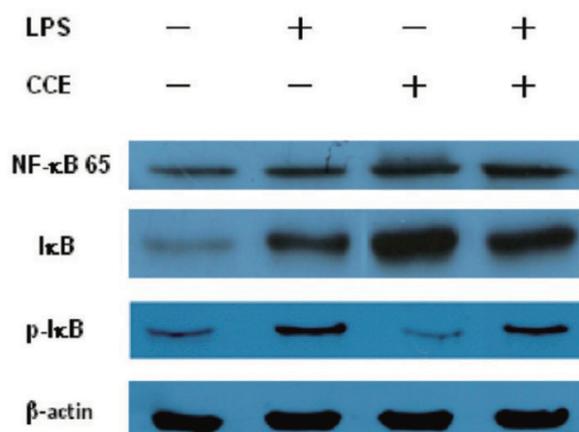
症狀；此外，薑黃素不易溶於水，要如何增加其生物利用率亦是重要的課題。有鑒於此，我們透過對於薑黃的生物利用率進行劑型的改良，來有效增加薑黃的效性。而由於過多的薑黃素會引發潛在的副作用，因此若嘗試搭配蜆萃取物製作複合劑，將可透過結合兩者的優點，達到良好的抗發炎與修復之效。

新型薑黃蜆蛋白保健品對於罹患退化性關節炎病犬之改善效果

透過研發新型薑黃與蜆蛋白之複合製劑，我們首先使用小鼠巨噬細胞株 RAW264.7 作為測試對象，了解其對於抗發炎之效果。相關的結果顯示，使用薑蜆製劑能有效抑制由細菌脂多醣 (Lipopolysaccharide, LPS) 所引發的發炎反應，抑制巨噬細胞所產生發炎反應細胞激素 IL-1 與 TNF- α 之濃度 (圖一)。此外，透過西方免疫墨點法的印證，我們得以了解該製劑的抗發炎效應，主要是透過增加訊息傳遞路徑蛋白 I-kappaB 的表現量，以及降低 I-kappaB 被磷酸化的量來抑制發炎反應的持續發生 (圖二)。



圖一 蜆蛋白萃取物對於發炎細胞激素 mRNA 表現之抑制作用

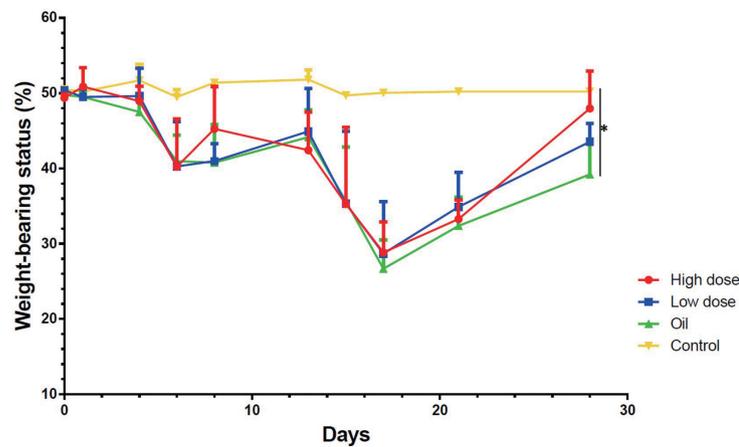


圖二 薑蜆製劑能有效抑制發炎反應之訊息傳遞路徑

除了在細胞試驗上的初步功效測試與機制探討外，我們亦建立了小鼠的退化性關節炎模式。該模式乃使用碘乙酸 (monoiodoacetate, MIA) 打入關節來誘發退化性關節炎的發生。實際使用此動物模式來測試薑蜆製劑的效果，我們可以發現此製劑對於退化性關節炎臨床症狀之改善，並對發炎反應具有有效的抑制效應。我們發現服用薑蜆製劑的小鼠，能有效改善其關節疼痛的臨床症狀 (圖三)，並能有

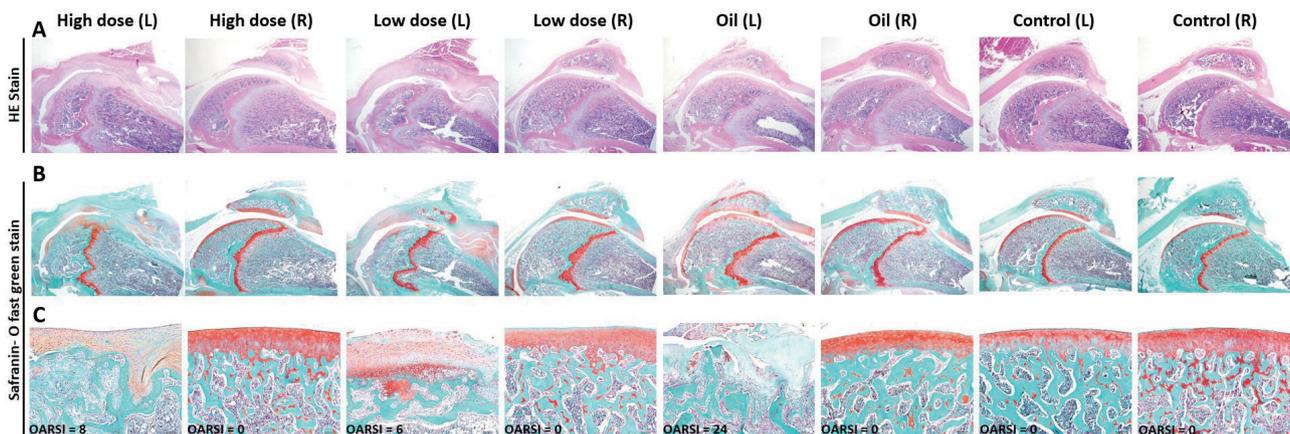
效降低期血中的發炎細胞激素濃度，證明其能有效調解免疫，緩解體內發炎的狀況。此外，透過觀察退化性關節炎小鼠關節的病理變化，我們發現薑蜆製劑能修復受損的關節軟骨，避免軟骨因發炎發應持續被破壞 (圖四、圖五)。

在實驗動物得到學理驗證後，我們進一步針對臨床罹患退化性關節炎之犬隻，實際評估薑蜆複合製劑是否對於該證據有改善效果。在目前受試的 9



註：小鼠在餵食薑蜆複合製劑後 (紅線組) 能有效改善動物的疼痛感 (控制組：綠線)。

圖三 薑蜆複合製劑改善小鼠疼痛感之功效



註：小鼠在餵食薑蜆複合製劑後，能有效修復關節軟骨的損傷。

圖四 薑蜆複合製劑修復小鼠關節軟骨損傷之功效

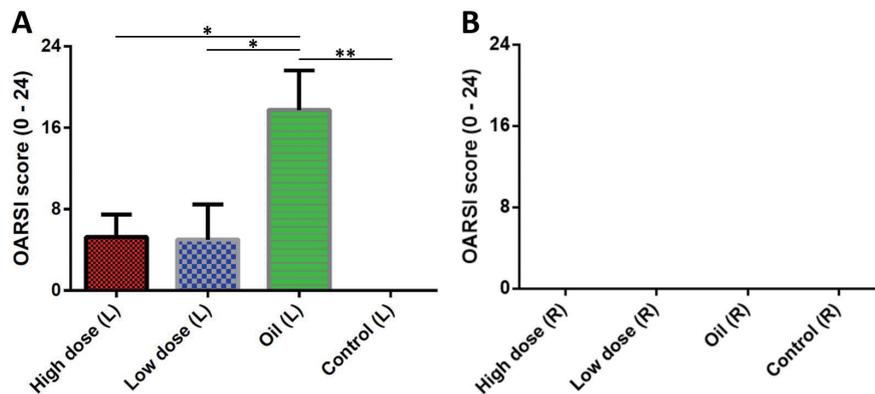


Fig. 6 OSARI score for joints

註：(A)左腳為誘導關節受損，且餵食薑黃複合製劑。(B)右腳為未受關節炎誘發之控制組，且僅餵食食用油，無關節之損傷指數被記錄。

圖五 薑黃複合製劑顯著降低大鼠關節受損指數

隻經臨床獸醫師評估為退化性關節炎之受試犬中，其中 6 隻在接受為期一個月，一天 2 次定量服用薑黃蛋白的測試後，發現其關節腫脹與疼痛的現象有明顯的改善，且活動力上升。而在安全性的測試方面，透過評估其血球指數及血液生化值，發現沒有異常之現象。綜合目前的測試數據，初步證實此

一新型的薑黃與蛋白保健配方確實對於動物的退化性關節炎具有顯著的改善效果。相較於市面上未經實測的各式保健商品，我們提供了完整的學理驗證與臨床效果評估，也為毛小孩的健康與生活品質提供了更好的選擇。

AgBIO

林辰栖 臺灣大學 獸醫專業學院 副教授

參考文獻

1. Cucchiari, M., et al. (2016) *Basic science of osteoarthritis*. J Exp Orthop 3 (1): 22.
2. Homandberg, G.A. and Hui F. (1996) *Association of proteoglycan degradation with catabolic cytokine and stromelysin release from cartilage cultured with fibronectin fragments*. Arch BiochemBiophys 334 (2): 325-331.
3. Lin, C.M., et al. (2012) *Inhibitory effects of chloroform extracts derived from Corbicula fluminea on the release of pro-inflammatory cytokines*. J Agric Food Chem 60 (16): 4076-4082.
4. Huang, K.C., et al. (2013) *Effects of freshwater clam extract supplementation on time to exhaustion, muscle damage, pro/anti-inflammatory cytokines, and liver injury in rats after exhaustive exercise*. Molecules 18 (4): 3825-3838.
5. Gaddipati, J.P., et al. (2003) *Differential regulation of cytokines and transcription factors in liver by curcumin following hemorrhage /resuscitation*. Shock 19 (2): 150-156.
6. Siddiqui, A.M., et al. (2006) *The anti-inflammatory effect of curcumin in an experimental model of sepsis is mediated by up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*. Crit Care Med 34 (7): 1874-1882.
7. Kuptniratsaikul, V., et al. (2014) *Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study*. Clin Interv Aging 9: 451-458.