

具有不易形成體脂肪 保健功效之伴侶動物 保健品研發

撰文/劉嘉睿·鄭玉婕·游盈甄

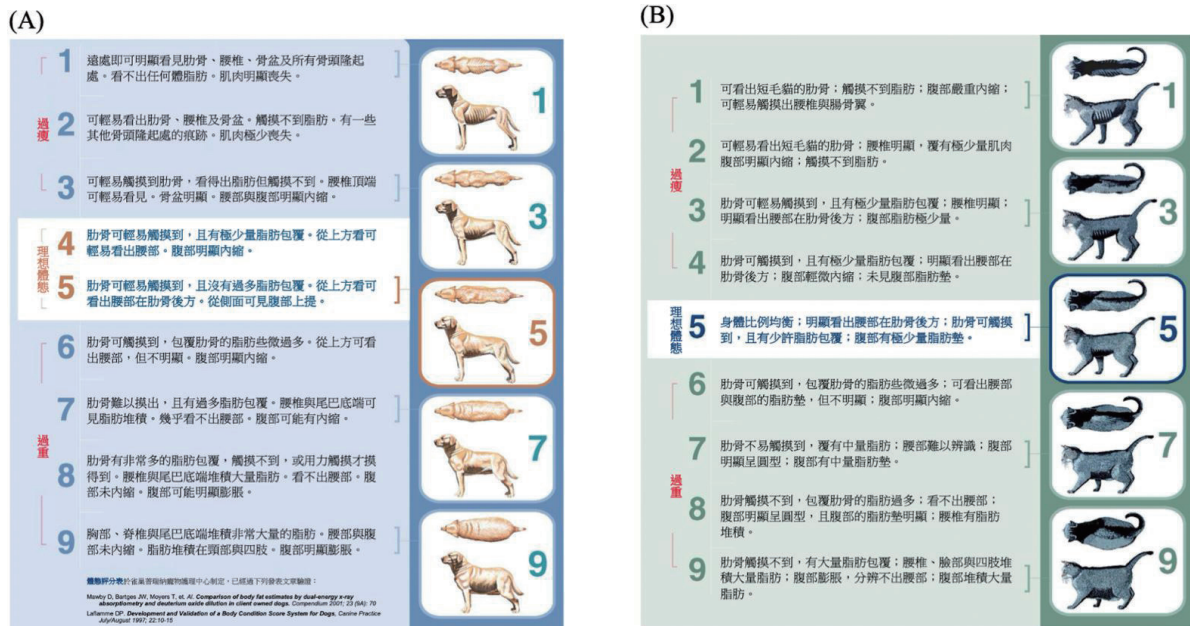
隨著生活形態與社會結構的改變，人類飼養犬貓已從早期的狩獵護衛等功能，演變為生活陪伴，並為飼主帶來舒壓的效果。然而，隨著飲食精緻化，肥胖犬貓的數量急驟增加，全美有近 3 分之 1 的犬貓於臨床上被認定有肥胖症 (obesity)；若將未被獸醫師診斷之犬貓亦計算在內，推估將近 50% 之犬貓患有肥胖症。肥胖症影響伴侶動物之生活品質與健康，並可能縮短壽命，以及引起退化性關節炎、十字韌帶撕裂傷、糖尿病、椎間盤疾病與甲狀腺功能減退等。本文針對犬貓之肥胖症及其相關疾病、具有不易形成體脂肪保健功效之健康食品，以及具有潛力開發為伴侶動物不易形成體脂肪保健功效之中草藥進行介紹。

犬貓之肥胖症

肥胖症係指動物體內累積過多脂肪而對健康造成危害。肥胖症之認定標準，人類與犬貓大不相同。人類之肥胖症主要依據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 之定義，身體質量指數 (body mass index; BMI) 大於 25 kg/m^2 為過重 (overweight)；大於 30 kg/m^2 則為肥胖。犬貓之肥胖症，則大多以體格狀況評分 (body condition score, BCS) 來衡量。犬貓之體格狀況評分系統有多種，目

前以 5 分制或 9 分制之體格狀況評分較常被採用。如圖一為節錄自世界小動物獸醫學會 (World Small Animal Veterinary Association, WSAVA) 之營養評估準則內的 9 分制體格狀況評分量表，體格狀況評分 6 分為過重；7 分以上為肥胖。

造成肥胖的原因眾多且複雜，當能量的攝取與消耗失衡，便有可能導致肥胖。動物所攝取的能量主要做為代謝所需之燃料，以維持動物正常生理運作。但攝取的能量高於身體所需時，此多餘的能量便轉換為脂肪而儲存於體內，導致肥胖症的發生。雖然過度的能量攝取是肥胖的必要原因，但若併同其它因素，則會加快肥胖的發生。與犬貓肥胖有關之因素，包含年齡、遺傳、結紮 (neutering)、活動量、攝食量等。年齡較高之犬貓因代謝趨於緩慢、活動力降低、肌肉組織減少，因此能量需求量下降，若仍攝取與年輕動物相同的能量，便有可能造成過重或肥胖。肥胖症亦與遺傳有關，而遺傳性的肥胖症大多由多基因引起，且亦與環境因素相關。與犬貓肥胖症有關的基因，以 melanocortin-4 receptor (MC4R) 基因研究較多。MC4R 與下視丘 (hypothalamus) 之能量恆定 (energy homeostasis)、採食量、體重調控有關，當 MC4R 基因缺損時，即易引起肥胖症，故 MC4R 可做犬隻遺傳性肥胖之基因



圖一 「世界小動物獸醫學會(World Small Animal Veterinary Association, WSAVA)」之「營養評估準則」的犬(A)與貓(B)之9分制體格評分量表(body condition score)

標記 (genetic marker)。結紮會使犬貓體內性激素分泌量減少，因而導致體重增加。相較於雌性動物，結紮更易引起雄性動物的過重或肥胖。此外，活動量不足與過度餵食均會導致肥胖，有研究指出，由身體質量指數較高的飼主所飼養的犬隻體格狀況評分亦較高，可能因為犬隻與主人有相近的飲食與運動習慣之故。

與肥胖症有關之疾病

肥胖症影響犬貓的健康，當體重過重時，易引起退化性關節炎、十字韌帶撕裂傷、椎間盤疾病等。肥胖症亦提高罹患代謝症候群 (metabolic syndrome) 的可能性。代謝症候群係指動物體內同時存在數個心臟血管疾病危險因子，包括高血壓、胰島素抗性 (insulin resistance)、脂質代謝異常，以及腹部肥胖等。近年來隨著代謝症候群致病機轉的研究更為透徹，一般咸信肥胖症對於代謝症候群的發生扮演重要角色，推測可能是因為肥胖症體內堆積較多脂肪，故由脂肪組織產生的游離脂肪酸亦較

多，因而提高了胰島素抗性，進而導致代謝症候群的發生。

肥胖亦與發炎反應有關。脂肪組織可分為棕色脂肪組織 (brown adipose tissue) 與白色脂肪組織 (white adipose tissue) 二大類。棕色脂肪組織的細胞內儲存油滴以小型油滴為主，其脂質氧化過程所產生的能量主要以熱能的形式釋放，為維持動物體溫所需。白色脂肪組織則廣泛存在於皮下組織與內臟周圍，其細胞內儲存的油滴則以大型油滴為主，當其過度累積時，即會導致肥胖的發生。白色脂肪組織的運作受神經與內分泌系統調控，以調節其釋出或儲存脂肪酸與甘油的速度與方向。脂肪組織不僅為動物體內主要儲存能量的場所，亦可產生多種細胞激素 (cytokine)。脂肪組織產生之細胞激素又稱為脂肪細胞激素 (adipokine)，包括瘦體素 (leptin)、脂聯素 (adiponectin)、腫瘤壞死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、阻抗素 (resistin)，以及血管緊縮素原 (angiotensinogen) 等。肥胖是一種低度發炎反應，乃因白色脂肪組織會啟動先天免疫系

統，釋放發炎物質，包括腫瘤壞死因子 α 與介白素 -6(interleukin-6, IL-6)。此外，肥胖使瘦體素與阻抗素濃度升高，而對胰島素敏感的脂聯素則表現量降低。此些細胞激素使動物體處於一個慢性發炎的狀態。而脂肪細胞遭到巨噬細胞浸潤後，產生大量的前發炎細胞激素 (pro-inflammatory cytokine)，並且干擾胰島素訊息傳遞路徑，進一步促使胰島素抗性發生、葡萄糖耐受度 (glucose tolerance) 降低，進而導致第二型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus) 的發生。

具有不易形成體脂肪保健功效之健康食品

預防肥胖症發生，除了控制飲食與保持適度運動以外，亦可由健康食品的攝取來預防肥胖症。我國健康食品由「健康食品管理法」規範，衛生福利部公告之健康食品功效評估方法包括：調節血脂、骨質保健、免疫調節、胃腸功能、牙齒保健、調節血糖、護肝、抗疲勞、促進鐵可利用率、輔助調節血壓、不易形成體脂肪、輔助調整過敏體質、延緩衰老等共計 13 項。其中與體重控制有關之項目為「健康食品之不易形成體脂肪保健功效評估方法」。目前已取得衛署（部）健食字許可證而可宣稱具有不易形成體脂肪保健功效的產品共計 29 項，其保健功效成分大致可區分為以下三大類：(1) 纖維類：包括膳食纖維、難消化性麥芽糊精、 β -聚葡萄糖 (β -glucan)、菊苣纖維 (inulin) 等；(2) 油脂類：包括二酸甘油酯 (diacylglycerol)、中鏈脂肪酸等；(3) 植物萃取物類：包括兒茶素 (catechin)、多酚、沒食子酸 (gallic acid)、綠原酸 (chlorogenic acid)、羥基檸檬酸 (hydroxycitric acid)、二氫楊梅素 (dihydromyricetin)、橙皮苷 (hesperidin)、薑黃素 (curcumin)、槲黃素 (quercetin)、迷迭香酸 (rosmarinic acid)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯 (pigallocatechin gallate, EGCG) 等。此些已取得健食字許可證而可宣稱具有不易形成體脂肪保健功效的產品，其保健功效大多由動物實驗證實，如以高熱量飼料 (high energy diet, HE) 餵食大鼠，並以「先誘

發動物肥胖模式」或「同時誘發動物肥胖模式」證實測試物質具有不易形成體脂肪的保健功效。目前已審核通過之健康食品資料均可於衛生福利部食品藥物管理署建置之「食品藥物消費者專區」資料庫查詢，其網址為：<https://consumer.fda.gov.tw/Food/InfoHealthFood.aspx?nodeID=162>。

具有潛力開發為伴侶動物不易形成體脂肪保健功效之中草藥

目前已有許多藥廠開發伴侶動物用之減肥藥物，如歐盟 (European Union) 之歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency) 曾經核准 dirlotapide (產品名稱為 Slentrol) 與 mitratapide (產品名稱為 Yarvitan) 用於犬隻減重，此類藥品可藉由抑制食慾、減少攝食量進而達到減重目的，惟二者均因副作用而又被歐盟撤銷許可。美國食品藥物管理局 (The US Food and Drug Administration) 於 2007 年核准 dirlotapide 上市，然而此藥品造成犬隻不適的副作用時有所聞。除了開發抑制食慾的藥品以外，目前已有許多研究證實一些天然物質具有不易形成體脂肪的保健功效，其原理包括：(1) 調節體內脂質分解作用；(2) 調節消化道之消化吸收功能。前者主要係藉由活化動物體內之激素敏感脂酶 (hormone-sensitive lipase)，促進脂肪分解而減少體脂肪堆積，進而達到減重之目的；後者則可影響消化道之消化吸收功能，減少營養分的消化與吸收，例如，藉由抑制胰脂酶 (steapsin) 的活性而減少食物中的脂質分解；抑制胰澱粉酶 (amylase) 和雙醣酶 (disaccharidase) 活性而減少澱粉和雙醣的水解；促進消化道蠕動而提高食物通過消化道之速度等。目前已有許多中草藥被研究證實具有調節體重之功效，其中包括黃連 (*Coptis rhizome*)、人參 (ginseng root)、紫草 (arnebia root)、麻黃 (ephedra herb)、大黃 (rhubarb)、綠茶、黃耆 (astragalus root)、紅花 (safflower)、靈芝 (*Ganoderma lucidum*)、雷公藤 (*Tripterygium wilfordii*) 等。上述中草藥之功效成分與機制均不盡相同。例如黃連之功效成分為黃連

素 (berberine)，其可抑制 cAMP response element-binding protein (CREB) 活性，進而減少由 CCAAT/enhancer-binding protein β (C/EBP β) 參與之轉錄反應，減少脂肪細胞的分化。紫草之功效成分為紫草素 (shikonin)，其可提高肝臟細胞之胰島素受體的磷酸化，促進胰島素的作用。麻黃則可提高 peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR- α) 與脂聯素活性，降低 tumor necrosis factor- α (TNF- α)，進而減少脂肪堆積。大黃之功效成分為大黃素 (emodin)，其可抑制與 sterol regulatory element-binding protein (SREBP) 有關之脂肪酸與膽固醇合成。綠茶中的兒茶素與咖啡因可抑制與膽固醇合成有關之 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) 與 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A synthase (HMGCS) 等酵素活性，不僅具有抑制脂肪堆積的功效，且可減少血液中的總膽固醇與低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 濃度。

中草藥的效果可能不若西藥迅速，但其藥性溫和而副作用低，故具有潛力開發為伴侶動物之不易形成體脂肪保健品。本研究團隊於農委會經費挹注之下，利用小鼠纖維母細胞 3T3-L1 細胞株進行中草藥之快速篩選，篩選出多種具有抑制細胞內脂肪堆積的中草藥，再進一步利用肥胖大鼠之實驗動物模式進行功效驗證。以五味子為例，已有研究證實五味子萃取物可減少細胞之 CCAAT/enhancer-binding protein α (C/EBP α)、CCAAT/enhancer-binding protein β (C/EBP β)，以及 peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ) 等蛋白質表達量，進而抑制脂肪細胞的分化。五味子的生物活性成分極多，包括五味子素 (schizandrin; schisandrol A)、gomisin A (schisandrol B)、schizandrin B、schizandrin C、schisantherin A、schisantherin B、schisanhenol 等。已有研究證實五味子的生物活性成分 gomisin A 可提高細胞內 AMP-activated protein kinase (AMPK) 活性，進而減少脂肪合成與提高脂質氧化代謝。

五味子的另一生物活性成分 Schizandrin B 則可提高激素敏感性脂肪酶 (hormone sensitive lipase, HSL) 活性，增加細胞內的脂質氧化反應，減少細胞內脂肪堆積。而在動物實驗中，以高脂飼料誘發大鼠的肥胖症發生，不僅體重與體脂率顯著高於正常大鼠，血清中的總三酸甘油酯與膽固醇亦顯著高於正常大鼠，而食入五味子萃取物則可顯著降低血清中的總三酸甘油酯與膽固醇濃度。五味子萃取物具有減少脂肪堆積的效果，可能與細胞核受器 farnesoid X receptor (FXR) 有關。已知 FXR 的作用係與膽酸之體內恆定 (hemostasis) 有關，FXR 活性較高時，可改善血脂和血糖的代謝機能失常、改善非酒精性脂肪肝、提高胰島素敏感性等。五味子萃取物即可提高 FXR 活性，進而改善肥胖、高膽固醇血症及脂肪肝。因此，本研究團隊的研究成果證實五味子具有開發為不易形成體脂肪保健功效之伴侶動物保健品的潛力。

結論

在伴侶動物擬人化的趨勢下，飼主對伴侶動物的健康雖然更加重視，但往往也發生營養過剩的問題，而生活在都會區的伴侶動物，更因運動量不足，導致肥胖症的發生率更高。伴隨著肥胖症發生的代謝症候群，更嚴重影響伴侶動物的健康，飼主必須耗費更多的時間、精力與費用來照護伴侶動物，身心層面亦深受影響。我國伴侶動物保健品市場持續蓬勃發展，而具有不易形成體脂肪保健功效之伴侶動物保健品極具市場潛力。本研究團隊建立之細胞模式篩選平台與肥胖實驗動物功效驗證平台，可快速篩選具有不易形成體脂肪保健功效的潛力物質，將可加速伴侶動物保健品的開發，相關產品將能減少伴侶動物之肥胖症問題，改善伴侶動物的健康，提升飼主生活品質。

AgBIO

劉嘉睿 國立臺灣大學 生物科技研究所 教授
 鄭玉婕 國立臺灣大學 動物科學技術學系 碩士
 游盈甄 國立臺灣大學 生物科技研究所 研究助理

參考文獻

1. Jenkins, J. L. (1986). *Physiological effects of petting a companion animal*. *Psychological Reports*, 58(1), 21–22.
2. Lund, E. M., Armstrong, P. J., Kirk, C. A., 2006. (2005). *Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices*. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 4, 177–186.
3. Lund, E. M., Armstrong, P. J., Kirk, C. A., Klausner, J. S., 2005. (2005). *Prevalence and risk factors for obesity in adult cats from private US veterinary practices*. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 3, 88–95.
4. Laflamme, D. P. (2012). *Obesity in dogs and cats: What is wrong with being fat?* *Journal of Animal Science*, 90, 1653–1662.
5. Hamper, B. (2016). Current topics in canine and feline obesity. *The Veterinary Clinics of North America. Small animal practice*, 46(5), 785–795.
6. Bjørnvad, C. R., Gloor, S., Johansen, S. S., Sandøe, P., & Lund, T. B. (2019). *Neutering increases the risk of obesity in male dogs but not in bitches - A cross-sectional study of dog- and owner-related risk factors for obesity in Danish companion dogs*. *Preventive Veterinary Medicine*, 170, 104730.
7. German, A. J. (2016). *Weight management in obese pets: the tailoring concept and how it can improve results*. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58(Suppl 1), 57–9.
8. Klonoff, D. C. (2007). *Dirlotapide, a U.S. Food and Drug Administration-approved first-in-class obesity drug for dogs-will humans be next?* *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1(3), 314–316.
9. Bell, S. J., & Goodrick, G. K. (2002). *A functional food product for the management of weight*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 42(2), 163–178.
10. Liu, Y., Sun, M., Yao, H., Liu, Y., & Gao, R. (2017). *Herbal medicine for the treatment of obesity: An overview of scientific evidence from 2007 to 2017*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017(3), 8943059–17.
11. Park, H. J., Cho, J.-Y., Kim, M. K., Koh, P.-O., Cho, K.-W., Kim, C. H., et al. (2012). *Anti-obesity effect of Schisandra chinensis in 3T3-L1 cells and high fat diet-induced obese rats*. *Food Chemistry*, 134(1), 227–234.
12. Szopa, A., Ekiert, R., & Ekiert, H. (2017). *Current knowledge of Schisandra chinensis (Turcz.) Baill. (Chinese magnolia vine) as a medicinal plant species: a review on the bioactive components, pharmacological properties, analytical and biotechnological studies*. *Phytochemistry Reviews*, 16(2), 195–218.
13. Lee, K., Lee, Y.-J., Kim, K.-J., Chei, S., Jin, H., Oh, H.-J., & Lee, B.-Y. (2020). *Gomisin N from schisandra chinensis ameliorates lipid accumulation and induces a brown fat-like phenotype through amp-activated protein kinase in 3t3-L1 adipocytes*. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6).
14. Kwan, H. Y., Wu, J., Su, T., Chao, X.-J., Yu, H., Liu, B., et al. (2017). *Schisandrin B regulates lipid metabolism in subcutaneous adipocytes*. *Scientific Reports*, 7(1), 10266–12.
15. Gu, M., Song, H., Li, Y., Jiang, Y., Zhang, Y., Tang, Z., et al. (2020). *Extract of Schisandra chinensis fruit protects against metabolic dysfunction in high-fat diet induced obese mice via FXR activation*. *Phytotherapy Research*, 34(11), 3063–3077.