

# 伴侶動物皮膚保健產品之開發

撰文/張世欣·黃淳珮·洪佳琪·李茹靜·林美峰

## 前言

隨著社會經濟的發展，伴侶動物的飼養十分普遍，2017年國內犬隻飼養數量為177萬隻，貓則為73萬隻，飼養之犬貓常被視為家庭的一分子，故對其健康極為重視。根據台灣經濟研究院生物科技產業研究中心2019年之寵物保健品需求分析發現，犬隻飼主重視之寵物健康議題中皮毛保健為佔比最高的第兩名(58%)，而在獸醫院常見的健康問題中，皮毛問題更高居第一位(87%)。在一般通路近年熱銷之寵物保健品中，皮膚保健為犬保健食品熱銷的第兩名，佔比為65%。皮膚保健在貓受重視的程度雖未如犬隻般，但仍佔熱銷之寵物保健品的第五名，亦有44%飼主重視貓皮膚健康議題。上述分析顯現出台灣高溫多濕的環境下，皮膚健康問題頗受重視。而在皮膚保健問題上，過敏性皮膚炎(Allergic dermatitis, AD)在人類和犬隻中都很盛行(Hill *et al.*, 2007; Nuttal *et al.*, 2006)，人類過敏性皮膚炎之定義為對食物或空氣過敏原產生皮膚相關的徵狀，犬的過敏性皮膚炎則依過敏原分為：食物引起的過敏性皮膚炎(food induced allergic dermatitis, FIAD)以及犬異位性皮膚炎(Canine atopic dermatitis, CAD)，由於環境品質的低落、室內過敏源的增加、飲食習慣的改變以及預防性內寄生蟲藥物的使用，過敏性皮膚炎更是日益嚴重，在犬隻中過敏性皮膚炎發生率的增長幅度較以往增加3-15%(Hillier *et al.*, 2001)。

在犬隻的流行病學中，犬隻常見皮膚疾病以跳蚤叮咬及其後續之搔癢佔70%以上，其次為異位性皮膚炎。跳蚤叮咬後常引發動物之發癢及過敏反應，過度搔抓結果導致皮膚損傷，進而微生物感染，產生皮膚炎等症狀，嚴重影響飼主及伴侶動物之生活品質。由於異位性皮膚炎所引發之皮膚炎症及第一型過敏性的皮膚搔癢疾病，其與犬隻對於環境的過敏原(allergens)過度反應而產生大量的免疫球蛋白E(Immunoglobulin (Ig)E)有關(Olivry *et al.*, 2001; Halliwell, 2006)。一般性之皮膚搔癢亦被認為係因對外來刺激之過度反應所致，部分物質如 $\omega$ -3脂肪酸等，可延緩動物體對抗原之反應，減輕搔癢並避免在不斷地搔抓下造成皮膚脫皮、紅腫，傷口甚至引發微生物二次感染之風險。有關皮膚保健產品之研發，需要有一操作方便、成本較低及基因較穩定的動物模式做為研究之操作工具，故本研究以異位性皮膚炎--皮膚致敏誘導模式為實驗之操作平台，來驗證產品之功效。

## 異位性皮膚炎

異位性皮膚炎(atopic dermatitis, AD)屬於第一型過敏反應，好發於孩童以及伴侶動物中的犬隻，盛行率分別為20%(Nuttan, 2015)與10%(Hillier and Griffin, 2001)，好發部位為臉部、手背及關節彎曲處，犬隻則好發於面部、腹部以及四肢等部位，主要的臨床症狀為皮膚乾燥、搔癢與紅腫，在不停地搔抓下不僅會產生皮屑，還可能進一步惡化造成

皮膚結痂、苔蘚化、色素沈澱及微生物二次感染等症狀。其致病因子多且複雜，而皮膚屏障失調被認為是造成異位性皮膚炎的主因，皮膚屏障失調伴隨著環境中的過敏因子以及免疫系統的改變造成皮膚紅腫搔癢，並出現異位性皮膚炎的症狀。改善異位性皮膚炎症狀的方法主要分為兩大類，分別是針對特定過敏原的標靶療法 (target therapy) 以及抑制免疫與發炎反應的對症治療 (symptomatic treatment)，標靶療法需要透過過敏原檢測才能夠針對特定過敏原進行治療，目前尚未發現能有效控制異位性皮膚炎的治療方式，大多是結合不同的方法來改善其症狀並減少副作用產生。目前異位性皮膚炎尚未有完善的治療方法，常見的控制藥物為葡萄糖皮質素 (glucocorticoids)，雖然能迅速減緩異位性皮膚炎的症狀，長期且過量使用會造成許多副作用，其他的治療方法如減敏療法、抗組織胺 (antihistamine) 及環孢素 (cyclosporin) 等也有使用上的限制，因此目前許多研究仍積極地尋找能減緩皮膚炎的材料，除了減緩症狀外也能減少葡萄糖皮質素的使用劑量，降低副作用的發生。

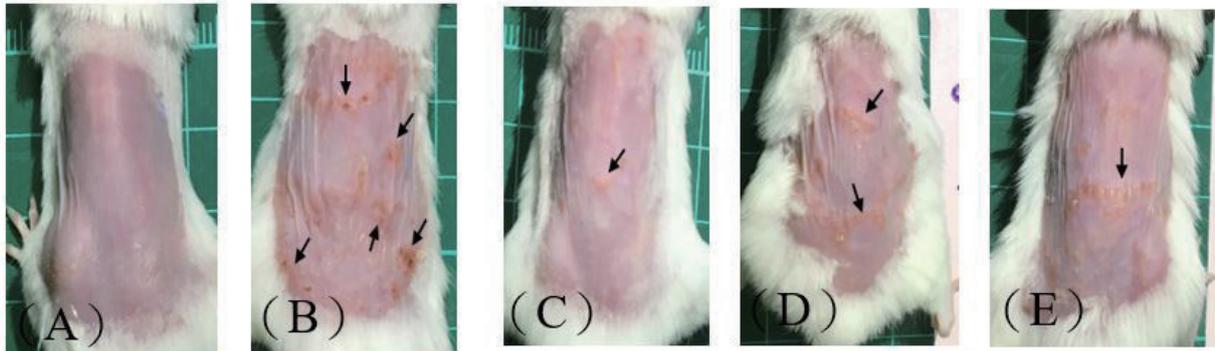
### 藻類製品作為皮膚保健物質之潛力

藻類被認為是海洋環境中之生物質最重要的生產者之一，其在周圍產生各種的化學活性代謝物，來保護自己免受其他有機體的影響 (Bhadury and Wright, 2004)。現今的研究顯示海藻具有抗凝血、抗病毒、抗氧化、抗過敏、抗癌、抗發炎和抗肥胖活性。因此，海藻為一種具潛力之生物活性物質，可用於保健品之開發亦可為必需營養物之供應者。微藻 (Microalgae) 是海洋資源中一些高生物活性大分子的實際生產者，包括類胡蘿蔔素、長鏈多不飽和脂肪酸、蛋白質、葉綠素、維生素和獨特的色素等，已被用作各種人類食品和動物飼料中的添加劑。攝食各種食用微藻可以調節免疫的適應性，對過敏反應提供保護作用。而小球藻 (*Chlorella pyrenoidosa*) 可抑制肥大細胞產生 IL-5 和 IgE 依賴性細胞因子 GM-CSF。此外，在卵清蛋白致敏過程中用小球藻處

理的小鼠顯著減少氣道中的嗜酸性粒細胞和嗜中性粒細胞浸潤，顯示小球藻萃取物具有抗過敏性炎症的潛在能力。

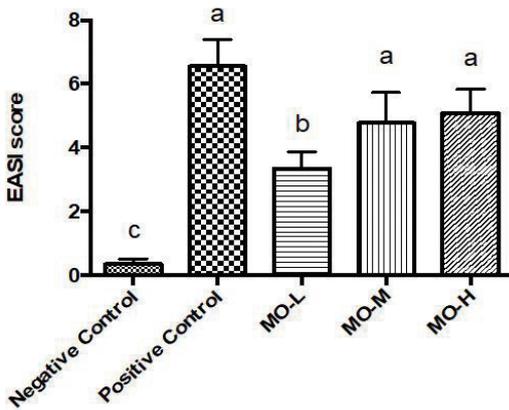
已知之藻類的抗過敏化合物有鼠尾藻多酚 (Phlorotannins)、多醣、類胡蘿蔔素、多不飽和脂肪酸及藻藍蛋白等，其中多醣之岩藻依聚醣 (fucoidan) 藉由抑制免疫球蛋白轉變，降低異位性皮膚炎患者之外周血單個核細胞中的 IgE 產生。將  $\alpha$ -胡蘿蔔素口服給予卵清蛋白致敏的 BALB / c 小鼠導致特異性 IgE 和 IgG1 降低，並通過降低血清組織胺水平引起抗原誘導的過敏反應的抑制。 $\omega$ -3 長鏈多不飽和脂肪酸，如：eicosapentaenoic acid (EPA) 和 docosahexaenoic acid (DHA) 則可以減緩花生四烯酸轉換成發炎反應的前驅物，進而減少過敏的發生 (Calder, 2007)。藻藍蛋白透過抑制抗原特異性 IgE 抗體，從而增強對傳染性疾病的生物防禦活性，減緩小鼠過敏性炎症的發生。

藻類製品含有相關多具抗過敏反應潛力之活性物質，可做為伴侶動物食品添加物之原料，搭配其他資材可用於開發具皮膚保健功能之產品。以塵蟎致敏之動物模式顯示，第三週以塵蟎致敏的正對照組其皮膚相較未經致敏的負對照組明顯出現紅腫及結痂的情形，給予藻類製品之處理組，皮膚紅腫及結痂的狀況似乎有減緩的現象 (圖一)，而以濕疹面積與嚴重程度指數進行皮膚症狀評分，結果顯示給予低劑量的藻類製品能顯著降低症狀評分 (圖二)。由此可以初步推測給予藻類製品具有減緩症狀的潛力。而藻類製品的添加可顯著降低在致敏後第三週及第八週因致敏所導致上升的血清總 IgE 濃度，顯示藻類製品可以抑制 B 細胞產生 IgE。B 細胞產生 IgE 前需要經過 T 細胞及微環境中 IL-4 的活化，而 DHA 可以抑制 T 細胞及 IL-4 活化人類初代 B 細胞的訊息傳遞路徑，使 B 細胞無法被活化產生抗體類型轉換分泌 IgE，由於藻類製品中含豐富的 DHA，因此推測 DHA 可能為抑制 IgE 產生的有效成分 (圖三)。由異位性皮膚炎患者皮膚組織



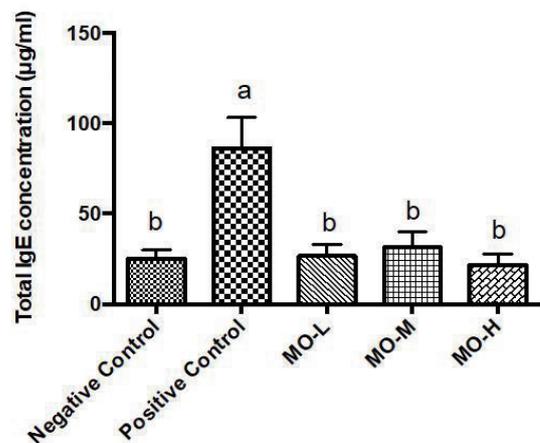
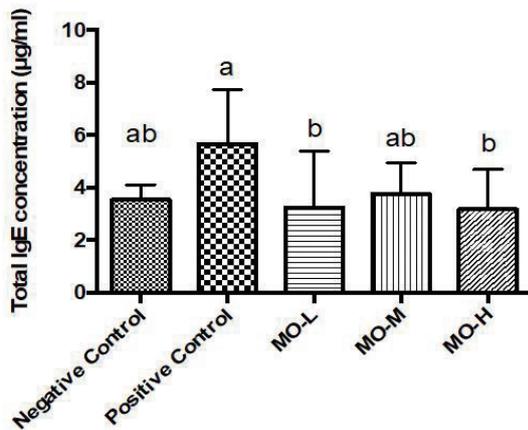
註：(A)對照組；(B)正對照組；(C)低劑量；(D)中劑量；(E)高劑量。

圖一 藻類製品對塵蟎致敏小鼠皮膚症狀之影響



圖二 藻類製品對皮膚表觀評分之影響

切片中可以觀察到表皮層增厚的情形，接觸過敏源會活化 Th2 反應，產生 Th2 細胞激素包括 IL-4 及 IL-13，細胞激素會促使皮膚成纖維細胞，產生胞外蛋白質 periostin，角質細胞也會分泌 IL-1 $\beta$ ，periostin 及 IL-1 $\beta$  會作用於皮膚成纖維細胞，使成纖維細胞分泌 IL-6 促使角質細胞的分化與增生，造成表皮層增厚。塗抹塵蟎過敏源於 BALB/c 小鼠皮膚上可使表皮層增厚，模擬異位性皮膚炎的症狀。第八週犧牲後，採取小鼠背部皮膚組織，在顯微鏡 200 倍的視野下觀察計算表皮層的厚度，結果顯示經皮膚致敏的正對照組表皮層厚度顯著高於負對照組，顯示

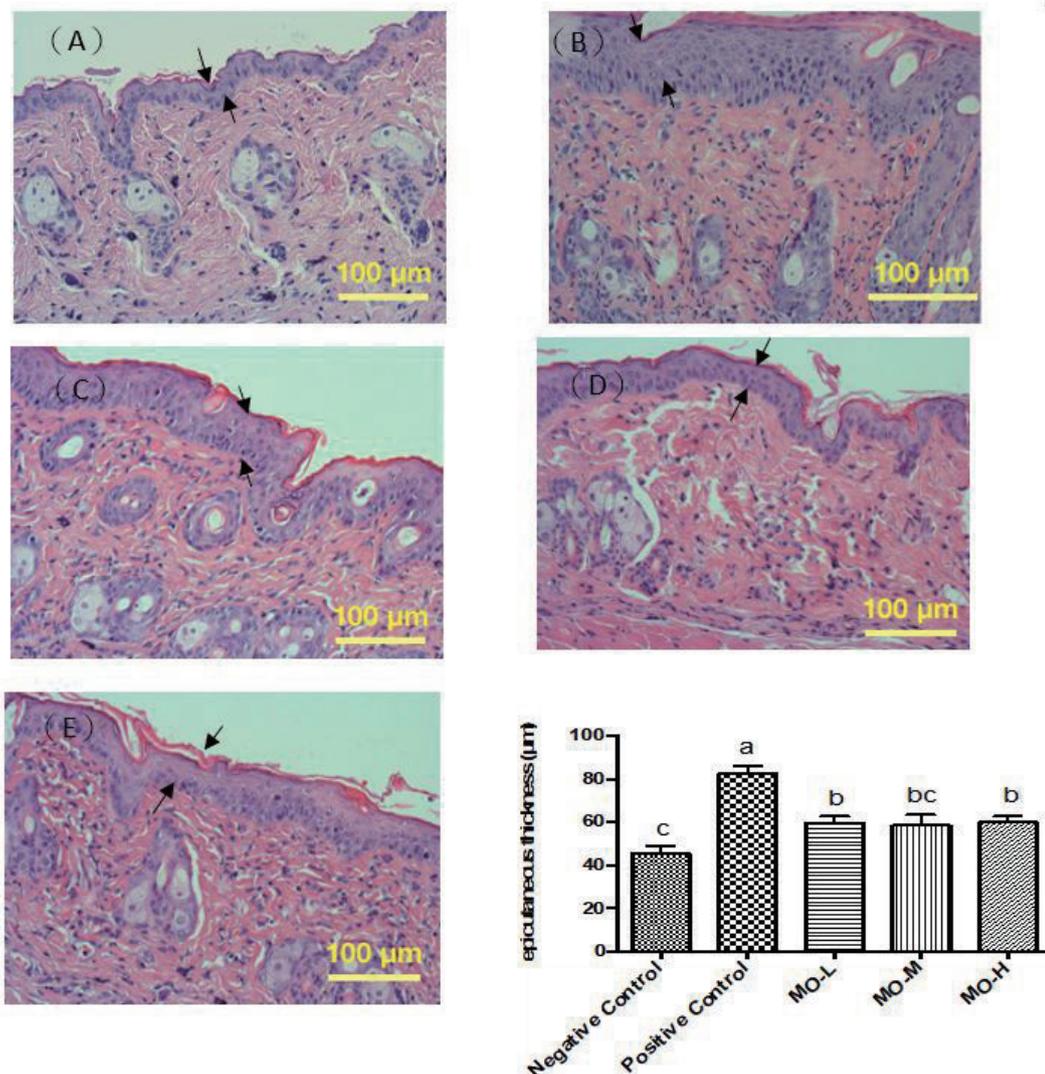


圖三 藻類製品對第三週(A)及第八週(B)血清總IgE濃度之影響

塵蟎皮膚致敏成功誘導出異位性皮膚炎的症狀。給予小鼠低、中、高劑量的藻類製品後，表皮層厚度皆顯著低於正對照組，由此推論給予藻類製品或許可以透過調節細胞激素或 periostin 的產生減緩誘導異位性皮膚炎的表皮層增生（圖四）。

除了皮膚表徵、皮膚厚度及血液 IgE 的影響外，經皮膚致敏的小鼠其免疫器官包括肝臟及脾臟相對體重百分比皆顯著高於未經皮膚致敏的負對照

組小鼠，較高的免疫器官相對體重百分比可能代表有較多的抗原進入體內活化免疫反應，給予藻類製品處理小鼠的肝臟相對體重百分比都顯著低於正對照組，且與負對照組沒有差異，低和中劑量之組別脾臟相對體重百分比與負對照組亦沒有差異。雖然給予相同劑量的塵蟎致敏，但由免疫器官相對體重百分比結果可以推論藻類製品或許可以減少過敏原活化免疫反應（表一）。



註：(A)負對照組；(B)正對照組；(C)低劑量；(D)中劑量；(E)高劑量。

圖四 藻類製品對表皮層厚度的影響

表一 藻類製品對內臟重量相對體重百分比之影響

Organ	Treatment					P-value
	Negative control	Positive control	MO-L	MO-M	MO-H	
Heart	0.55 <sup>b</sup> ± 0.01	0.66 <sup>ab</sup> ± 0.02	0.67 <sup>ab</sup> ± 0.03	0.73 <sup>a</sup> ± 0.06	0.72 <sup>a</sup> ± 0.04	0.0030
Liver	4.51 <sup>b</sup> ± 0.08	5.34 <sup>a</sup> ± 0.13	4.74 <sup>b</sup> ± 0.10	4.75 <sup>b</sup> ± 0.16	4.77 <sup>b</sup> ± 0.14	0.0002
Spleen	0.39 <sup>b</sup> ± 0.02	0.69 <sup>a</sup> ± 0.03	0.57 <sup>ab</sup> ± 0.03	0.62 <sup>ab</sup> ± 0.10	0.75 <sup>a</sup> ± 0.10	0.0012
Kidney	1.41 ± 0.02	1.47 ± 0.04	1.45 ± 0.04	1.50 ± 0.03	1.51 ± 0.04	0.4080

註：<sup>1</sup> Mean ± SD n=10

<sup>a, b</sup> Means within groups without a common superscript differ significantly (P < 0.05).

## 結論

在結合藻類製品及其他原料調製複方產品開發之研究中，產品測試結果顯示在有效劑量下，給予不同濃度之藻類製品之單方或複方產品均可改善小鼠脾臟增重之情形、小鼠皮膚紅腫發炎現象及表皮層增厚之情形，以及降低血液 IgE 濃度。由此可見，藻

類製品無論單方或複方皆具有皮膚保健之潛力，此外，根據雙碗適口性試驗顯示，添加藻類製品之產品具有不錯的嗜口性，適合用來作為伴侶動物皮膚保健產品或配方飼糧之開發。

AgBIO

張世欣 臺灣大學 動物科學技術學系 專任研究助理  
 黃淳珮 臺灣大學 動物科學技術學系 碩士  
 洪佳琪 臺北科技大學 化學工程及生物科技系 專任研究助理  
 李茹靜 臺灣大學 動物科學技術學系 碩士  
 林美峰 臺灣大學 動物科學技術學系 教授

## 參考文獻

1. 李盼、余祚暉、林美峰(2019)我國伴侶動物保健產業發展現況與趨勢，農業生技產業季刊，60:10-16
2. Bhadury P. and Wright C. P. (2004) *Exploitation of marine algae: biogenic compounds for potential antifouling application*. *Planta* 219:561-78.
3. El Gamal A. A. (2010) *Biological importance of marine algae*. *Saudi Pharm J*18:1-25.
4. Lincoln R. A, Strupinski K., and Walker J. M. (1991) *Bioactive compounds from algae*. *Life Chem Rep* 8:97-183.
5. Wijesekara I, Yoon N.Y., and Kim S. K. (2010) *Phlorotannins from Ecklonia cava (Phaeophyceae): biological activities and potential health benefits*. *Biofactors* 36:408-14.
6. Kim S.K., Vo T. S, Ngo D. H. (2011) *Antiallergic benefit of marine algae in medicinal foods*. *Adv Food Nutr Res* 64:267-75.
7. Heo S. J. and Jeon Y.J. (2009) *Evaluation of diphlorethohydroxycarmalol isolated from Ishige okamurae for radical scavenging activity and its protective effect against H2O2-induced cell damage*. *Process Biochem* 44:412-8.
8. Gupta S.and Abu-Ghannam N. (2011) *Bioactive potential and possible health effects of edible brown seaweeds*. *Trends Food Sci Technol* 22:315-26.
9. Kay R. A. (1991) *Microalgae as food and supplement*. *Crit Rev Food Sci Nutr* 30:555-73.
10. Pasquet V., Cherouvrier J. R., Farhat F., Thiery V., Piot J.M.and Berard J.B., et al. (2011) *Study on the microalgal pigments extraction process: performance of microwave assisted extraction*. *Process Biochem* 46:59-67.
11. Price J.A., Sanny C., and Shevlin D. (2002) *Inhibition of mast cells by algae*. *J Med Food* 5:205-10.

## 參考文獻

12. Kralovec J.A., Power M.R., Liu F., Maydanski E., Ewart H. S., and Watson L.V., *et al.*(2005) *An aqueous Chlorella extract inhibits IL-5 production by mast cells in vitro and reduces ovalbumin-induced eosinophil infiltration in the airway in mice in vivo.* Int Immunopharmacol 5:689–98.
13. Iwamoto K., Hiragun T., Takahagi S., Yanase Y., Morioke S., and Mihara S, *et al.* (2011) *Fucoidan suppresses IgE production in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis.* Arch Dermatol Res 303:425–31.
14. Nemoto-Kawamura C., Hirahashi T., Nagai T., Yamada H., Katoh T., Hayashi O. (2004) *Phycocyanin enhances secretory IgA antibody response and suppresses allergic IgE antibody response in mice immunized with antigen-entrapped biodegradable microparticles.* J Nutr Sci Vitaminol 50:129–36.