

東海大學食品科學系碩士班

Master of Food Science

Tunghai University

食品科技組

Food Technology Section

諾麗果粉調降高脂誘導肥胖小鼠體脂暨血脂之活性
Antiadipogenic and Hypolipidemic Activities of Noni
Fruit Powder in Obese Mice Induced by High-fat Diet

黃湘儀

Shiang-Yi Huang

指導教授：盧錫祺 博士

Advisor: Hsi-Chi Lu, Ph.D.

中華民國一〇七年七月

July, 2018

目錄

摘要.....	1
Abstract.....	2
第一章、前言.....	3
第二章、文獻回顧.....	4
2-1 諾麗.....	4
2-1-1 諾麗(Noni)之簡介.....	4
2-1-2 諾麗果粉.....	4
2-1-3 諾麗之生理活性.....	5
2-1-3.1 抗微生物.....	5
2-1-3.2 抗發炎與鎮痛.....	5
2-1-3.3 抗腫瘤與抑癌.....	6
2-1-3.4 抗氧化與保肝.....	6
2-1-3.5 降血糖與抗糖尿病.....	7
2-1-3.6 降血脂.....	7
2-2 代謝症候群.....	8
2-2-1 代謝症候群定義.....	8
2-2-2 代謝症候群判定標準.....	9
2-2-3 代謝症候群成因與發展.....	10
2-3 肥胖.....	12
2-3-1 肥胖定義.....	12
2-3-2 肥胖種類.....	13
2-3-3 肥胖成因.....	14
2-3-4 肥胖的影響及併發症.....	15
2-4 胰島素阻抗.....	17
2-4-1 胰島素功能.....	17
2-4-2 胰島素阻抗定義及成因.....	18
2-4-3 胰島素阻抗機制.....	19
2-5 肥胖與胰島素阻抗的關聯與影響.....	19
2-5-1 血中脂質相關指標.....	20
2-5-1.1 三酸甘油酯(Triglyceride, TG).....	20
2-5-1.2 膽固醇(Cholesterol, CHOL).....	21
2-5-1.3 高密度脂蛋白膽固醇(High density lipoprotein-cholesterol, HDL-C).....	21
2-5-1.4 低密度脂蛋白膽固醇(Low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C).....	22
2-5-2 脂肪組織產生之細胞激素.....	22

2-5-2.1 腫瘤壞死因子 α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)	23
2-5-2.2 瘦體素(Leptin).....	23
2-5-2.3 抗素(Resistin)	23
2-5-2.4 脂聯素(Adiponectin)	24
2-5-3 肝臟與腎臟功能指標	24
2-5-3.1 天門冬胺酸轉胺酶(Aspartate aminotransferase, AST)	24
2-5-3.2 丙胺酸轉胺酶(Alanine aminotransferase, ALT)	25
2-5-3.3 肌酸酐(Creatinine, CRE).....	25
2-5-3.4 尿酸(Uric acid, UA).....	25
2-5-4 三酸甘油酯生成與代謝調控	25
2-5-4.1 固醇調節元件結合蛋白 1c (Sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP1c)	26
2-5-4.2 脂肪酸合成酶(Fatty acid synthase, FAS).....	27
2-5-4.3 磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMP-actived protein kinase, AMPK)	27
2-5-4.4 過氧化物酶體增植物激活受體 α (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α).....	28
2-5-4.5 肉鹼棕櫚醯基轉移酶 1 a (Carnitine palmitoyl transferase I a, CPT1a)	28
2-5-5 膽固醇生成與代謝調控	29
2-5-5.1 固醇調節元件結合蛋白 2 (Sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2).....	30
2-5-5.2 3-羥基-3-甲基戊二酰輔酶 A 還原酶(HMG-CoA reductase, HMGCR).....	30
2-5-5.3 低密度脂蛋白受體(Low-density lipoprotein receptor, LDL-R)	31
2-5-5.4 清道夫受體 B1 (Scavenger receptor class B member 1, SR-B1)	32
2-5-5.5 膽固醇 7 α -羥化酶(Cholesterol 7 alpha-hydroxylase, CYP7A1).....	32
2-5-6 胰島素傳訊與葡萄糖轉運蛋白	32
2-5-6.1 胰島素受體(Insulin receptor, IR)	33
2-5-6.2 磷脂基醇-3-激酶(Phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K).....	34
2-5-6.3 蛋白質激酶 B (Protein kinase B, PKB/Akt)	34
2-5-6.4 葡萄糖轉運蛋白(Glucose transporter, GLUTs).....	35
2-5-6.5 磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶(Phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK).....	35
2-6 高脂肪飲食誘發肥胖	36

第三章、研究目的與實驗架構.....	37
3-1 研究目的	37
3-2 實驗架構	38
第四章、材料與方法.....	39
4-1 實驗試劑與藥品	39
4-1-1 藥品與試劑	39
4-1-2 儀器與設備	40
4-2 實驗方法	41
4-2-1 動物飼養與分組	41
4-2-1.1 高脂飲食引發肥胖之實驗模式塑造	42
4-2-2 實驗動物觀察與體重測量	42
4-2-3 攝食量及攝水量計算	42
4-2-4 血清分離與其分析項目	43
4-2-4.1 天門冬胺酸轉胺酶(AST)濃度測定	43
4-2-4.2 丙胺酸轉胺酶(ALT)濃度測定	43
4-2-4.3 肌酸酐(CRE)濃度測定	44
4-2-4.4 尿酸(UA)濃度測定	44
4-2-4.5 血清三酸甘油酯(TG)濃度測定	44
4-2-4.6 血清總膽固醇(TC)濃度測定	44
4-2-4.7 高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)濃度測定	45
4-2-4.8 低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)濃度測定	45
4-2-4.9 口服葡萄糖耐受性試驗(Oral glucose tolerance test, OGTT)	45
4-2-5 肝臟病理分析	46
4-2-5.1 肝臟外觀病理分析	46
4-2-5.2 肝臟組織蘇木紫-伊紅染色(Haematoxylin-Eosin stain, H&E stain)	46
4-2-5.3 肝臟組織油紅染色(Oil-Red-O stain)	46
4-2-6 肝臟脂質分析	47
4-2-6.1 肝臟三酸甘油酯(TG)濃度測定	48
4-2-6.2 肝臟總膽固醇(TC)濃度測定	48
4-2-7 肝臟基因表現量分析	48
4-2-7.1 肝臟 RNA 萃取與 cDNA 製備	48
4-2-7.2 同步定量聚合酶連鎖反應	49
4-2-8 肝臟蛋白質分析	50
4-2-8.1 肝臟蛋白質萃取	50
4-2-8.2 肝臟蛋白質濃度定量	50
4-2-8.3 西方轉漬	51
4-2-9 體內脂肪重量	51

4-2-10 脂肪組織基因表現量分析	51
4-2-10.1 腹部脂肪 RNA 萃取與 cDNA 製備	51
4-2-10.2 同步定量聚合酶連鎖反應	52
4-2-11 脾臟與腎臟重量	52
4-2-12 統計分析	52
第五章、結果	53
5-1 諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠之影響	53
5-1-1 小鼠之體重變化、攝食攝水量及食物利用率	53
5-1-2 小鼠之肝臟、脾臟、腎臟重量	54
5-1-3 小鼠之腹部、副睪、腎周及內臟脂肪組織重量	54
5-1-4 小鼠之血清肝腎功能指標	55
5-1-5 小鼠誘導後及餵食諾麗果後之血脂指標濃度	55
5-1-6 小鼠之肝臟脂質含量累積	56
5-1-7 小鼠之空腹血糖檢測	57
5-1-8 小鼠之口服葡萄糖耐受性試驗	57
5-1-9 小鼠脂聯素 mRNA 相對表現量	58
5-2 肝臟與脂肪組織外觀與病理切片	58
5-2-1 肝臟外觀病理型態圖	59
5-2-2 肝臟蘇木紫與伊紅染色	59
5-2-3 肝臟油紅(Oil-Red-O)染色	59
5-2-4 腹部脂肪蘇木紫與伊紅染色	60
5-3 三酸甘油酯生成代謝路徑基因表現及蛋白質含量	60
5-3-1 SREBP-1c mRNA 相對表現量	61
5-3-2 FAS mRNA 相對表現量	61
5-3-3 PPAR α mRNA 相對表現量	61
5-3-4 CPT1a mRNA 相對表現量	62
5-3-5 SREBP1 蛋白質相對含量	62
5-3-6 PPAR α 蛋白質相對含量	62
5-4 膽固醇生成代謝路徑基因表現及蛋白質含量	63
5-4-1 SREBP2 mRNA 相對表現量	63
5-4-2 HMGCR mRNA 相對表現量	63
5-4-3 SR-B1 mRNA 相對表現量	63
5-4-4 LDL-R mRNA 相對表現量	64
5-4-5 CYP7A1 mRNA 相對表現量	64
5-4-6 HMGCR 蛋白質相對含量	64
5-4-7 SR-B1 蛋白質相對含量	65
5-4-8 LDLRAP1 蛋白質相對含量	65
5-5 胰島素傳訊路徑基因表現及蛋白質含量	65

5-5-1 GLUT2 mRNA 相對表現量.....	66
5-5-2 IR mRNA 相對表現量.....	66
5-5-3 PI3K mRNA 相對表現量.....	66
5-5-4 Akt mRNA 相對表現量.....	67
5-5-5 PEPCK mRNA 相對表現量.....	67
5-5-6 PI3K 蛋白質相對含量.....	67
5-5-7 Akt 蛋白質相對含量.....	68
5-5-8 pAkt 蛋白質相對含量.....	68
5-5-9 pAkt/total Akt 蛋白質相對含量.....	68
5-5-10 AMPK 蛋白質相對含量.....	68
5-5-11 pAMPK 蛋白質相對含量.....	69
5-5-12 pAMPK/total AMPK 蛋白質相對含量.....	69
第六章、討論.....	122
6-1 諾麗果粉對體重及攝食、攝水量之影響.....	122
6-2 諾麗果粉對臟器重量之影響.....	123
6-3 諾麗果粉對體脂肪之影響.....	123
6-4 諾麗果粉對肝機能之影響.....	124
6-5 諾麗果粉對血脂之影響.....	126
6-6 諾麗果粉對肝臟脂質恆定之影響.....	127
6-7 諾麗果粉對胰島素調控血糖恆定能力之影響.....	127
6-8 諾麗果粉對能量調控樞紐之影響.....	129
6-9 諾麗果粉對三酸甘油酯生成代謝之影響.....	130
6-10 諾麗果粉對膽固醇生成代謝之影響.....	131
6-11 諾麗果粉對葡萄糖代謝之影響.....	133
第七章、結論.....	136
參考文獻.....	148

圖目錄

圖一、高脂飲食誘導期間小鼠之體重變化.....	77
圖二、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠體重變化之影響.....	78
圖三、高脂飲食誘導前小鼠之空腹血糖值.....	79
圖四、高脂飲食誘導肥胖小鼠之空腹血糖值.....	80
圖五、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠空腹血糖值之影響.....	81
圖六、高脂飲食誘導前小鼠口服葡萄糖耐受性試驗之影響.....	82
圖七、高脂飲食誘導八週對肥胖小鼠口服葡萄糖耐受性試驗之影響.....	83
圖八、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠口服葡萄糖耐受性試驗之影響.....	84
圖九、高脂飲食誘導前小鼠口服葡萄糖耐受性試驗血糖值之曲線下面積.....	85
圖十、高脂飲食誘導肥胖小鼠口服葡萄糖耐受性試驗血糖值之曲線下面積.....	86
圖十一、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠口服葡萄糖耐受性試驗血糖值曲線下面積之影響.....	87
圖十二、腹部脂肪組織中脂聯素(Adiponectin) mRNA 相對表現量.....	88
圖十三、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠肝臟外觀病理型態之影響89	
圖十四、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠肝臟組織蘇木紫與伊紅染色(100×)之影響.....	90
圖十五、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠肝臟組織蘇木紫與伊紅染色(400×)之影響.....	91
圖十六、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠肝臟組織油紅染色(100×)之影響.....	92
圖十七、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠肝臟組織油紅染色(400×)之影響.....	93
圖十八、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠脂肪組織蘇木紫與伊紅染色(100×)之影響.....	94
圖十九、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠脂肪組織蘇木紫與伊紅染色(400×)之影響.....	95
圖二十、肝臟中固醇調節元件結合蛋白 1c (SREBP1c) mRNA 相對表現量.....	96
圖二十一、肝臟中脂肪酸合成酶(FAS) mRNA 相對表現量.....	97
圖二十二、肝臟中過氧化物酶體增植物激活受體 α (PPAR α) mRNA 相對表現量98	
圖二十三、肝臟中肉鹼棕櫚酰轉移酶 1 a (CPT1a) mRNA 相對表現量.....	99
圖二十四、肝臟中固醇調節元件結合蛋白 2 (SREBP2) mRNA 相對表現量.....	100
圖二十五、肝臟中 3-羥基-3-甲基-戊二酰輔酶 A 還原酶(HMGCR) mRNA 相對表現量.....	101
圖二十六、肝臟中清道夫受體 B1 (SR-B1) mRNA 相對表現量.....	102
圖二十七、肝臟中低密度脂蛋白受體(LDL-R) mRNA 相對表現量.....	103

圖二十八、肝臟中膽固醇 7A-羥化酶(CYP7A1) mRNA 相對表現量	104
圖二十九、肝臟中葡萄糖轉運蛋白 2 (GLUT2) mRNA 相對表現量.....	105
圖三十、肝臟中胰島素受體(IR) mRNA 相對表現量	106
圖三十一、肝臟中磷酸肌-3-激酶(PI3K) mRNA 相對表現量	107
圖三十二、肝臟中蛋白激酶 B (Akt) mRNA 相對表現量.....	108
圖三十三、肝臟中磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK) mRNA 相對表現量.....	109
圖三十四、肝臟中固醇調節元件結合蛋白 1 (SREBP1)蛋白質相對含量.....	110
圖三十五、肝臟中過氧化物酶體增植物激活受體 α (PPAR α)蛋白質相對含量.	111
圖三十六、肝臟中 3-羥基-3-甲基-戊二酰輔酶 A 還原酶(HMGCR)蛋白質相對含 量.....	112
圖三十七、肝臟中清道夫受體 B1 (SR-B1)蛋白質相對含量	113
圖三十八、肝臟中低密度脂蛋白受體銜接蛋白 1 (LDLRAP1)蛋白質相對含量	114
圖三十九、肝臟中磷酸肌-3-激酶(PI3K)蛋白質相對含量	115
圖四十、肝臟中蛋白激酶 B (Akt)蛋白質相對含量	116
圖四十一、肝臟中磷酸化蛋白激酶 B (pAkt)蛋白質相對含量	117
圖四十二、肝臟中磷酸化蛋白激酶 B (pAkt)在整體蛋白激酶 B (total Akt)中磷酸 化之比例.....	118
圖四十三、肝臟中磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMPK)蛋白質相對含量	119
圖四十四、肝臟中磷酸化磷酸腺苷激活蛋白激酶(pAMPK)蛋白質相對含量 ...	120
圖四十五、肝臟中磷酸化磷酸腺苷激活蛋白激酶(pAMPK)在整體磷酸腺苷激活 蛋白激酶(total AMPK)中磷酸化之比例	121

表目錄

表一、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠體重、攝食量、攝水量及食物利用率之影響.....	70
表二、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠肝臟、脾臟、腎臟重量之影響.....	71
表三、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠腹部脂肪、腎周脂肪、副睪脂肪與內臟脂肪重量之影響.....	72
表四、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠血清中天門冬胺酸轉胺酶、丙胺酸轉胺酶、肌酸酐及尿酸濃度含量之影響.....	73
表五、高脂飲食誘導肥胖小鼠血清脂質相關數值之變化.....	74
表六、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠血清中脂質濃度含量及動脈硬化指數之影響.....	75
表七、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠肝臟中脂質含量之影響.....	76



附圖目錄

附圖一、諾麗果果實剖面與果粉(珍果生技股份有限公司).....	5
附圖二、代謝症候群病程與後果(改圖自 Kalay <i>et al.</i> , 2006; Florenzano <i>et al.</i> , 2007)	11
附圖三、不同肥胖的類型與特徵(改圖自 Despres, 2006).....	14
附圖四、皮下脂肪與內臟脂肪代謝差異(改圖自 Côté <i>et al.</i> , 2005).....	14
附圖五、肥胖造成的代謝異常及病症(改圖自 Grundy, 2012).....	16
附圖六、維持血糖恆定之機制(改圖自 Saltiel and Kahn, 2001).....	18
附圖七、胰島素之代謝調控(改圖自 Saltiel and Kahn, 2001).....	18
附圖八、胰島素阻抗、肥胖與代謝症候群的關聯(改圖自 Avramoglu <i>et al.</i> , 2006)	20
附圖九、肝臟三酸甘油酯生成與代謝路徑(改圖自 Mullur <i>et al.</i> , 2014 ; Dubois <i>et al.</i> , 2017).....	26
附圖十、膽固醇生成與代謝路徑(改圖自 Mullur <i>et al.</i> , 2014 ; Dubois <i>et al.</i> , 2017)	30
附圖十一、肝臟胰島素傳訊(改圖自 Saltiel and Kahn, 2001).....	33
附圖十二、總蛋白質含量測定之標準曲線.....	137
附圖十三、肝臟中三酸甘油酯生成代謝路徑.....	138
附圖十四、肝臟中膽固醇生成代謝路徑.....	139
附圖十五、肝臟中胰島素傳訊與葡萄糖代謝路徑.....	140

附表目錄

附表一、2007 年臺灣新修定代謝症候群之判定標準項目.....	10
附表二、體重過重與肥胖的定義.....	13
附表三、與肥胖相關的疾病.....	16
附表四、脂蛋白組成與種類.....	22
附表五、同步定量聚合酶連鎖反應用於擴增肝臟組織中三酸甘油酯與膽固醇合成代謝相關基因之引子序列.....	141
附表六、同步定量聚合酶連鎖反應用於擴增肝臟組織中葡萄糖合成代謝相關基因之引子序列.....	142
附表七、同步定量聚合酶連鎖反應用於擴增腹部脂肪組織基因之引子序列....	143
附表八、西方轉漬使用之一級、二級抗體.....	144
附表九、正常飼料粗成分與熱量比重.....	145
附表十、45%高脂飼料粗成份與熱量比重.....	145
附表十一、肝臟中三酸甘油酯、膽固醇之生成代謝及葡萄糖代謝路經之 mRNA 基因表現量.....	146
附表十二、肝臟中三酸甘油酯、膽固醇之生成代謝及葡萄糖代謝路經之蛋白質含量.....	147

摘要

諾麗(*Morinda citrifolia*)以往研究多以抗癌、抗氧化為主，近年在降血糖、降血脂有進一步探討。高脂飲食可能引發後天性高血脂症進而導致心血管與肝臟相關疾病，本研究探討諾麗果粉在高脂飲食誘導動物模式，是否具調節血脂暨體脂功效。本研究中，將雄性 C57BL/6JNaI 小鼠分成六組，分別為正常之控制組(C)及果粉餵食組(CN)、高脂誘導之對照組(H)及合併餵食三種果粉劑量之試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)。結果顯示，諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖之小鼠，在體脂方面可減少增重百分率及內臟脂肪含量，進而改善肥胖。血清生化分析顯示可降低 TG、TC、LDL-C 及動脈硬化指數，進而改善血脂異常；亦可改善小鼠受高脂飲食誘導的高血糖及胰島素阻抗。經肝臟脂質含量測定與肝臟組織切片 H&E 及油紅染色發現，因高脂飲食造成的膽固醇、三酸甘油酯堆積以及油滴蓄積、組織排列異常現象，在餵食諾麗果粉後有顯著改善。基因表現量方面與活性分析顯示，餵食諾麗果粉可抑制調控三酸甘油酯生成之 SREBP-1c、FAS，並提升三酸甘油酯代謝之 PPAR α 、CPT1a 之活性；同時抑制調控膽固醇生成之 SREBP2、HMGCR，並提升膽固醇代謝之 SR-B1、LDL-R、LDLRAP1 及 CYP7A1 之活性。而在葡萄糖代謝方面，諾麗果粉之餵食可抑制 PEPCK 與提升 GLUT2、IR、PI3K 之活性，亦促進 Akt 及 AMPK 磷酸化活化訊號。綜合上述結果，諾麗果粉可改善小鼠因高脂飲食造成脂質代謝異常現象，降低高血脂、減少脂肪細胞之增大及肝臟脂質的堆積，以及降低因高脂飲食造成的高血糖與胰島素阻抗現象，整體具調控血脂、體脂及血糖之作用。

Abstract

In the past studies, Noni (*Morinda citrifolia*) has mainly recognized for its anticancer and antioxidants activities, whereas its hypoglycemic and hypolipidemic activities were only recently mentioned. High-fat diet may lead to hyperlipidemia and in turn cause cardiovascular and hepatic diseases. Our specific aim was to investigate whether feeding with noni fruit powder can regulate adipogenesis and lipidemia in obese mice induced by high-fat diet. In current study, male C57BL/6JNarl mice were divided into six groups, the control-diets groups fed without (C) or with the co-presence of noni fruit powder (CN), high-fat-diet groups fed without (H) or with supplementations of low (HN-L), medium (HN-M) and high (HN-H) doses of noni fruit powder. Our results indicated that the mice fed with noni fruit powder showed lower percent weight gain and visceral fat weight, serum triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and atherosclerosis index (AI), also lower blood glucose levels and insulin resistance. Furthermore, mice fed with noni fruit powder processed lower amounts of hepatic cholesterol and triglycerides, which could also be manifested by H&E and Oil-Red-O staining of hepatic tissue sections. Based on the analysis of expression and activation levels of key molecules in metabolism pathway of triglycerides, cholesterol and glucose, mice fed with noni fruit powder show suppressed SREBP1c, FAS, SREBP2, HMGCR expressions, and PEPCCK activity, which might reduce hepatic lipid and glucose production. At the same time, the activity of PPAR α , CPT1a, SR-B1, LDL-R, LDLRAP1, CYP7A1, GLUT2, IR, PI3K, Akt and AMPK were enhanced, which may promote hepatic lipid and glucose metabolism. In summary, feeding with noni fruit powder significantly improved the regulation of adipogenesis, lipidemia and hyperglycemia in obesity mice.

第一章、前言

隨著時代變遷使得現代人生活習慣改變，罹患代謝症候群的人口逐漸上升。代謝症候群是一群糖尿病及心血管疾病危險因子的代謝異常現象之集合體，其危險因子包括腹部肥胖、高血壓、高血糖、血中三酸甘油酯過高及高密度脂蛋白過低等。代謝症候群大多涉及肥胖及胰島素阻抗，其主因之一就是高脂高糖飲食習慣造成，導致體內三酸甘油酯、膽固醇濃度上升並堆積在肝臟組織，體內血糖也因高脂飲食影響而異常上升(Riobo, 2013)，進而使主要調控三酸甘油酯、膽固醇及葡萄糖生成代謝的肝臟無法有效運作，最後可能造成肥胖、第二型糖尿病、高血脂症等慢性疾病發生(Grundy, 2012)。

諾麗(*Morinda citrifolia*, Noni)，又稱海巴戟天，是種分布於印度至南太平洋之熱帶植物，在民間保健醫療已有兩千年歷史，用於預防或治療燒傷、關節炎、糖尿病、血脂異常等(Yu *et al.*, 2008; Fondevilla *et al.*, 2010; Lee *et al.*, 2012)，直至近年才有系統性之研究，其機能成分具有不同生理作用，被視為健康食品與膳食補充劑。諾麗果分別在降血糖、降血脂有進一步研究探討(Nayak *et al.*, 2011; Shoeb *et al.*, 2016)，但諾麗果同時探討改善體脂、血脂、血糖異常機制部分的文獻卻不多。

本研究模擬過度攝取高脂飲食習慣，以由脂質提供 45% 熱量之高脂飼料誘導小鼠，使小鼠產生代謝症候群中的肥胖及胰島素阻抗現象，再給予不同劑量諾麗果粉並觀察其對小鼠調控三酸甘油酯、膽固醇之生成代謝及葡萄糖代謝之功效，並探討諾麗果對肝臟調控三酸甘油酯、膽固醇及葡萄糖機制之影響。

第二章、文獻回顧

2-1 諾麗

2-1-1 諾麗(Noni)之簡介

諾麗(*Morinda citrifolia*, Noni)，又稱檄樹、海巴戟天，屬於龍膽目(*Gentianales*)，茜草科(*Rubiaceae*)，海巴戟天屬(*Morinda*)的熱帶植物，原種分布在印度至南太平洋群島間，全世界已發現一百多個品種(張, 2007)，而 Noni 為夏威夷及玻里西亞等地之俗稱(Morton, 1992)，也是目前在商業上最廣泛使用的名稱(Nelson and Elevitch, 2006)。諾麗可以生食或熟食，除了果實之外，其根、樹皮、莖、葉子、花皆可食用，不同部位具有不同保健效果。諾麗是直立型常綠灌木，葉片為寬橢圓狀，花朵為乳白色，其果實最具特色，是由多花聚生而成，外觀為馬鈴薯大小的橢圓狀果實，表面有凸起，呈現亮綠色，含有多顆種子。果實在採收後 1 至 3 天會快速成熟並逐漸軟化，外觀由亮綠色轉為乳白色，且有令人不悅的丁酸腐臭味與皂素觸感(Morton, 1992；Dixon *et al.*, 1999；Nelson and Elevitch, 2006)。

2-1-2 諾麗果粉

諾麗果實剛採收時表面堅硬不易食用，需放置數天使其後熟才能進一步加工。目前市面上諾麗產品種類繁多，除最大宗之果汁外，最受重視的就是諾麗果粉。製法為將成熟的諾麗果實清洗風乾，待其後熟軟化或經發酵製汁後，將其種籽去除並置於食品乾製法為乾燥器或熱風乾燥機中去除水分，最後再將乾燥好的果泥磨成粉末(羅, 2009)。就目前了解諾麗果的活性成分主要存在於果汁與果肉中，而不是在種籽中(Ram, 2003)。另外，有學者認為製備中的熱加工處理會諾麗果中的酵素等機能性成分之流失，近年以冷凍乾燥技術製造的諾麗果粉因此備受重視，但經非熱加工後的諾麗果粉，其酵素活性再經人體消化系統時是否仍然維持作用，這部分需進一步研究探討(Ram, 2003；羅, 2009)。本實驗樣品諾

麗果粉由珍果生技股份有限公司提供，採用的方法為冷凍乾燥製成。



附圖一、諾麗果果實剖面與果粉(珍果生技股份有限公司)

2-1-3 諾麗之生理活性

2-1-3.1 抗微生物

研究指出，乾燥諾麗果實萃取物及其酚類化合物可抑制銅綠假單胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、枯草芽孢桿菌(*Bacillus subtilis*)、大腸桿菌 (*Escherichia coli*)、嗜熱鏈球菌(*Streptococcus pyrogene*)、金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、變形桿菌(*Proteus morgaii*)、幽門螺桿菌 (*Helicobacter pylori*)、沙門氏菌屬(*Salmonella sp.*)和志賀氏菌屬(*Shigella sp.*)的生長(Locher *et al.*, 1995 ; Wang *et al.*, 2002)。在抑制真菌的部分，諾麗果實萃取物對毛鬚癬菌(*Trichophyton mentagrophytes*)有80%抑制率，而對青黴屬(*Penicillium sp.*)、鐮刀菌屬(*Fusarium sp.*)、根黴菌屬(*Rhizopus sp.*)及白色念珠菌(*Candida albicans*)則有近50%抑制率(Jayaraman *et al.*, 2008) ; Jainkittivong *et al.*, 2009)。因此，諾麗經常被用來治療感染、傷口發炎等因細菌或真菌引發之健康問題。

2-1-3.2 抗發炎與鎮痛

以血管舒張素(Bradykinin)引起 Sprague Dawley (SD)大鼠局部急性發炎後，餵食諾麗果水萃物來觀察其抗發炎活性，結果顯示諾麗果水萃物可

抑制大鼠的足部水腫(Mckoy *et al.*, 2002)。諾麗果粉可抑制環氧合酶-1 (Cyclooxygenase 1, COX-1)之活性，也具抗凝血之功效(Li *et al.*, 2003)。諾麗果汁中主要抗炎物質東莨菪素(Scopoletin)、槲皮素(Quercetin)及熊果酸(Ursolic acid)可有效抑制前列腺素(Prostaglandin E2, PGE2)等發炎因子產生(Yu *et al.*, 2008)。此外，經餵食諾麗果汁的大鼠具較高的疼痛耐受度(Chan-Blanco *et al.*, 2006)。在臨床研究上，食用諾麗果粉可減緩經痛的發生(Motshakeri and Ghazali, 2015)。

2-1-3.3 抗腫瘤與抑癌

將諾麗果汁利用乙醇進行分層，發現其沉澱物富含多醣成分，又稱為 noni-ppt，其多醣主要成分為鼠李糖(Rhamnose)、阿拉伯糖(Arabinose)、半乳糖(Galactose)及葡萄糖醛酸(Glucuronic acid) (Hirazumi *et al.*, 1993)。研究結果發現 noni-ppt 會刺激 T 細胞、巨噬細胞及胸腺細胞釋放細胞激素，減少腫瘤細胞增生與強化免疫抑癌活性，進而促進癌細胞的死亡(Hirazumi *et al.*, 1996)。此外餵食癌化小鼠諾麗果汁，結果顯示癌化小鼠存活時間明顯增加，也發現癌化小鼠食用 noni-ppt 搭配常規化療，可使其壽命明顯增加(Hirazumi and Furusawa, 1999)。另外，有研究發現諾麗果中分離出的蔥醌類化合物 Damnacanthal，具有抑制人類結腸直腸癌細胞之活性(Nualsanit *et al.*, 2012)。發酵諾麗果的正丁醇萃取物可活化自然殺手細胞，有效抵抗並攻擊腫瘤細胞(Li *et al.*, 2013)。

2-1-3.4 抗氧化與保肝

利用四氯化碳(CCl₄)誘導 SD 大鼠引發化學性肝損傷後，餵食諾麗果汁 12 天，發現血清中的天門冬胺酸轉胺酶(AST)及丙胺酸轉胺酶(ALT)含量明顯下降(Wang *et al.*, 2008)。以鏈脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)誘導 SD 大鼠產生糖尿病後，餵食諾麗果汁 20 天，發現肝組織切片的脂肪變性及堆積現象明顯降低(Nayak *et al.*, 2011)。以諾麗果汁餵食經高脂飼料誘導高血脂症倉鼠 6 周，結果顯示倉鼠肝臟抗氧化力顯著提升，且肝臟

中的發炎因子，包含誘導型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)、環氧合酶-2 (Cyclooxygenase 2, COX-2)、腫瘤壞死因子 α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)和介白素 1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)濃度顯著降低(Lin *et al.*, 2013)。利用酒精誘導倉鼠產生肝炎後餵食諾麗果汁 4 周，結果顯示肝臟 Trolox 當量抗氧化能力(Trolox equivalent antioxidant capacity, TEAC)及麩胱甘肽(Glutathione, GSH)活性顯著提升，且顯著降低 TBARS 和發炎因子含量(Chang *et al.*, 2013)。經硫代乙酰胺(Thioacetamide, TAA)誘導 SD 大鼠產生肝損傷並餵食諾麗果汁 8 周，結果顯示肝臟抗氧化力顯著提升，細胞激素及發炎因子活性都有顯著調降(Lin *et al.*, 2017)。

2-1-3.5 降血糖與抗糖尿病

以 STZ 誘導 SD 大鼠糖尿病後，餵食諾麗果汁 20 天，空腹血糖顯著下降(Nishioka, 2007; Nayak *et al.*, 2011)。使用第二型糖尿病 KK-Ay/TaJcl 小鼠，餵食諾麗果發酵混合物 90 天後，血糖明顯下降並減少胰島素阻抗(Lee *et al.*, 2012)。經四氧嘧啶(Alloxan)誘導 SD 大鼠產生糖尿病後，餵食諾麗果萃取物 1 個月後，可顯著降低血糖(de Carvalho *et al.*, 2015)。

2-1-3.6 降血脂

以諾麗果萃取物餵食經 STZ 誘導之糖尿病 SD 大鼠 6 周後，可降低血清與肝臟中膽固醇及三酸甘油酯含量(Hadijah *et al.*, 2008)。經蛋黃誘導 SD 大鼠形成高血脂後，餵食諾麗果粉 4 周後，血清中膽固醇及三酸甘油酯含量顯著下降(Fondevilla *et al.*, 2010)。經高脂飼料誘導之高血脂症 SD 大鼠餵食諾麗果之根、葉、果實萃取物後，顯著降低體重上升百分比、血清中膽固醇、三酸甘油酯、低密度脂蛋白膽固醇及動脈粥狀硬化指數(Mandukhail *et al.*, 2010)。經高脂高膽固醇飼料誘導之倉鼠，餵食諾麗果汁 6 周後，血清與肝臟脂質有顯著減少，抗氧化能力顯著提升(Lin *et al.*, 2012)。以諾麗果汁餵食高脂肪飼料誘導 SD 大鼠 30 天後，其體重顯著降

低且血清中脂質含量明顯下降(Shoeb *et al.*, 2016)。在臨床試驗上，132 名長期飲酒及吸菸者，在攝取諾麗果汁 30 天後，其血脂異常狀況明顯改善(Wang *et al.*, 2012)。60 名高膽固醇血症患者食用諾麗果萃取物膠囊 2 周後，患者血中三酸甘油酯及低密度脂蛋白膽固醇明顯下降(Sasnan *et al.*, 2014)。

2-2 代謝症候群

近年因為醫療水準與生活品質的提升，雖然使人類壽命逐漸延長，但生活水準提升也為飲食習慣帶來截然不同的改變。人們對於高糖高油高鹽的精緻飲食難以抗拒，再加上久坐及缺乏運動等不良習慣，許多慢性疾病發生率也逐漸增加，如肥胖、糖尿病、心血管疾病等。行政院衛福部 105 年統計出國人十大死因，其中與代謝症候群所衍生的相關疾病佔了 6 項，已成為我國必須重視的健康議題(行政院衛福部, 2016)。

2-2-1 代謝症候群定義

代謝症候群是一群糖尿病及心血管疾病危險因子的代謝異常現象集合體之代名詞，其危險因子包括腹部肥胖、高血壓、高血糖、血中三酸甘油酯過高及高密度脂蛋白過低等。

1923 年，Kylin 提出高血壓(Hypertension)、高血糖(Hyperglycaemia)與痛風有關聯(Kylin, 1923)。在 1947 年，研究指出腹部肥胖(Abdominal obesity)和糖尿病、心血管疾病等慢性疾病的相關性(Vague *et al.*, 1979)。在 1960 至 1980 年間，許多學者與醫師接連提出血糖異常、高血壓、腹部肥胖與心血管疾病有關聯的報告，並且提出不同的病症名稱，例如代謝不良症候群(Dysmetabolic syndrome)、多發性代謝症候群(Multiple metabolic syndrome)及胰島素阻抗症候群(Insulin resistance syndrome)等，也說明當這些危險因子聚集時，罹患糖尿病與心血管疾病的機率會大大增加。到 1988 年，Reaven 將腹部肥胖、高血壓、高胰島素血症

(Hyperinsulinemia)、高密度脂蛋白過低及高三酸甘油酯血症 (Hypertriglyceridemia)，這群造成糖尿病及心血管疾病危險因子的聚集現象命名為 X 症候群(Syndrome X)，並表示此症候群主因是胰島素阻抗 (Insulin resistance, IR)所造成(Reaven, 1988)。在 1998 年世界衛生組織 (World Health Organization, WHO)把此症候群正式命名為代謝症候群。臺灣在 2004 年提出初版的國人代謝症候群的診斷標準，並於 2007 年重新修訂並公告。

有代謝症候群的人會聚集數種罹患糖尿病與心血管疾病的危險因子於一身，未來罹病率上升，且其他代謝疾病如高血脂症、心臟病及腦中風的患病率也會是一般人的數倍。隨著人類的生活型態、環境、行為與過去有明顯改變，肥胖、糖尿病與心血管疾病盛行率逐漸上升，代謝症候群已不再是中老年人口的疾病，不論在已開發國家或是開發中國家，代謝症候群都已經成為 21 世紀人類健康的主要威脅，也是我們必須注意的健康議題(Zimmet *et al.*, 2001)。

2-2-2 代謝症候群判定標準

1998 年，WHO 將代謝症候群作以下定義：定義中葡萄糖代謝失調包含空腹血糖偏高、葡萄糖耐受性不良、第二型糖尿病或是胰島素阻抗是必要條件；除了必要條件外，下列五項中符合其中兩項以上，即可判定為代謝症候群患者。項目有：(一)肥胖：男性腰臀比 >0.9 ，女性腰臀比 >0.85 ，且 BMI ≥ 30 ；(二)三酸甘油酯：TG ≥ 150 mg/dL；(三)高密度脂蛋白(HDL-C)：男性 <35 mg/dL，女性 <39 mg/dL；(四)血壓：收縮壓 ≥ 140 mmHg，舒張壓 ≥ 90 mmHg；(五)微量蛋白尿：尿中蛋白質含量 ≥ 20 μ g/mL。

2005 年，國際糖尿病協會(International Diabetes Federation, IDF)提出代謝症候群定義，必要條件是中廣型肥胖，男性腰圍 ≥ 102 cm，而女性腰圍為 ≥ 88 cm，再加上任兩個次要條件：(一)三酸甘油酯：TG ≥ 150 mg/dL；

(二) HDL-C：男性 < 40 mg/dL、女性 < 50 mg/dL；(三) 血壓：收縮壓 ≥ 130 mmHg、舒張壓 ≥ 85 mmHg；(四) 血糖：空腹血糖 ≥ 100 mg/dL (Alberti *et al.*, 2005)。美國心臟醫學會(American Heart Association, AHA)亦提出相同標準，且同時考慮亞洲地區人種特性，修正男性腰圍 ≥ 90 cm，而女性腰圍為 ≥ 85 cm。由此顯示代謝症候群的判定觀念不斷地演進，隨著族群、居住地區、飲食習慣，使得各區域的判定標準亦有所調整(Grundy *et al.*, 2004)。

臺灣在 2007 年廣邀專家及專業團隊，參酌國情，重新修訂新版本的代謝症候群之臨床診斷標準，如附表一所示，若五項危險因子中符合其中三項以上，則被判定罹患代謝症候群(行政院衛福部, 2007)。

附表一、2007 年臺灣新修定代謝症候群之判定標準項目

判定項目	判定標準範圍
1. 腹部肥胖	男性腰圍 > 90 cm，女性腰圍 > 80 cm
2. 高血壓	血壓 $\geq 130/85$ mmHg 或使用藥物中
3. 空腹血糖過高	血糖 ≥ 100 mg/dL 或糖尿病治療中
4. 高三酸甘油酯	TG ≥ 150 mg/dL
5. 高密度脂蛋白膽固醇過低	男性 < 40 mg/dL，女性 < 50 mg/dL

2-2-3 代謝症候群成因與發展

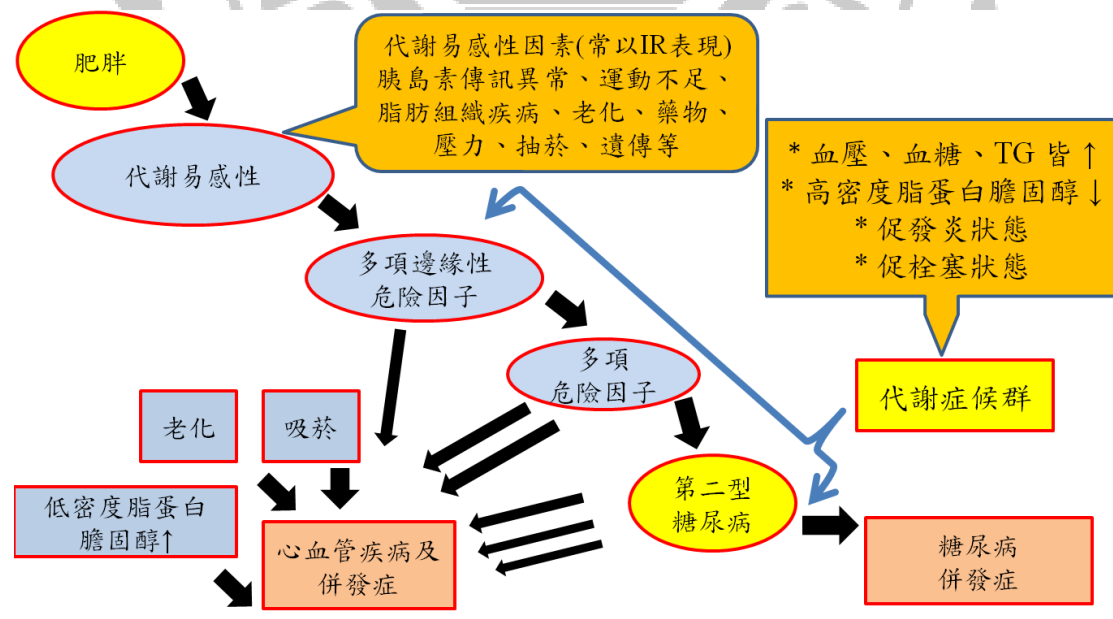
代謝症候群組成因子之間的關係是複雜且尚未全盤明瞭的，但可大致簡化成兩大因素，包含肥胖與代謝易感性，其相關性如附圖二顯示。

肥胖就是身體脂肪過多，其中腹部肥胖是導致代謝症候群的重要推手。許多報告顯示，各個代謝症候群的危險因子中主要都以腹部肥胖為共同特徵。研究指出臺灣三高(血壓、血糖、血脂)調查中，發現許多患者特徵以腹部肥胖的比例為最高且佔三成(Hwang *et al.*, 2006)。腹部肥胖者的內臟脂肪較多，其脂肪組織易釋放出游離脂肪酸及脂泌素(Adipokines)，過多的脂泌素會容易使人體形成促發炎狀態(Proinflammatory state)及促

栓塞狀態(Prothrombotic state)，而發炎與血中過多游離脂肪酸及葡萄糖不
 只會影響胰島素傳訊造成血糖異常高漲不易下降，也會促成血脂異常、
 血壓上升及血管栓塞。代謝症候群患者剛開始可能出現體重過重或肥胖，
 隨著時間及外力不良因素的影響而逐漸出現代謝易感性。

造成代謝易感性的因素很多，如胰島素傳訊異常、脂肪代謝疾病、
 運動不足、內分泌異常等，而上述途徑仍需更多探討。代謝易感性的表
 現亦會隨著族群、環境及個人因素而有不同的表現特徵，而大多數代謝
 易感性都以胰島素阻抗為主要徵狀。胰島素阻抗就是身體周邊胰島素依
 賴的組織，出現胰島素敏感性減弱而代謝失調(Reaven, 2005)。胰島素阻
 抗也與代謝症候群的危險因子有相關，亦會加劇第二型糖尿病、心血管
 疾病及其併發症的發生。

出現代謝易感性後，若未加以控制，使多項危險因素開始聚集，造
 成身體狀況持續惡化而出現代謝症候群，並會逐漸產生第二型糖尿病等
 慢性病，而罹患心血管疾病等併發症的機會更會上升。由此可見，影響
 代謝症候群發展的是腹部肥胖與胰島素阻抗。(Yang and Chang, 2007)。



附圖二、代謝症候群病程與後果(改圖自 Kalay *et al.*, 2006; Florenzano *et al.*, 2007)

2-3 肥胖

根據 WHO 的統計，自 1975 年以來，世界肥胖人數已增長近三倍且比例有上升趨勢。2016 年，18 歲以上的成年人中逾 19 億人超重，其中超過 6.5 億人肥胖。不僅肥胖人口逐漸上升，年齡也有下降趨勢，2016 年，超過 3.4 億名 5-19 歲兒童和青少年超重或肥胖(WHO web, 2017)。

臺灣肥胖人口日益增加，衛福部在 2017 年發布，18 歲以上國人過重及肥胖的比例將近五成，其中男性與女性比例分別為 49.99% 及 30.49%，居亞洲之冠。此外，肥胖年齡層也有下降趨勢。自 2016 年統計，臺灣國小男童與女童分別有 31.9% 及 24.1% 有過重及肥胖問題，國中男生與女生則是 33.3% 及 25.2% 有肥胖問題(衛福部國民健康公報, 2017)。肥胖不僅會影響體態，更會產生危害健康的病症，嚴重者甚至會導致死亡。肥胖已成為現今社會普遍且嚴重的準疾病狀態。因此，防治肥胖的方法是現今重要的研究方向。

2-3-1 肥胖定義

脂肪組織是高能密度的儲存型態，且其有極好的膨脹力，可藉由增加數目或增大體積來儲存過多能量轉化成的三酸甘油酯。因此，當體內有過多的能量時，會以脂肪組織的模式來囤積過多能量，進而造成肥胖。目前是以身體質量指數(Body mass index, BMI)來判斷是否有過重或肥胖，計算 BMI 之公式為體重(kG)除以身高(m)的平方。WHO 的定義為 BMI 在 25kg/m^2 以上為過重， 30kg/m^2 以上為肥胖。在臺灣則是以衛福部在西元 2002 年提出國人肥胖定義，當 BMI 在 24kg/m^2 以上為過重， 27kg/m^2 以上為肥胖，如附表二。

附表二、體重過重與肥胖的定義

	世界衛生組織(WHO)	臺灣(衛福部)
過瘦	BMI < 18.5	BMI < 18.5
正常	18.5 ≤ BMI < 25	18.5 ≤ BMI < 24
過重	25 ≤ BMI < 30	24 ≤ BMI < 27
輕度肥胖	30 ≤ BMI < 35	27 ≤ BMI < 30
中度肥胖	35 ≤ BMI < 40	30 ≤ BMI < 35
重度肥胖	BMI ≥ 40	BMI ≥ 35

(改自 WHO、衛福部 web, 2017)

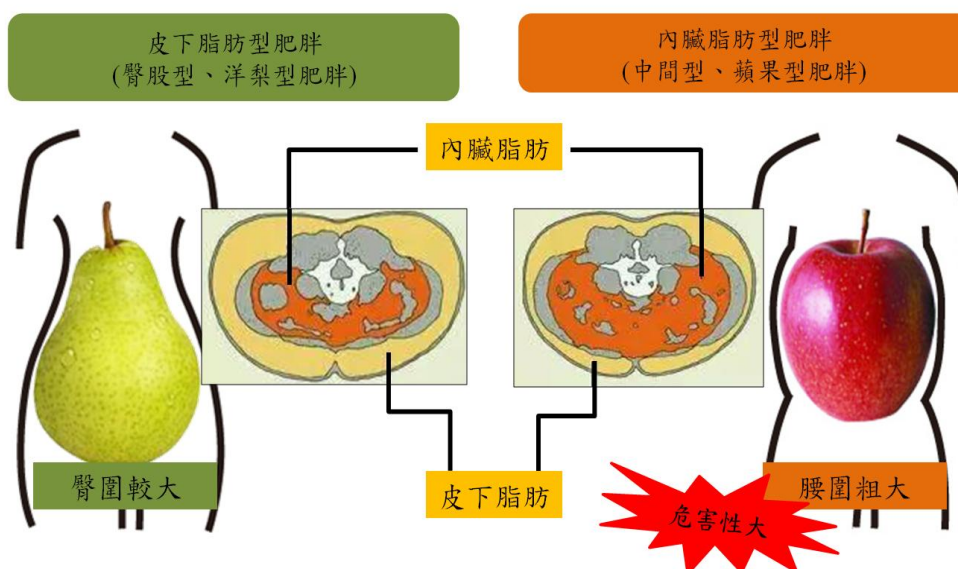
2-3-2 肥胖種類

肥胖可依據脂肪組織分布位置和容易罹患疾病的不同而分作兩種：皮下脂肪型肥胖(Subcutaneous fat obesity)與內臟脂肪型肥胖(Visceral obesity)，如附圖三所示。

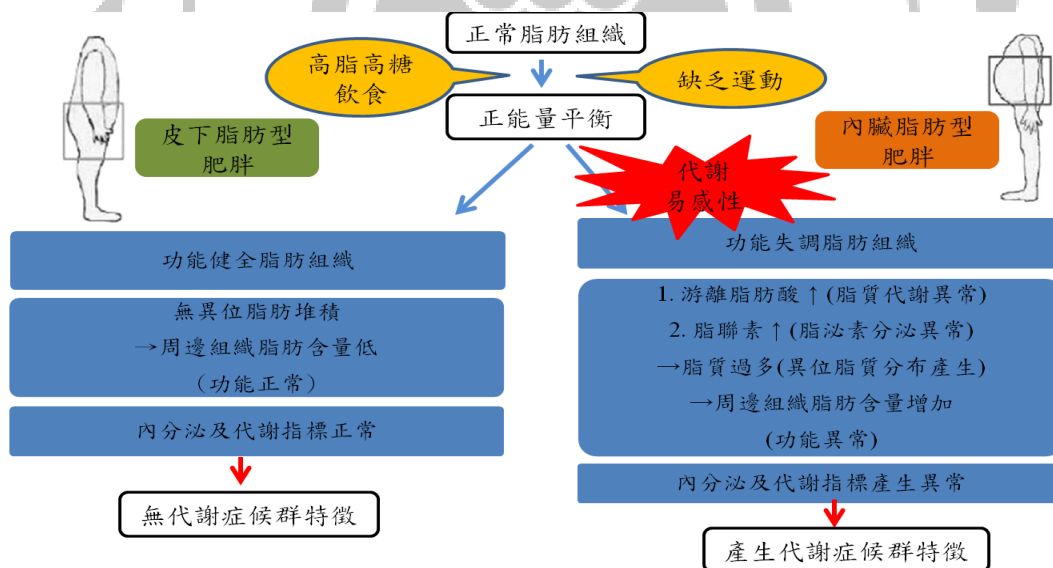
皮下脂肪型肥胖又稱為周邊型肥胖(Peripheral obesity)、臀股型肥胖(Gluteofemoral obesity)。皮下脂肪作用是保護外界衝擊及維持體溫，此類型的脂肪組織主要囤積於下半身，使身形猶如西洋梨一般，因此又稱洋梨型肥胖(Vague, 1947)。皮下脂肪型肥胖好發在女性，其與心血管疾病等慢性病的關聯性不高。內臟脂肪型肥胖又稱為中間型肥胖(Central obesity)、腹部肥胖(Abdomen obesity)，此類型的脂肪組織主要分布在軀幹和內臟周圍，使腰圍較為粗大，因此又稱蘋果型肥胖。內臟脂肪型肥胖具有較高的危害性，其罹患胰島素阻抗、代謝症候群、心血管疾病和部分癌症的風險高於皮下脂肪型肥胖(Lapidus *et al.*, 1984；Gerald *et al.*, 2013)。

當有多餘能量攝入體內，內臟脂肪組織的脂質儲存能力相對較低，當脂質無法繼續儲存在適當位置，會使多餘脂質溢出分布至其他不適合儲存的臟器或區域，稱作異位脂肪沉積(Dubois *et al.*, 2006)。亦有研究指出腹部脂肪組織的面積與代謝症候群密切相關，代謝易感性症狀包含胰島素敏感度下降、脂泌素分泌失衡及脂聯素水平下降，長久下來便會出

現代謝症候群症狀，如附圖四。



附圖三、不同肥胖的類型與特徵(改圖自 Despres, 2006)



附圖四、皮下脂肪與內臟脂肪代謝差異(改圖自 Côté *et al.*, 2005)

2-3-3 肥胖成因

肥胖的成因很多，包含遺傳、環境、疾病、心理因素、飲食、藥物及生活習慣等，但其中以飲食及活動量為肥胖形成的兩大因素(Moreno

and Rodriquez, 2007)。雖然遺傳會先天影響個人是否有體重過重或肥胖的傾向，但後天飲食方面，包含飲食組成的改變、攝食多寡、攝食的心態及習慣，再加上久坐、交通方式改變及城市化，均使身體活動量下降 (Caterson and Gill, 2002；Miller *et al.*, 2004)，這些都會影響體內的能量平衡，進而產生過重或肥胖。

2-3-4 肥胖的影響及併發症

隨著肥胖的患病率增加，其相關併發症的風險亦增加。肥胖的風險來自脂肪組織的累積、脂肪細胞數量與大小引發的代謝問題以及脂肪組織產生的脂泌素分泌異常。

在心理方面，肥胖造成體態改變使肥胖者感到自卑、憂鬱，對自己身材不滿意而產生認同障礙，而且現今社會對肥胖者普遍帶有歧視、排斥心理而導致社交問題產生。外在環境的壓力加上肥胖者心理狀態不佳的影響之下，可能造成肥胖者有易怒、憂鬱等等心理疾病。

在生理方面，肥胖可說是萬病根源，如附表三所示。既使沒有罹患其他病症，肥胖者本身猝死率比非肥胖者明顯高出許多，當肥胖與併發症共存時，死亡率便顯著上升 (Peeters *et al.*, 2003)。當脂肪組織累積於不同部位會直接或間接造成疾病，脂肪組織過多會造成骨關節負擔 (Mahmoud *et al.*, 2017)，累積於胸腔造成壓迫使呼吸困難、氣喘、睡眠呼吸中止症等呼吸道疾病產生 (Chinn *et al.*, 2006)。

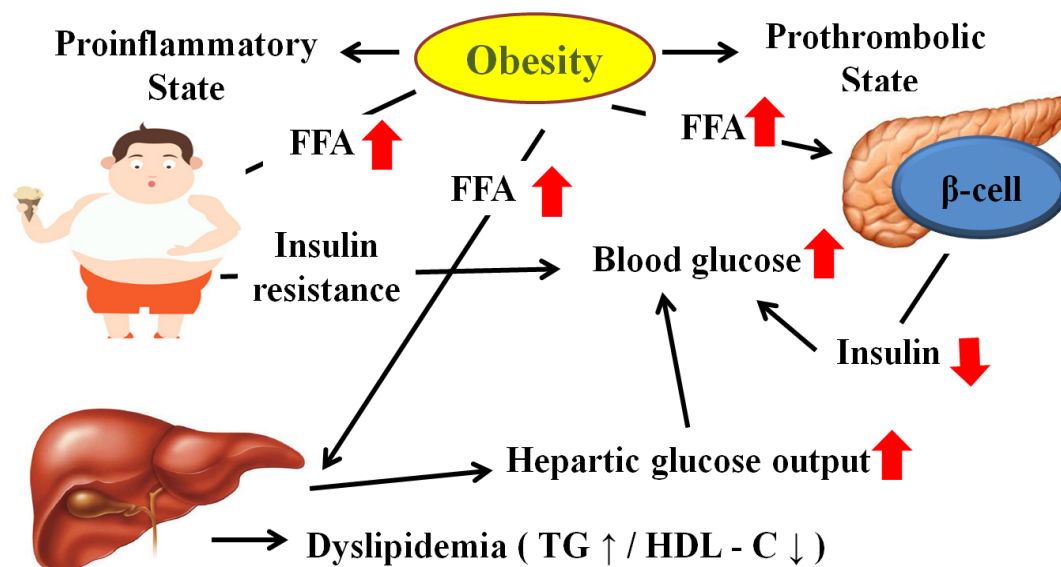
此外，肥大脂肪組織易釋放游離脂肪酸，使周邊組織對胰島素敏感性下降造成胰島素阻抗；游離脂肪酸亦造成脂毒性 (Lipotoxicity) 導致胰臟 β 細胞損傷造成高血糖 (Riobo, 2013)；肝醣會因大量游離脂肪酸促使其形成葡萄糖而使血糖上升，長久會有罹患第二型糖尿病及併發症之風險。再者，肥胖者血脂異常情況也十分常見，大量游離脂肪酸無法被儲存代謝而造成脂質代謝異常，造成血中 TG 過高、LDL-C 過高與 HDL-C 過低，

如附圖五。這些異常都與冠狀動脈、腦血管及心血管疾病相關(Despres, 1991; Pouliot *et al.*, 1991), 加上脂肪組織異常分泌的脂泌素使體內產生促發炎、促栓塞狀態, 產生心血管疾病機率亦上升。此外, 高血壓、膽結石、肝臟疾病也是因脂肪細胞增加引發的代謝異常結果(Kotchen *et al.*, 2008; Argo *et al.*, 2009), 部分癌症與生殖系統疾病也與脂泌素分泌異常有關連(Wymann *et al.*, 2008; Esposito *et al.*, 2004; Ehrmann, 2005)。

附表三、與肥胖相關的疾病

相對危險性	疾病
大於 3	糖尿病、代謝症候群、血脂異常、呼吸困難、睡眠呼吸中止症
介於 2~3 之間	高血壓、高尿酸血症、退化性關節炎、冠狀動脈疾病
介於 1~2 之間	大腸直腸癌、乳癌、子宮內膜癌、性荷爾蒙異常、多囊性卵巢疾病

(改自衛福部 web)



附圖五、肥胖造成的代謝異常及病症(改圖自 Grundy, 2012)

2-4 胰島素阻抗

胰島素阻抗為代謝症候群的主要核心因子，亦是第二型糖尿病的前驅因子。WHO 更將胰島素阻抗列為診斷代謝症候群之必要條件，可見胰島素阻抗的確是代謝症候群最重要的危險因子，其重要性不容忽視。

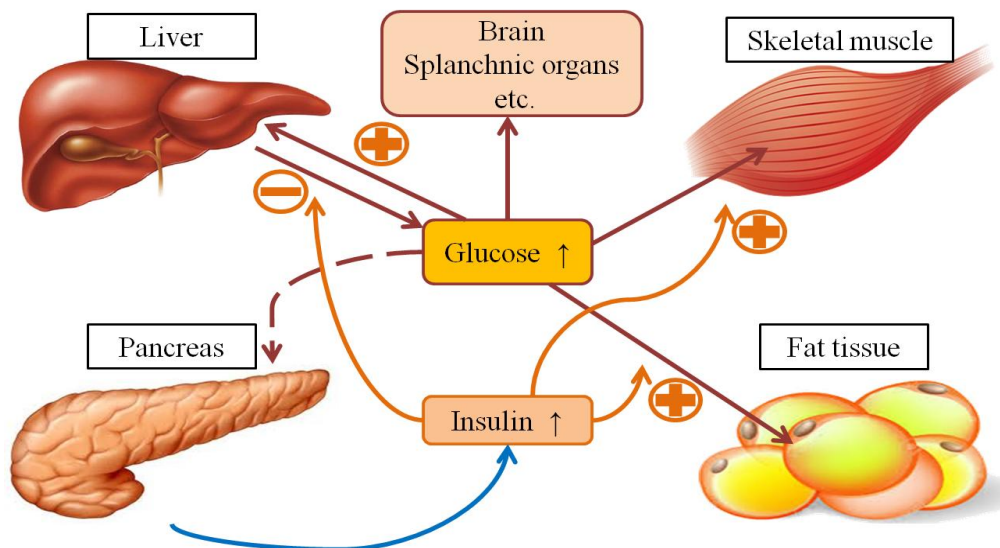
2-4-1 胰島素功能

胰島素是維持血糖恆定的重要荷爾蒙，是由胰臟的蘭氏小島之 β 細胞所分泌，成熟的胰島素會以鋅離子配位的六聚體存在於 β 細胞囊中 (Dodson and Steiner, 1998)。維持血糖恆定除了 β 細胞的功能外，胰島素及周邊組織的相互作用也是維持血糖的重要因素，其機制如附圖六。

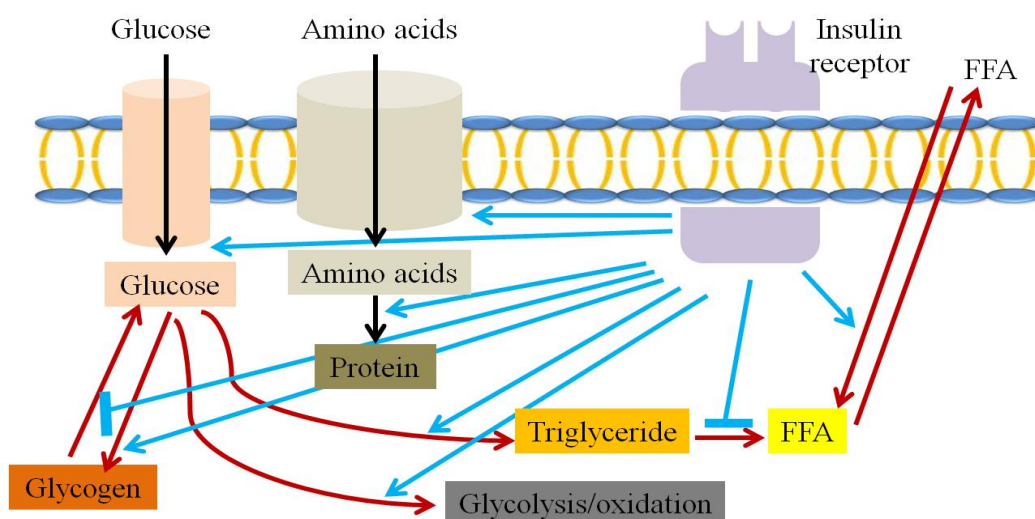
葡萄糖是刺激胰島素分泌的因子，而乙醯膽鹼、游離脂肪酸、胺基酸、腸泌素或其他激素亦會影響胰島素分泌。當血糖上升，葡萄糖進入 β 細胞經代謝後產生 ATP，進而關閉 K^+ -ATP 通道，導致細胞膜去極化，活化 Ca^{2+} 通道，使細胞內鈣離子濃度上升，促使胰島素分泌 (Bratanova-Tochkova *et al.*, 2002)。

胰島素除了調控血糖，也是調節醣類、脂質及醣類代謝的賀爾蒙之一 (Dimitriadis *et al.*, 2011)，如附圖七：

1. 醣類：促進肌肉與脂肪細胞的葡萄糖帶入，增加六碳糖激酶與磷酸果糖激酶活性，進行糖酵解作用與肝醣合成，並抑制肝臟的糖質新生與肝醣分解。
2. 脂質：降低脂肪組織的脂解作用及肌肉與肝臟的脂肪酸氧化。促使組織帶入血中的三酸甘油酯濃度，降低血中脂肪酸濃度，並刺激組織中的脂肪酸與三酸甘油酯合成，亦可增加肝臟中極低密度脂蛋白及膽固醇的合成。
3. 蛋白質：增加胺基酸帶入組織，促使蛋白質的合成，並降低肌肉的蛋白質降解，減少尿素的形成。



附圖六、維持血糖恆定之機制(改圖自 Saltiel and Kahn, 2001)



附圖七、胰島素之代謝調控(改圖自 Saltiel and Kahn, 2001)

2-4-2 胰島素阻抗定義及成因

胰島素阻抗是指在正常胰島素濃度之下，周邊組織對其敏感度下降，使飯前或飯後血液中胰島素濃度增加及飯後葡萄糖耐受不良之現象 (Saltiel and Kahn, 2001)。

導致胰島素阻抗可能與缺乏運動、飲食、藥物、遺傳及荷爾蒙有關。其中肥胖為主要因素之一 (Gremlich *et al.*, 1997)。特定營養素之攝取會引

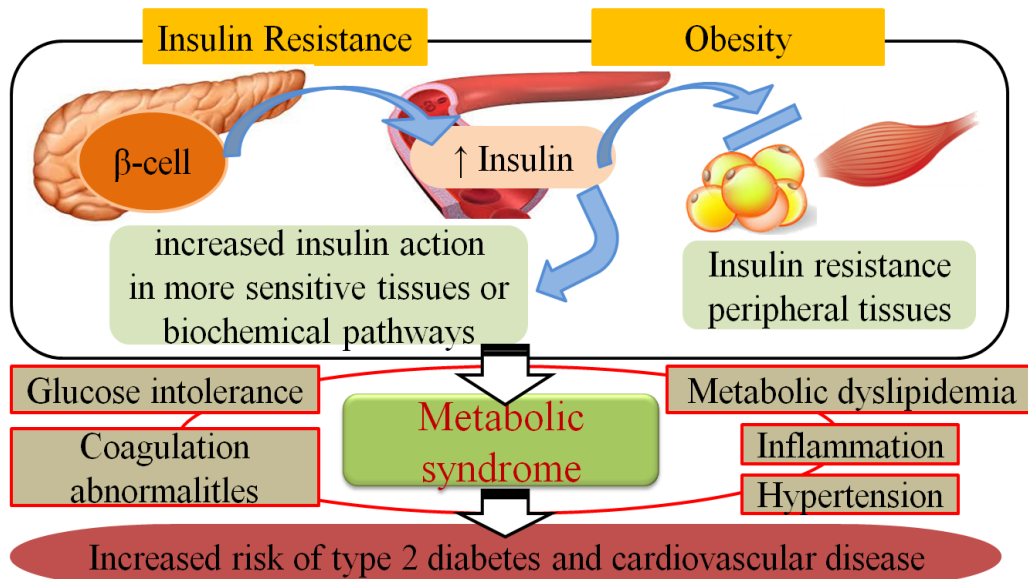
發氧化壓力及發炎，而使胰島素敏感性降低，例如高糖高油脂的過量攝取造成毒性，使發炎反應增加及氧化壓力上升而加重胰島素阻抗。

2-4-3 胰島素阻抗機制

研究指出，胰島素阻抗分為三階段：(一)胰臟 β 細胞分泌增加，此時血糖尚正常；(二)胰臟 β 細胞雖分泌較多的胰島素，但仍無法維持正常血糖，因此出現高胰島素血症或高血糖症狀；(三)胰臟 β 細胞出現衰竭，無法分泌足夠的胰島素，因此產生胰島素不足及高血糖現象，而逐漸發展成為第二型糖尿病和其他慢性疾病(McFarlane *et al.*, 2001)。由於胰島素會抑制三酸甘油酯的脂解作用，過多胰島素會抑制三酸甘油酯代謝，造成脂肪細胞體積及數目增加，而形成肥胖症。因此，當胰島素敏感性下降造成胰島素阻抗時，體內代謝平衡會失調，進而形成血脂異常、血管硬化及體重增加(Kendall and Harmel, 2002)。即使未形成第二型糖尿病，也會產生和代謝症候群相關疾病，因此胰島素阻抗可說是大部分慢性疾病的元兇之一。

2-5 肥胖與胰島素阻抗的關聯與影響

研究指出，肥胖與胰島素阻抗有很大的關聯性。肥胖症的游離脂肪酸、脂泌素及發炎反應是導致胰島素阻抗及併發症的致病因子。而胰島素阻抗的致病機制為周邊組織對胰島素敏感性下降，造成高血糖及後續胰島素代償的高胰島素血症，又因過多胰島素會抑制三酸甘油酯代謝，造成脂肪細胞體積及數目增加而形成肥胖症。由此可見，肥胖與胰島素阻抗彼此影響而造成病症並產生惡性循環，導致代謝症候群及併發症產生，如附圖八。



附圖八、胰島素阻抗、肥胖與代謝症候群的關聯(改圖自 Avramoglu *et al.*, 2006)

2-5-1 血中脂質相關指標

血中脂質濃度高低與罹患高血脂症、動脈粥狀硬化與心血管疾病等代謝症候群病症有一定程度的關聯性，其中血中的三酸甘油酯(TG)、膽固醇(CHOL)及低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)濃度為這些病症的正相關因子；而高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)濃度上升時，可降低罹患心血管疾病機率。

2-5-1.1 三酸甘油酯(Triglyceride, TG)

三酸甘油酯是由一分子的甘油與三分子的脂肪酸以酯鍵結合而成，食物與人體中的油脂大部分都以此形式存在(Pundir and Narang, 2013)。TG 對人體有許多功能，如儲存能量、保護器官及運送脂溶性維生素等作用(Demignot *et al.*, 2014)。攝食過程中，油脂被膽汁及脂肪酶分解成脂肪酸及單酸甘油酯進入小腸細胞，進入後又重新合成 TG，並且被包裝成脂蛋白進入血液中，如附表四所示。TG 在血液中主要以乳糜微粒及極低密

度脂蛋白的型態存在。在肝細胞內，TG 以血漿中送回的游離脂肪酸為原料，配合醣類代謝過程中產生的甘油而組成，做為能源的儲存。肝細胞會利用極低密度脂蛋白運送 TG 至周邊組織。血中 TG 濃度易受飲食影響，攝取過量醣類、油脂及酒精都會使其上升。持續高濃度的血漿 TG，常會導致 TG 蓄積於肝細胞內，進而產生脂肪肝等病症。

2-5-1.2 膽固醇(Cholesterol, CHOL)

CHOL 是細胞膜的基本結構之一，亦是形成身體許多物質的前驅物，包含膽酸、固醇類賀爾蒙及維生素 D₃。膽固醇不溶於血液中，需與脂蛋白結合才可進行運輸。CHOL 來源有兩部分，一部分來自飲食，稱作外生性；另一部分經肝臟與小腸細胞自行合成，稱作內生性，是體內 CHOL 主要來源(Arora *et al.*, 1992；Fungwe *et al.*, 1992)。當過量攝取 CHOL，肝臟會自行調控內生性 CHOL 生成量。但長時間攝取會使血中 CHOL 濃度上升與大量脂質堆積肝臟，造成脂質代謝異常(Trinick and Duly, 2005)。當血中 CHOL 濃度上升，罹患心血管疾病機會亦會上升。

2-5-1.3 高密度脂蛋白膽固醇(High density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)

高密度脂蛋白(HDL)是肝臟及小腸細胞合成的小型脂蛋白顆粒，本身可結合任何膽固醇。HDL 可自周邊組織或血管中將游離膽固醇轉化成膽固醇酯，再將其轉移至其他脂蛋白或由 HDL 攜帶而形成高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)至肝臟進行代謝。由於 HDL 是將周邊組織多餘的膽固醇進行反向膽固醇運輸(Reverse cholesterol transport, RCT)，回到肝臟代謝，減少膽固醇血管壁中沉積，因此有「好的膽固醇」之稱(Reckless *et al.*, 2003)。所以當血中 HDL-C 濃度越高，越能降低動脈粥狀硬化及心血管疾病風險(Calvo *et al.*, 1998)。

2-5-1.4 低密度脂蛋白膽固醇(Low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)

低密度脂蛋白(LDL)是由血中極低密度脂蛋白(VLDL)分解而來，少部分由肝臟直接合成，最終可以藉肝細胞表面的低密度脂蛋白受體(LDL-R)接受並代謝。LDL 是血中主要攜帶膽固醇的脂蛋白，與膽固醇結合形成低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)。由於 LDL 是攜帶膽固醇至周邊組織或血管中，若量過多會有心血管疾病之危害，因此有「壞的膽固醇」之稱。若血中 LDL-C 濃度過高或代謝太慢時，會升高血中膽固醇濃度而造成動脈粥狀硬化，形成血栓，進而導致腦血管及心血管疾病等(Colpo, 2005)。

附表四、脂蛋白組成與種類

脂蛋白 種類	密度 (g/mL)	合成 位置	Protein (%)	血脂百分比 (%)		
				(總和 ≤ 100%)		
				TG	TC	Phospholipid
Chylomicron (CM)	0.95	Intestine	1~2	82	9	7
VLDL	0.95~1.006	Liver	8	52	22	18
IDL	1.006~1.019	Catabolism of VLDL	18	32	41	27
LDL	1.019~1.063	Catabolism of IDL	21	9	47	23
HDL	1.063~1.21	Liver, intestine	50	3	19	28

(改自 Trinick and Duly, 2005)

2-5-2 脂肪組織產生之細胞激素

近年許多研究顯示成熟脂肪細胞不僅是能量儲存區域，其會分泌信號因子及部分蛋白質，這些分泌出的蛋白質稱作脂泌素(Adipokines)，例如腫瘤壞死因子 α (TNF- α)、瘦體素(Leptin)、脂聯素(Adiponectin)、抗素

(Resistin)等(Guerre, 2002)。學者認為脂肪組織藉脂泌素參與調節體重、葡萄糖與脂質代謝、免疫反應、血壓等生理作用。當脂泌素分泌失衡，會導致一連串代謝異常的現象(Kaur, 2014)。

2-5-2.1 腫瘤壞死因子 α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)

TNF- α 為巨噬細胞及單核球分泌之訊息傳遞因子，與代謝失調及惡性腫瘤相關的細胞激素(Fasshauer and Paschke, 2003)。研究指出 TNF- α 會抑制胰島素傳訊蛋白之活性，而產生胰島素阻抗(Hotamisligil *et al.*, 1993)。此外，高脂誘導小鼠會使脂肪組織的 TNF- α 分泌量上升，使游離脂肪酸釋放增加而導致 LDL-C 含量上升及動脈粥狀硬化的發生。

2-5-2.2 瘦體素(Leptin)

瘦體素是第一個被鑑定出的脂泌素，作用於下視丘來參與調節個體的飽足感與能量攝入(Halaas and Friedman, 1997)。瘦體素主要參與肝臟與周邊組織的葡萄糖代謝、脂質生成與代謝等能量生成之反應。研究顯示，瘦體素含量低下會產生能量消耗量下降、肥胖、血脂異常及胰島素阻抗(Zheng *et al.*, 2013 ; Rajkovic *et al.*, 2014)。

2-5-2.3 抗素(Resistin)

抗素被稱為脂肪細胞特異性分泌因子(Adipose tissue-specific secretory factor, ADSF)，以六聚體形式於血液中循環，而具活性的型態為三聚體(Ghosh *et al.*, 2003)。抗素含量上升，不僅會導致胰島素阻抗及高血糖，並促進 LDL-C 含量上升並減少肝臟 LDL-R 數量，進而使心血管疾病之風險上升(Janke *et al.*, 2002 ; Liu *et al.*, 2008)。

2-5-2.4 脂聯素(Adiponectin)

脂聯素參與調控葡萄糖生成、代謝與脂肪酸分解(Scherer *et al.*, 1995)。肥胖者血中脂聯素含量較低，顯示其與肥胖形成有關(Arita *et al.*, 1999)。研究指出當脂聯素增加會使血中游離脂肪酸降低，肌肉中脂肪酸氧化增加，顯示脂聯素會增加個體利用脂肪作為能量來源而減少脂肪堆積。此外，脂聯素可活化磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMP-actived protein kinase, AMPK)，其可抑制肝臟中糖質新生，進而達到調控血糖(Yamauchi *et al.*, 2003)。因此，當脂聯素濃度下降，可能會導致糖尿病、肥胖等代謝症候群產生。

2-5-3 肝臟與腎臟功能指標

肝臟扮演著解毒、儲存肝醣、製造膽汁等角色，其亦是含酵素蛋白最多的器官，其中以天門冬胺酸轉胺酶(AST)及丙胺酸轉胺酶(ALT)的含量最高。當肝臟機能受損時，肝臟 AST 及 ALT 會釋放至血中，使兩者在血清中的濃度上升。

腎臟是屬泌尿系統的一部分，負責過濾廢棄物、維持體液與電解質的平衡，同時具內分泌功能以調節血壓。肌酸酐(CRE)與尿酸(UA)皆為蛋白質在體內轉換成能量後的殘渣。兩者濃度上升表示腎臟功能有異常，可協助檢視腎臟機能的好壞。

2-5-3.1 天門冬胺酸轉胺酶(Aspartate aminotransferase, AST)

天門冬胺酸轉胺酶又稱作 GOT (Glutamic-oxaloacrtic transaminase)，是大量存在心臟、肝臟、腎臟、肌肉與腦部中的酵素蛋白，以心臟含量最高，其次是肝臟(Giannini *et al.*, 2005)。當肝細胞受損時，存在肝細胞粒線體中的 AST 會被釋放，使血清中的 AST 濃度上升(Williams *et al.*, 1988；Sorbi *et al.*, 1999；Nyblom *et al.*, 2004)。

2-5-3.2 丙胺酸轉胺酶(Alanine aminotransferase, ALT)

丙胺酸轉胺酶又稱 GPT (Glutamic-pyruvic transaminase)，不同於 AST，大部分存在肝細胞細胞質中，少部分存在粒線體中。當肝細胞受損時，ALT 釋出至血液中，使血清中 ALT 含量上升。因 ALT 在肝臟含量較多，所以比 AST 較具有專一性，因此可代表肝損傷的依據比 AST 高(Williams *et al.*, 1988；Sorbi *et al.*, 1999)。

2-5-3.3 肌酸酐(Creatinine, CRE)

肌酸酐又稱肌酐，是肌肉中肌酸與磷酸-肌酸代謝後的產物。肌酸酐的數值反映血中肌酸酐含量與腎小球的過濾速率，也就是腎功能。當腎臟機能異常時，肌酸酐濃度會上升(Perrone *et al.*, 1992)。

2-5-3.4 尿酸(Uric acid, UA)

尿酸是核酸中嘌呤(Purine)的代謝物，主要由腎臟排出，僅部份經由腸道排出。體內尿酸的濃度由食物含量加上體內合成量與排泄量的淨值平衡所決定。腎功能正常時，尿酸可經由腎小球過濾並從尿液排出體外。當其產生過多或排泄量過低時，皆會使血中尿酸濃度升高(Becker and Roessler, 1995)。

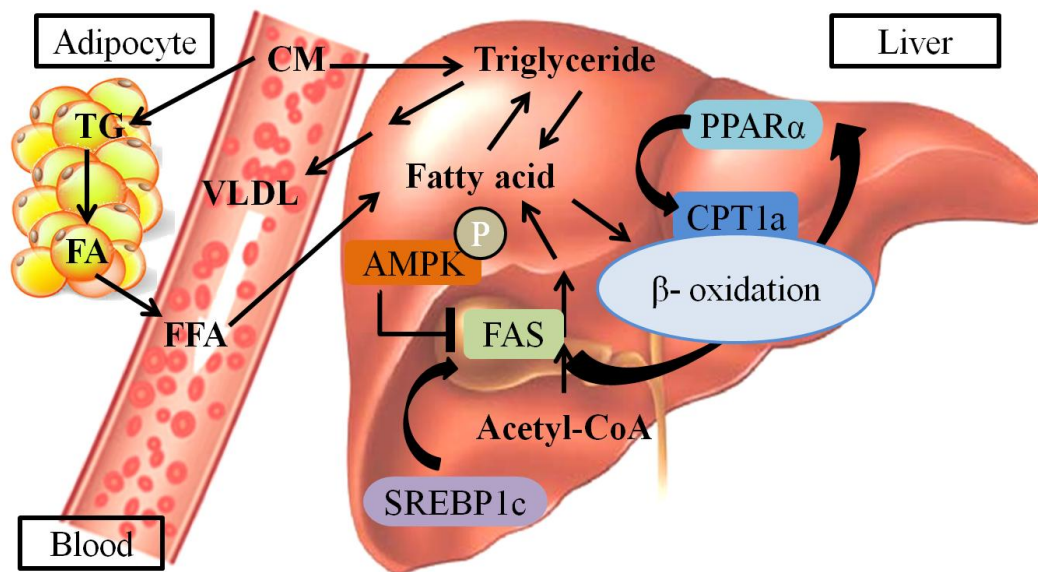
2-5-4 三酸甘油酯生成與代謝調控

肝臟在脂肪類食物的消化、分解、吸收及運輸的過程中扮演重要角色，如附圖九所示。當脂肪酸的吸收及重新合成產生不平衡時，就會造成脂質代謝異常疾病。

三酸甘油酯來源有三處，有食物攝取、肝臟自行生成及脂肪組織。首先，食物中的脂肪酸可直接進入血液，而油脂經小腸脂肪酶消化吸收後形成的乳糜微粒(CM)，亦經血液送至肝臟；再者，肝臟以乙醯輔酶 A

(Acetyl-CoA)作為原料，經一連串反應及脂肪酸合成酶(FAS)作用後產生脂肪酸(Fatty acid, FA)，而 FAS 受固醇調節元件結合蛋白 1c (SREBP-1c) 調控以促進脂肪酸生成之外，其亦受 AMPK 抑制以調節脂肪酸之生成量；最後，脂肪組織經脂解作用產生的游離脂肪酸(Free fatty acid, FFA)，經血液輸送至肝臟。肝臟吸收 FA 及 CM 後，最終合成 TG 並儲存於肝臟。

TG 代謝以 FA 作為原料，於肝細胞粒線體中進行 β -oxidation 產生能量。肉鹼棕櫚醯基轉移酶 1 a (CPT1a)是 β -oxidation 的限速酶 (Rate-limiting enzyme)，且其受過氧化物酶體增殖物激活受體 α (PPAR α) 調控。此外，肝臟藉極低密度脂蛋白(VLDL)運送 TG 至血液中，可防止脂肪堆積造成脂肪肝。



附圖九、肝臟三酸甘油酯生成與代謝路徑(改圖自 Mullur *et al.*, 2014 ; Dubois *et al.*, 2017)

2-5-4.1 固醇調節元件結合蛋白 1c (Sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP1c)

SREBPs 屬 basic helix-loop-helix-leucine zipper (bHLH-Zip) 家族的轉

錄因子，其由 SREBP1 及 SREBP2 來進行編碼，產生三種構型的蛋白質，分別是 SREBP-1a、SREBP-1c 及 SREBP2(Horton *et al.*, 2002)。未活化的 SREBPs 存在內質網(ER)上，經一連串蛋白質加工剪切會轉變成具轉錄功能的活化態(nSREBPs)，其可調控參與膽固醇和脂質合成的基因表現(Lee *et al.*, 2003)。SREBP-1a 可催化膽固醇及脂肪合成反應；SREBP-1c 負責調控三酸甘油酯生成速率與其生成的相關基因，如脂肪酸合成酶(FAS)(Shimomura *et al.*, 1998)。此外，SREBP-1c 亦參與葡萄糖代謝的調控(Foretz *et al.*, 1999)。研究指出，SREBP-1c 表現量提升，會導致肝臟易產生脂肪堆積及與肥胖、胰島素抵抗相關的高血脂症(Shimomura *et al.*, 2000)。

2-5-4.2 脂肪酸合成酶(Fatty acid synthase, FAS)

FAS 是大小為 273kDa 的同型二聚體(Homodimer)蛋白質，每個單體含七個催化脂肪酸合成的多酶結構蛋白，但其在二聚體型態才具活性(Stoops *et al.*, 1979)。FAS 在細胞質中合成脂肪酸並在粒線體進行脂肪酸代謝。FAS 在肝臟分佈在最多，主要在 NADPH 存在下催化乙醯輔酶 A (Acety-CoA)及丙二醯輔酶 A (Malonyl-CoA)來合成長鏈飽和脂肪酸，如棕櫚酸酯(Palmitate)、硬脂酸酯(Stearate)，將其酯化成三酸甘油酯並儲存在肝臟中(Jensen-Urstad *et al.*, 2012)。FAS 受上游基因 SREBP-1c 調控外，AMPK 則是藉抑制 FAS 基因表現量，進而抑制脂肪酸合成。FAS 亦調控下游的脂肪酸代謝基因，如過氧化物酶體增植物激活受體 α 型(PPAR α)(Sapiro *et al.*, 2009)。研究指出，FAS 失調與肥胖、高胰島素血症、高三酸甘油酯血症及第二型糖尿病相關(Wu *et al.*, 2011)。

2-5-4.3 磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMP-actived protein kinase, AMPK)

AMPK 是由 α 、 β 及 γ 這三個次單元所組成的三聚體(Heterotrimer)，

其中 α 是催化次單元， β 及 γ 則為調控次單元。AMPK 是感應細胞內能量代謝的關鍵調控者，藉調控細胞代謝途徑之運作來調節全身能量平衡，當細胞內缺乏能量時，AMPK 的 Threonine172 被磷酸化而活化來進行攝入能量的調控，像是促進糖質新生、脂肪酸氧化，並抑制脂肪膽固醇及膽固醇合成相關基因，如 PEPCK、FAS、HMGCR 等(Yamauchi *et al.*, 2002；Carling, 2004；Kahn *et al.*, 2005)。AMPK 在骨骼肌、肝臟及脂肪組織中活化會減少高血糖、高血脂及異常的脂肪累積，並增加胰島素敏感性，因此 AMPK 可作為防治第二型糖尿病、肥胖及其他代謝性疾病的目標分子(Moller, 2001；Long *et al.*, 2006)。

2-5-4.4 過氧化物酶體增植物激活受體 α (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α)

PPARs 屬核受體家族，藉由與受質結合後成為轉錄因子來調節下游基因表達(Harmon *et al.*, 2011)。PPARs 有三種類型，分別是 PPAR α 、PPAR β 及 PPAR γ ，三者皆參與葡萄糖及脂質平衡的相關基因調控，若失調會造成如代謝症候群的疾病產生(Dong *et al.*, 2015)。PPAR β 遍佈全身，以骨骼肌表現量最多，但主要是促進能量消耗；PPAR γ 多存在脂肪細胞中，促進脂肪組織分化及能量儲存，是驅動脂肪形成的重要關鍵；PPAR α 主要表現在肝臟，負責調控脂質的代謝，活化時負責調控下游基因如肉鹼棕櫚醯基轉移酶 1a 型(CPT1a)，其會促進脂肪酸 β -oxidation，消耗脂肪作為能量來源(Dreyer *et al.*, 1993；Yu *et al.*, 2003)。當肝中 PPAR α 表現量下降時，會減少能量消耗、脂肪酸代謝，進而增加血中游離脂肪酸及肝臟脂肪的累積，造成脂肪肝等代謝障礙疾病(Seedorf and Assmann, 2001)。

2-5-4.5 肉鹼棕櫚醯基轉移酶 1 a (Carnitine palmitoyl transferase I a, CPT1a)

CPT1s 是位在粒線體外膜的穿膜蛋白質，透過胜肽鏈將穿膜、調節

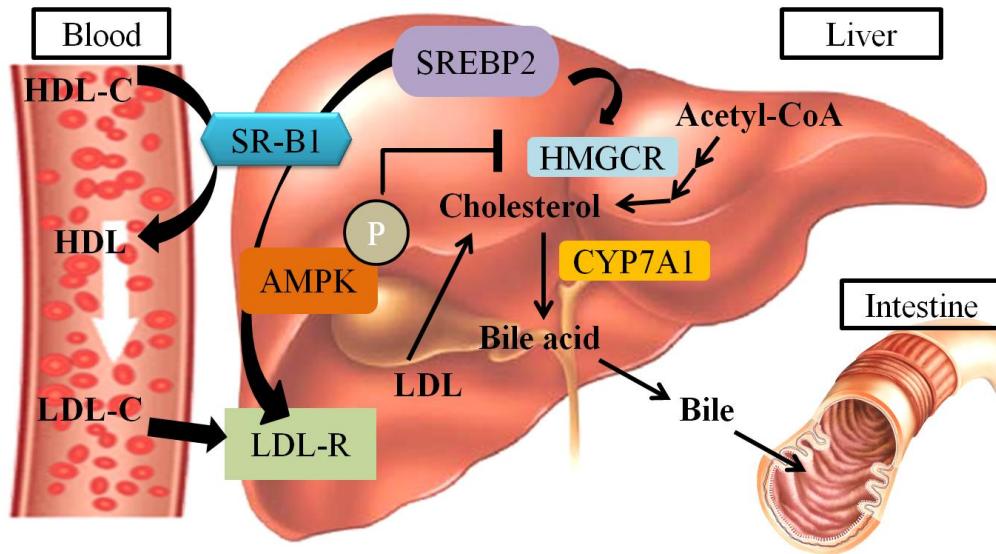
及催化次單元連結起來的三聚體。CPT1s 是脂肪酸氧化過程的限速酶，主要是負責將長鏈脂肪酸轉運至粒線體中進行脂肪酸 β -oxidation，是細胞內調節脂質的重要位點(Wolfgang *et al.*, 2006)。目前在哺乳動物中 CPT1s 有 CPT1a、CPT1b 及 CPT1c (Fontaine *et al.*, 2012)。CPT1a 多分布在肝臟及腎臟；CPT1b 多分布於肌肉、心臟及棕色脂肪組織；CPT1c 近年才被發現，多分布在中樞神經的內質網。當 CPT1a 表現量提升，有助於增加脂肪酸 β -oxidation 及減少肝中脂肪累積，其表現量亦與高血糖、胰島素阻抗及糖尿病有關(Demaugre *et al.*, 1988)。

2-5-5 膽固醇生成與代謝調控

膽固醇是建構細胞膜的成分之一，亦是形成身體許多物質的前驅物。肝臟是負責調控膽固醇生成與代謝的重要器官。膽固醇合成過程中以內生性膽固醇為主要來源，分別來自肝臟合成與血液中回收，如附圖十。

肝臟合成膽固醇過程以 Acetyl-CoA 為原料，經一連串反應後，最後 HMG-CoA 還原酶(HMGCR)將其轉化成膽固醇，而 HMGCR 受固醇調節元件結合蛋白 2 (SREBP2)調控以促進膽固醇之生成，AMPK 則抑制 HMGCR 表現量以控制膽固醇的生成。再者，血中膽固醇主要以低密度脂蛋白(LDL)攜帶運輸，藉肝細胞膜上的低密度脂蛋白受體(LDL-R)內吞進入肝臟，並形成膽固醇儲存在肝臟；而部分膽固醇也會由高密度脂蛋白(HDL)攜帶，並經清道夫受體 B1 (SR-B1)將膽固醇自 HDL 上轉移至肝臟，進而改善血中膽固醇含量。

若肝臟膽固醇含量增加，可藉膽固醇 7 α -羥化酶(CYP7A1)將膽固醇轉化成膽酸(Bile acid)，最後形成膽汁(Bile)排放至消化道中，以利脂質的消化吸收。



附圖十、膽固醇生成與代謝路徑(改圖自 Mullur *et al.*, 2014 ; Dubois *et al.*, 2017)

2-5-5.1 固醇調節元件結合蛋白 2 (Sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2)

SREBPs 屬於 basic helix-loop-helix-leucine zipper (bHLH-Zip) 家族的轉錄因子，其由 SREBP1 及 SREBP2 進行編碼，產生三種不同構型的蛋白質，分別是 SREBP-1a、SREBP-1c 及 SREBP2 (Horton *et al.*, 2002)。未活化的 SREBPs 會存在內質網(ER)上，經一連串蛋白質加工剪切會轉變成為具轉錄功能的活性型態(nSREBPs)，其可調控參與膽固醇和脂質合成的基因表現(Lee *et al.*, 2003)。SREBP2 參與膽固醇合成與代謝的基因調控，藉由調控 HMG-CoA 還原酶(HMGCR)及低密度脂蛋白受體(LDLR)來維持膽固醇的恆定(Nohturfft *et al.*, 1999 ; Goldstein *et al.*, 2006)。

2-5-5.2 3-羥基-3-甲基戊二酰輔酶 A 還原酶(HMG-CoA reductase, HMGCR)

HMGCR 是一種多聚體穿膜醣蛋白，含有八個結構域將其固定在內質網的膜上，主要功能是負責膽固醇及類異戊二烯之合成的限速酶(Burg

and Espenshade, 2011)。膽固醇是合成人體重要成分的物质，例如細胞膜、膽汁、固醇類激素等，因此 HMGCR 是調控膽固醇生成的關鍵之一(Vance *et al.*, 2001)。當上游基因活化 HMGCR 時，會刺激肝臟回收血中 LDL-C 轉化成膽固醇，以降低血中 LDL-C 含量(Horton *et al.*, 1998)。此外，AMPK 亦會抑制 HMGCR 之基因表現量，進而減少肝臟膽固醇之生成。HMGCR 是目前降膽固醇藥物-史他汀類(Statins)的抑制目標(Istvan and Deisenhofer, 2001)。

2-5-5.3 低密度脂蛋白受體(Low-density lipoprotein receptor, LDL-R)

LDL-R 是種細胞表面受體，為含有五個結構域的穿膜糖蛋白(Soutar and Knight, 1990)。肝臟是 LDL-R 數量較多的器官，亦是處理膽固醇的主要區域。LDL-R 作用是以胞吞作用將血液中的低密度脂蛋白(LDL)或含有膽固醇的低密度脂蛋白顆粒(LDL-C)進行內吞與降解(Goldstein *et al.*, 1983)。進行內吞作用時，低密度脂蛋白受體銜接蛋白 1 (Low-density lipoprotein receptor adapter protein 1, LDLRAP1)會與 LDL-R 及 LDL-C 所形成的複合物結合，協助其內化至細胞內並釋放膽固醇，釋放出的膽固醇可被細胞利用、儲存或排出體外，是去除循環中多餘膽固醇的主要途徑之一(Aledo *et al.*, 2012；Paththinige *et al.*, 2017)。當血中含有高密度的 LDL-C 時，巨噬細胞會進行吞噬進而產生泡沫細胞，而泡沫細胞產生後血小板會靠近並堆積進而形成血栓或動脈粥狀硬化，後續產生心血管疾病發生的風險亦會提升(Ye *et al.*, 2009；Tuttolomondo *et al.*, 2012)。研究指出，當個體的 LDL-R 及 LDLRAP1 有基因缺陷或表現量失調時，體內分解代謝多餘的膽固醇能力會失衡，進而形成高膽固醇血症、血脂異常，最後可能衍生成心血管疾病(Bombo *et al.*, 2013；Goedeke *et al.*, 2015；Zhang *et al.*, 2016)。

2-5-5.4 清道夫受體 B1 (Scavenger receptor class B member 1, SR-B1)

SR-B1 為多聚體穿膜糖蛋白，亦是細胞膜表面的受體蛋白，多存在於肝臟及類固醇生成組織，對高密度脂蛋白(HDL)有高度親和力(Acton *et al.*, 1996)。當 SR-B1 表現量上升會有助於反向膽固醇運輸(RCT)，促使膽固醇自外圍組織轉移至 HDL 上形成 HDL-C，然後運輸至肝臟，用於膽汁及膽酸的合成及分泌；當膽固醇被運輸至類固醇生成組織，可用於類固醇激素之合成(Rader, 2006)。當 HDL-C 結合至 SR-B1 後，將膽固醇自 HDL-C 轉移至細胞中，HDL 脫離 SR-B1 後，便重新進入循環中攝取其他膽固醇，有助於膽固醇的平衡(Gu *et al.*, 1998)。研究顯示，SR-B1 表現量失常會導致高膽固醇血症、血脂異常，甚至引發冠心病(Kent and Stylianou, 2011)。

2-5-5.5 膽固醇 7 α -羥化酶(Cholesterol 7 alpha-hydroxylase, CYP7A1)

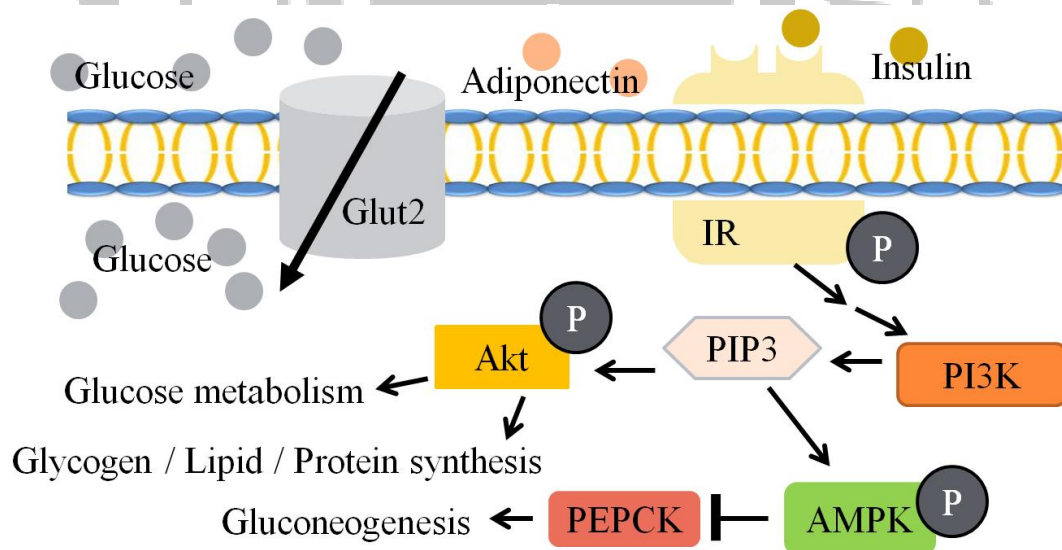
CYP7A1 屬於氧化還原酶，是微粒體細胞色素 P450 的一種。CYP7A1 是膽固醇轉化成膽酸反應中的限速酶，是負責將膽固醇轉化成後續膽酸合成路徑的前驅物：7- α -hydroxycholesterol，因此 CYP7A1 是膽酸合成及膽固醇調節的重要調控點(Miyake *et al.*, 2002; Chiang, 2009; Chiang, 2013)。當 CYP7A1 表現量上升，可增加膽酸生成與降低肝臟中膽固醇含量；若表現量失常，會導致膽酸分泌異常、肝中膽固醇含量增加，後續可能造成膽結石甚至是高膽固醇血症(Li *et al.*, 2010; Qi *et al.*, 2015)。

2-5-6 胰島素傳訊與葡萄糖轉運蛋白

葡萄糖是提供生物體能量的重要來源之一，其代謝過程需透過胰島素傳訊分子及轉運蛋白協助，其中肝臟為維持血糖平衡的最重要器官，如附圖十一所示。胰島素的分泌不僅受到葡萄糖、激素等影響，脂肪組織產生的脂泌素亦會影響胰島素之分泌，其中脂聯素(Adiponectin)的分泌

多寡不僅會影響血糖之調控，亦是影響肥胖形成之因素。當血中葡萄糖濃度上升達 5 mM 時(Saltiel and Kahn, 2001)，會刺激胰臟 β 細胞分泌胰島素至血液中，與細胞膜的胰島素受體(IR)結合，結合後胰島素受體磷酸化自身 β 次單元，並刺激下游傳訊分子產生一連串磷酸化反應後，進而使 PI3K 聚集靠近並磷酸化成為 PIP3，接著啟動下游 Akt (Protein kinase B, PKB)及 AMPK 路徑，帶動一連串代謝機制及生長反應，例如提升葡萄糖代謝率、增加蛋白質及脂質合成、促進肝醣合成、抑制糖質新生等。

當體內葡萄糖濃度上升，肝臟藉由細胞膜上的第二型葡萄糖轉運蛋白(GLUT2)將過多葡萄糖帶入細胞中，藉酵素轉化後再經肝醣合成作用形成肝醣儲存或行糖解作用。當血糖不足時，肝醣再經分解並轉化成葡萄糖釋放至血液或利用磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶(PEPCK)行糖質新生作用而產生葡萄糖，來提供其他組織所需能量。



附圖十一、肝臟胰島素傳訊(改圖自 Saltiel and Kahn, 2001)

2-5-6.1 胰島素受體(Insulin receptor, IR)

胰島素受體屬於酪胺酸激酶(Tyrosine kinase)，位於細胞膜外層，結

構是由一對膜外 α 次單元及一對穿膜 β 次單元，並以雙硫鍵連接的四聚體穿膜蛋白，其中 α 次單元負責結合胰島素分子； β 次單元含有酪胺酸激酶(Menting *et al.*, 2013)。胰島素受體是調節葡萄糖恆定的重要角色，血中胰島素與 α 次單元結合後會使其構型改變並活化 β 次單元，使其自體磷酸化並帶動下游基因的傳訊，例如 PI3K、Akt 等下游傳訊分子。

2-5-6.2 磷脂基醇-3-激酶(Phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K)

當細胞膜外的 IR 結合到胰島素後，產生一連串的磷酸化及傳訊過程後，進而使 PI3K 聚集靠近並磷酸化成 PIP3(Phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate) (Hu *et al.*, 1993; Shepherd *et al.*, 1998; Saltiel *et al.*, 2001)，藉增加的 PIP3 來活化 Akt 及 AMPK 兩條路徑，其中以 Akt 是參與大多胰島素引起的代謝調控，包含葡萄糖、蛋白質及脂質代謝，因此 PI3K 是胰島素調控醣類與脂質代謝的重要樞紐(Miyake *et al.*, 2001; Khamzina *et al.*, 2003)。

2-5-6.3 蛋白質激酶 B (Protein kinase B, PKB/Akt)

當 PI3K 聚集並開始活化後，會進一步影響蛋白質激酶 B，又稱 Akt。Akt 分子上 Threonine³⁰⁸ 及 Serine⁴⁷³ 兩個磷酸化位點分別負責接收與傳遞訊息(Alessi *et al.*, 1996)。目前 Akt 分作 PKB α /Akt1、PKB β /Akt2 及 PKB γ /Akt3，不同異構型存在不同組織中，各有不同的功能(Fayard *et al.*, 2010)。Akt1 遍布各器官，功能是影響胎盤發育、個體生長及脂肪合成；Akt3 於腦部及睪丸分布最多，主要影響是出生後大腦的發育；Akt2 則是存在於對胰島素敏感之器官，如肌肉、脂肪組織，其可調控葡萄糖代謝、個體生長及脂肪生成與維持。當 Akt2 基因遭剔除時，會出現胰島素抵抗等糖尿病症狀，顯示 Akt 活性對血糖調控非常重要(Cho *et al.*, 2001; Garofalo *et al.*, 2003)。

2-5-6.4 葡萄糖轉運蛋白(Glucose transporter, GLUTs)

葡萄糖轉運為葡萄糖進出細胞膜的重要步驟，其需要專一性載體，也就是葡萄糖轉運蛋白。現今發現的葡萄糖轉運蛋白家族有十四種異構型，具不同形式及功能(Thorens and Mueckler, 2010)。GLUT1 分布於各組織，負責基礎狀態的葡萄糖運送；GLUT3 負責神經細胞之葡萄糖攝入；GLUT4 存在受胰島素調控的肌肉與脂肪組織，其在細胞膜數量與胰島素濃度變化有關，進而影響葡萄糖攝入細胞的量；GLUT5 參與果糖轉運，而 GLUT7 存在於內質網，負責細胞間能量的運輸；GLUT2 主要存在於肝臟、腎臟及胰臟，其轉運活性會隨著細胞內外的葡萄糖濃度增加，是扮演葡萄糖雙向運輸的重要角色。

2-5-6.5 磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶(Phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)

胰島素傳訊可抑制糖質新生途徑中的 PEPCK，以降低葡萄糖的生成(Collier and Scott, 2004)。其機制是藉由磷酸化與否控制醣類代謝相關酵素之活性，並調節肝醣分解相關酵素之基因表現(Pilkis and Graner, 1992)。肝臟中的 AMPK 經磷酸化活性化後，可降低 PEPCK 基因表現量而抑制肝中葡萄糖之生成，進而減少血糖上升(Lochhead *et al.*, 2000)。

2-6 高脂肪飲食誘發肥胖

近來有研究指出 AMPK 與代謝症候群疾病進程有所關連，長期高脂飲食使大量脂質被攝入體內，肥胖就是因脂質的合成及代謝之間不平衡所造成的脂質堆積，促使脂肪組織肥大及數目增加。

肥大脂肪組織使生物體內產生胰島素阻抗及脂泌素分泌異常，使 AMPK 活化(pAMPK)被抑制。當肝臟 pAMPK 被抑制時，會抑制脂肪酸氧化作用(CPT1a)並增加脂肪酸生成(FAS)而造成三酸甘油酯的累積(Kahn *et al.*, 2005)。當肝臟三酸甘油酯堆積，肝細胞會生成 VLDL 將多餘的三酸甘油酯帶入血液中，使血中 VLDL 大量產生。而 VLDL 分解會產生 LDL，LDL 是血液中主要攜帶膽固醇的脂蛋白，與膽固醇結合形成低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)，導致 HDL-C 相對減少而有心血管疾病危害之疑慮(Wang and Peng, 2011)。因此長期高脂飲食促使肝臟與血液中的三酸甘油酯過多，而有脂肪肝、血脂異常現象。

第三章、研究目的與實驗架構

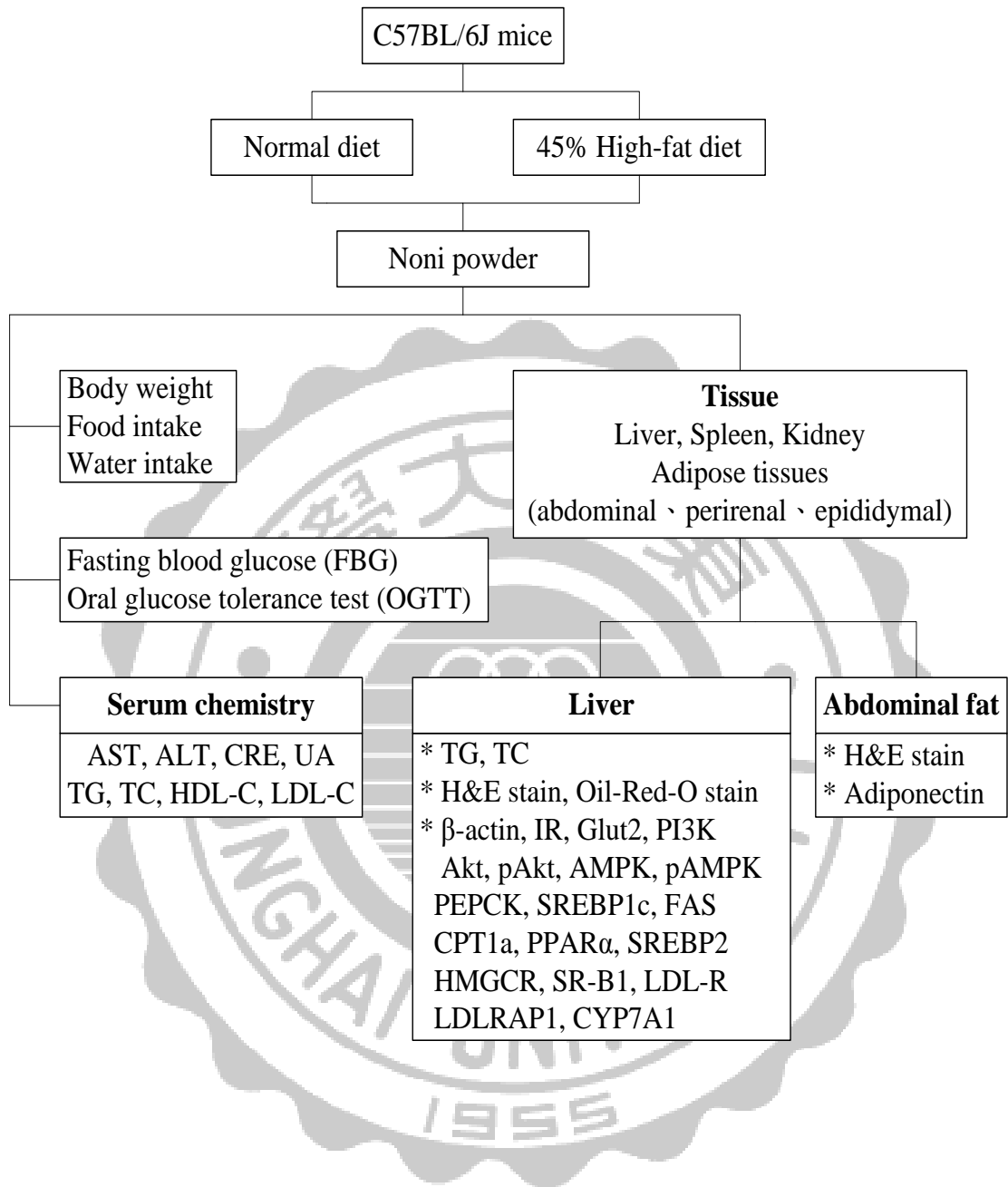
3-1 研究目的

隨著時代變遷使得現代人生活習慣改變，罹患肥胖、第二型糖尿病、高血壓等代謝疾病人口逐漸上升，其主因之一就是高脂高糖飲食習慣造成，導致體內三酸甘油酯、膽固醇濃度上升並堆積在身體或肝臟組織，體內血糖也因高脂飲食影響而異常上升。

諾麗(noni)作為保健醫療用途已有悠久歷史，其機能成分具有不同生理作用。過去研究顯示諾麗具有抗發炎、抗氧化、抑癌、保肝等作用，直到近年在降血糖及降血脂部分有初步探討，但大部分試驗未深入探討機制面，且多以諾麗果汁或萃取物作為樣品，使用諾麗果粉的研究較為少數。

為了探討諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠其體脂、血脂及血糖的功效與機制，本研究中將雄性 C57BL/6JNaI 小鼠任意分成六組，分別是正常之控制組(C)及果粉餵食組(CN)、高脂誘導之對照組(H)及合併三種果粉劑量之試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)。功效方面，利用增重百分率及內臟脂肪含量觀察體脂變化；以血清中 TG、TC、LDL-C 及動脈硬化指數，判斷血脂異常的改善程度；藉肝臟切片染色及肝臟中 TG 及 TC 含量檢測，以觀察肝臟脂質累積及其對組織影響；檢測脂肪組織之脂聯素基因表現量，判斷脂聯素分泌之狀況。機制部分，利用肝臟基因及蛋白質表現量進行檢測，首先以 SREBP-1c、FAS、PPAR α 、CPT1a 觀察三酸甘油酯生成代謝之變化；接著以 SREBP2、HMGCR、SR-B1、LDL-R、LDLRAP1、CYP7A1 判斷膽固醇生成代謝之變化；最後以 GLUT2、IR、PI3K、PEPCK 與 Akt、AMPK 磷酸化之比例，判斷葡萄糖代謝之變化。

3-2 實驗架構



第四章、材料與方法

4-1 實驗試劑與藥品

4-1-1 藥品與試劑

藥品名稱	廠商
➤ Sodium dodecyl sulfate (SDS)、Tris、Sucrose	AMRESCO
➤ Acryamide-bis solution 30% iScript™ cDNA Synthesis Kit iTaq™ SYBR® Green Supermix with ROX	BIO-RAD
➤ Glycine	CHUMEIA
➤ Sodium phosphate monobasic, monohydrate (NaH ₂ PO ₄ · H ₂ O)、Ammonium (APS)	GERBU
➤ Bovine serum albumin (BSA)	GIBCO
➤ Tris-Base、Tert-butyl alcohol Octyl phenol ethoxylate (Triton X-100)	J.T.BAKER
➤ Chloroform	MALLINCKRODT
➤ N,N,N,N-Tetramethyl ethylenediamine (TEMED) Sodium tetraborate (Na ₂ B ₄ O ₇)	MERCK
➤ Immoblin™ Western Chemiluminescent HRP Substrate Polyvinylidene Fluoride (PVDF) Membrane	MILLIPORE
➤ Phenylmethanesulfonyl fluoride (PMSF)	OMNIPAR
➤ Disodium hydrogen phosphate (Na ₂ HPO ₄) Glycerol、Tween-20 Hydrochloric acid (HCl)	PANREAC APPLICHEM
➤ Triglyceride、Cholesterol Assay Kit	RANDOX
➤ AST (ALAT/GPT)、ALT (ASAT/GOT)、 Creatinine (CRE)、Cholesterol (TC) LDL-Cholesterol (LDL-C)、 HDL-Cholesterol (HDL-C)、 Triglyceride (TG)、Uric acid (UA) Assay Kit	ROCHE
➤ β-Mercaptoethanol (β-ME)、Dextrin、 Glucose、Bromphenol blue (BPB) Oil Red O、Ponceau S Disodium hydrogen phosphate (Na ₂ HPO ₄)	SIGMA

Sodium carbonate (Na ₂ CO ₃) Sodium fluoride (NaF) Sodium orthovanadate (Na ₃ VO ₄)	SIGMA
➤ Pierce [®] BCA Protein Assay Kit	THERMO
➤ 10% Formalin	UNION CHEMICAL WORKS LTD.
➤ Nonidet P-40 (NP-40) Substitute	USB
➤ Blotting Paper	WHATMAN PLC.
➤ Sodium chloride (NaCl)	生工有限公司, Taiwan
➤ RiboZol [™] Plus RNA Purification Kit	波仕特生物科技, Taiwan
➤ Tissue-Tek [®] OCT Compound	捷陞生物科技, Taiwan
➤ Total RNA Purification Kit RNAafter [™]	捷恩麥克生物科技, Taiwan
➤ 2-Propanol、Methanol、95% Ethanol	景明化工, Taiwan
➤ Presatin Protein Marker (10~180kDa) Plus Prestain Protein Marker (10-315 kDa)	沛鑫生物科技, Taiwan
➤ Hydrogen peroxide (H ₂ O ₂)	丸山製藥株式會社, Japan
➤ Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)	石津製藥株式會社, Japan

4-1-2 儀器與設備

耗材、器具、儀器	廠牌、代理商
➤ 小鼠管餵針、手術器械	捷陞科技公司, TAIWAN
➤ 1mL 針筒	伸球企業有限公司, TAIWAN
➤ 正立式顯微鏡 Nikon E-200/D70 顯微鏡/傳輸器 Nikon TS-100/DS-U2	國祥貿易股份有限公司, TAIWAN
➤ 研磨棒	勤研科技有限公司, TAIWAN
➤ 實驗鼠一般飼料 45% 高脂飼料	ALTROMIN ; RESEARCHDIETS, 鴻洺科技股份有限公司
➤ GlucoCard [®] 血糖試紙、血糖機	ARKRAY , 生展生物科技股份有限公司
➤ 冷凍切片機 LEICA CM3050S	友聯光學有限公司
➤ 血清生化自動分析儀	COBAS MIRA PLUS, BASEL, SWITZERLAND
➤ 分光光度計	THERMO, USA
➤ 酵素免疫分析儀 ELISA reader	THERMO, USA
➤ 震盪器 Vortex-2 Genie	SCIENTIFIC INDUSTRIES,

	TAIWAN
➤ 乾浴槽 MC-01S	MAJOR SCIENCE, TAIWAN
➤ 桌上型離心機 5415D	EPPENDORF INC., GERMANY
➤ 高速低溫離心機 Centrifuge 5810R	EPPENDORF INC., USA
➤ 電源供應器 MP-250N 蛋白質電泳槽 MINI-PROTEAN 西方轉漬槽 Criterion™ Blotter	BIO-RAD, USA
➤ C-DiGit™ Blot Scanner	LI-COR INC., USA
➤ Real-time PCR/ABI PRISM StepOne	APPLIED BIOSYSTEM, USA

4-2 實驗方法

4-2-1 動物飼養與分組

自國家實驗研究院實驗動物中心(National Laboratory Animal Center, NLAC, Taipei, Taiwan)購買 36 隻六週齡 C57BL/6J 且體重範圍落在 19~22 公克的雄性小鼠，置於 12 小時光暗週期且有控制溫濕度的鼠房，採用每日自由攝食飲水方式適應環境一週，再隨機分配每 6 隻一籠，每週測量並記錄體重。正常之控制組(C)及果粉餵食組(CN)以每日自由採食方式提供實驗專用飼料(Altromin 1324 TPF)，並搭配無菌蒸餾水，而其餘 24 隻小鼠則餵食由脂質提供 45% 熱量的高脂飼料(D12451)及無菌蒸餾水。餵食八週後配合血清生化數值及體重變化來判定高脂飲食誘導成功後，除高脂誘導之對照組(H)之外，其餘高脂飲食各籠隨機分為 3 組，分別管餵高劑量(H-NH; 0.5g/kg BW)、中劑量(H-NM; 0.25g/kg BW)或低劑量(H-NL; 0.1g/kg BW)諾麗果粉，而果粉餵食組(CN)則管餵每天 0.2g/kg BW 諾麗果粉，餵樣四周後進行犧牲。犧牲時收集血液並取肝、腎週脂、副睪脂等組織，先置入液態氮急速冷凍後轉移至 -70°C 凍箱凍存待測。

4-2-1.1 高脂飲食引發肥胖之實驗模式塑造

將實驗小鼠以每日自由攝食飲水方式適應，使小鼠達八週齡後，除了C組及CN組維持食用一般實驗專用飼料(Altromin 1324 TPF)及滅菌蒸餾水，其他高脂誘導組別則給予餵食由脂質提供45%熱量高脂飼料(ResearchDiets D12451)及滅菌蒸餾水約九週，使小鼠誘導成肥胖模式(Kuo *et al.*, 2016)。在實驗過程中每週均測定小鼠體重，在高脂誘導第八週時對小鼠實行臉頰採血來取得血清並送檢，其數值搭配體重變化來判定誘導成實驗模組。另外，在實驗的前、中、後階段各做一次口服葡萄糖耐受性測試(Oral glucose tolerance test, OGTT)探討經高脂飲食誘導是否產生胰島素阻抗之狀況。

4-2-2 實驗動物觀察與體重測量

於實驗期間，每日觀察實驗小鼠的外觀與活動狀況。體重測定前一日會更換已滅菌之乾淨籠子及墊料，並且禁食14~16小時。實驗小鼠每週測量體重並且記錄數據，以便觀察小鼠體重之變化。

4-2-3 攝食量及攝水量計算

飼料與飲水皆自由攝取，每週更換飼料與滅菌蒸餾水2~3次以保持新鮮。飼料使用天平測量剩餘量，滅菌蒸餾水以量筒測量剩餘量，兩者利用公式計算攝食量、攝水量及食物利用率。

公式如下：

每日攝食量(g/day) = [初始飼料量(g) - 剩餘飼料量(g)] ÷ 天數(day)。

每日攝水量(mL/day) = [初始飲水量(mL) - 剩餘飲水量(mL)] ÷ 天數(day)。

食物利用率(%) = [總增重(g) / 總攝食量(g)] × 100% 。

4-2-4 血清分離與其分析項目

實驗小鼠犧牲前一日更換籠子與墊料，並且禁食 14~16 小時。犧牲當日以 Isoflurane 進行麻醉，麻醉期間觀察小鼠四肢與尾巴是否呈現下垂且不動的狀況。當確定小鼠昏迷無反應後，以手術器械分開小鼠腋下皮膚及肌肉，剪開動脈或頸動脈，使用 1 mL 針筒收集血液，於室溫靜置 30 分鐘至血液凝固，在 10°C 環境下以 3000 rpm ~ 3500 rpm 離心 10~15 分鐘，將血清取出後分裝並保存於 -70°C 凍箱中，以利日後血清相關數值分析。後續以頸椎脫臼為實驗小鼠進行人道犧牲，並完成其他臟器的摘採。

血清分析是利用血清生化自動分析儀(CoBAS MIRA PLUS, Basel, Switzerland)進行下列血液中數值的分析。

4-2-4.1 天門冬胺酸轉胺酶(AST)濃度測定

L-天門冬胺酸(L-Aspartate)和 α -酮戊二酸(α -Ketoglutarate)在 AST 的轉胺作用之下，生成 L-麩胺酸(L-glutamate)和草醯乙酸(Oxaloacetate)。草醯乙酸在蘋果酸脫氫酶 (Malate dehydrogenase, MDH)作用下會還原生成蘋果酸(Malate)，同時 NADH 被氧化為 NAD^+ ，並在波長 340 nm 連續監測其吸光值之下降速度，便可換算出 AST 濃度。

4-2-4.2 丙胺酸轉胺酶(ALT)濃度測定

L-丙胺酸(L-Alanine)和 α -酮戊二酸(α -Ketoglutarate)在 ALT 的轉胺作用之下，生成 L-麩胺酸(L-glutamate)和丙酮酸(Pyruvate)。丙酮酸在乳酸脫氫酶(Lactate dehydrogenase, LDH)作用下會還原生成乳酸(Lactate)，同時 NADH 被氧化為 NAD^+ ，並在波長 340 nm 連續監測其吸光值之下降速度，便可換算出 ALT 濃度。

4-2-4.3 肌酸酐(CRE)濃度測定

當無色肌酐酸與黃色苦味酸(Picric acid)在 $\text{pH} > 13.3$ 的鹼性環境下結合，會形成紅色的肌酐酸-苦味酸複合物，其在波長 505 nm 測定其吸光值變化，換算成肌酸酐濃度。

4-2-4.4 尿酸(UA)濃度測定

當尿酸與尿酸酶(Uricase)互相作用下，產生尿囊素(Allantoin)與 H_2O_2 。當 H_2O_2 及 4-胺安替比林(4-Aminoantipyrine, 4-AAP)在過氧化酶(Peroxidase, POD)存在下，會產生氧化縮合作用而呈現淡紅色色素，並且在波長 505 nm 測定其吸光值變化，換算成尿酸濃度。

4-2-4.5 血清三酸甘油酯(TG)濃度測定

三酸甘油酯與脂蛋白脂肪酶(Lipoprotein lipase)互相作用，可產生游離脂肪酸與甘油。再加入甘油激酶(Glycerol kinase, GK)與甘油磷酸氧化酶(Glycerolphosphate oxidase, GPO)，作用後會產生 H_2O_2 。當 H_2O_2 及 4-AAP 在過氧化酶(POD)存在下，會產生氧化縮合作用而呈現淡紅色色素，並且在波長 500 nm 測定其吸光值變化，換算成三酸甘油酯濃度。

4-2-4.6 血清總膽固醇(TC)濃度測定

當酯化膽固醇(Cholesterol ester)與膽固醇酯酶(Cholesterol esterase, CHE)互相作用產生脂肪酸與游離膽固醇。再加入膽固醇氧化酶(Cholesterol oxidase, CHO)後會氧化生成膽烯(Cholestene-3-one) 和 H_2O_2 。當 H_2O_2 及 4-AAP 在過氧化酶(POD)存在下，會產生氧化縮合作用而呈現淡紅色色素，並且在波長 500 nm 測定其吸光值變化，換算成膽固醇濃度。

4-2-4.7 高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)濃度測定

利用具專一性膽固醇水解酶(Cholesterol esterase, CHE)與膽固醇氧化酶(Cholesterol oxidase, CHO)分解 LDL、VLDL 及乳糜微粒(Chylomicrons)進而生成 H_2O_2 。接著利用膽固醇水解酶與膽固醇氧化酶，分解剩下的 HDL 進而產生 H_2O_2 ，再與過氧化酶(POD)互相作用而呈現紅色，並利用波長 600 nm 檢測吸光值，便可計算高密度脂蛋白膽固醇之含量。

4-2-4.8 低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)濃度測定

利用具專一性膽固醇水解酶與膽固醇氧化酶分解 HDL、VLDL 及乳糜微粒(Chylomicrons)進而生成 H_2O_2 ，再利用過氧化酶(POD)分解成 H_2O 。接著利用膽固醇水解酶與膽固醇氧化酶，分解未分解的 LDL 進而產生 H_2O_2 ，再與過氧化酶(POD)互相作用而呈現紫紅色，並利用波長 600 nm 檢測吸光值，便可計算低密度脂蛋白膽固醇之含量。

4-2-4.9 口服葡萄糖耐受性試驗(Oral glucose tolerance test, OGTT)

實驗小鼠禁食 14~16 小時後，以管餵針管餵小鼠葡萄糖(2.0g/kg)進行實驗，在口服葡萄糖前與口服後的第 30、60、90 及 120 分鐘時使用以滅菌之器械剪取小鼠尾巴，取尾部靜脈血約 5 μ L，並取得空腹與耐糖試驗中各個採血點之血糖。以市售血糖機(GlucoCard[®], X-Meter, ARKRAY, Inc, Japan)，以血糖試紙中的葡萄糖氧化酶(Glucose oxidase)與血液中葡萄糖反應後產生氧化作用，計算出數據而得知血糖濃度且利用統計軟體計算出曲線下面積。若血糖變化曲線下面積(Area under curve, AUC)在口服葡萄糖後的第 30 與 60 分鐘，其血糖值明顯大於正常控制組或其個體本身未誘導的起始正常值；或是在口服葡萄糖後第 120 分鐘的血糖濃度明顯大於未口服葡萄糖的起始值，並同時高於正常控制組，整個血糖曲線不易降回基準值的血糖不耐受(Glucose intolerance)的拖曳現象，則視為已

成功誘導胰島素阻抗之高血糖動物(健康食品調節血糖功能評估方法修正草案, 2010)。

4-2-5 肝臟病理分析

動物犧牲後，以 0.9% 生理食鹽水由肝門靜脈灌流後將肝臟摘除，再以生理食鹽水洗淨並使用濾紙拭乾、秤重、拍照，後續進行肝臟分切以利下列相關病理分析，完成後將剩餘肝臟以鋁箔紙包覆後，並用夾鏈袋密封放置於-70°C 凍箱中保存，以利日後分析。

4-2-5.1 肝臟外觀病理分析

摘取下來的肝臟經洗淨、拭乾、秤重後，放置於有比例尺的黑布上進行拍照，再據以判斷肝臟外觀是否有顏色、體積、形狀的變化，來判斷小鼠是否因為高脂飲食誘導而造成肝臟病變。

4-2-5.2 肝臟組織蘇木紫-伊紅染色(Haematoxylin-Eosin stain, H&E stain)

肝臟經洗淨、拭乾、秤重與拍照後，剪取最大葉肝臟的一半，放置於 10% 福馬林溶液約 1~2 天的固定處理，完成後進行肝臟修片並委外(Bond Biotech., Inc., Taichung Taiwan)包埋成蠟塊、切片與染色。H&E stain 是組織學常用的染色方法之一，是以組織結構對染料酸鹼的結合程度不同而造成染色差異。蘇木紫試劑可將嗜鹼性結構如：細胞核、核糖體染成藍紫色；而伊紅染劑則是將嗜酸性結構如細胞間質、蛋白質染成粉紅色。此染色目的是利用光學顯微鏡觀察細胞排列狀況及內部型態，以瞭解細胞組織的受損程度。

4-2-5.3 肝臟組織油紅染色(Oil-Red-O stain)

Oil-Red-O 是一種與蘇丹 B、蘇丹紅 IV 和蘇丹紅 III 相似之染劑。肝

臟經洗淨、拭乾、秤重與拍照後，剪取最大葉肝臟的一半，放置 15% 蔗糖水溶液一天後，再將肝臟置換到 30% 蔗糖水中浸漬一天，之後將肝臟取出進行修片並放置於鋁箔容器中，利用冷凍包埋劑(Optimal cutting temperature compound, O.C.T)進行包埋後放置-20°C 凍箱保存直至完全凝固。完成後便可進行冷凍切片與油紅染色。

油紅染劑(Oil-Red-O)的配製方法為取 0.15g 的 Oil Red O 粉末 (Sigma-Aldrich Co. LLC., St. Louis, MO, UAS)溶於 50mL 的 Isopropanol，瓶身以鋁箔紙包裹避光，以磁石攪拌隔夜讓粉末充分溶解。完成後便為 Stock solution，之後加入以去離子水配製成的 0.5% 糊精(Dextrin)溶液，製成 0.18% 的 Working solution (Stock solution : 0.5% Dextrin 為 3:2, v/v)後，再以濾紙過濾未溶解的殘渣。小鼠肝臟以 O.C.T 包埋固定後，以冷凍切片機切下約 8~10 μ m 至載玻片上，將載玻片浸於 50% Isopropanol 中 10 分鐘以洗去切片上的 O.C.T，完成後將多餘 Isopropanol 吸乾，再滴上 0.18% Oil-Red-O working solution 進行 30 分鐘染色，接著再以 50% Isopropanol 潤洗 2 次，將多餘的 Oil-Red-O working solution 洗去為止，最後以 60% Glycerol 水溶性封片膠將蓋玻片封上。此染色目的是利用光學顯微鏡觀察肝臟組織的脂肪空泡、油滴堆積與炎症程度(Kleiner *et al.*, 2005)。

4-2-6 肝臟脂質分析

剪取約 0.1g 的小鼠肝臟組織，放入洗淨滅菌之玻璃研磨器，其中加入 2mL 的 Chloroform/Methanol (2:1, v/v)進行研磨，完成研磨後於室溫靜置 1 小時。取出上層有機層後，在 25°C 下以 5000 rpm 離心 10 分鐘，完成後取出上層液體，並加入 0.2 倍體積的 0.9% 生理食鹽水，均勻混合後使其呈現乳白色，再於 25°C 下以 5000 rpm 離心 5 分鐘並去除上層溶液，將剩餘液體置於 55°C 之乾熱器中並以氮氣(N₂)吹乾液體，吹乾後加入 1mL 的 Tert-butyl alcohol/Triton X-100/Methanol (2:1:1, v/v)進行回溶，完成後

即可封存於-20°C 凍箱保存以利分析。

脂質以市售試劑套組(Triglyceride、Cholesterol Assay Kit, RANDOX, UK)進行分析，分析原理如下：

4-2-6.1 肝臟三酸甘油酯(TG)濃度測定

當三酸甘油酯與脂蛋白脂肪酶(Lipoprotein lipase)互相作用，產生游離脂肪酸與甘油。再加入甘油激酶(Glycerol kinase, GK)與甘油磷酸氧化酶(Glycerolphosphate oxidase, GPO)，作用後會產生 H₂O₂。當 H₂O₂ 及 4-AAP 在過氧化酶(POD)存在下，會產生氧化縮合作用而呈現淡紅色色素，並且在波長 500 nm 測定其吸光值變化，換算成三酸甘油酯濃度。

4-2-6.2 肝臟總膽固醇(TC)濃度測定

酯化膽固醇(Cholesterol ester)經由膽固醇水解酵素(Cholesterol esterase, CHE)分解為膽固醇與脂肪酸，膽固醇再經由膽固醇氧化酶(Cholesterol oxidase, CHO)氧化生成膽烯(Cholestene-3-one)與 H₂O₂，而 H₂O₂ 及 4-AAP 在過氧化酶(POD)作用下，生成淡紅色化合物，並在波長 500 nm 下檢測吸光值，以計算總膽固醇含量。

4-2-7 肝臟基因表現量分析

4-2-7.1 肝臟 RNA 萃取與 cDNA 製備

利用萃取總 RNA 之市售試劑套組(Total RNA Purification Kit)，剪下小鼠肝臟組織約 30mg，加入 600μL RNA Lysis/2-ME solution，以均質棒均質檢體直到沒有組織團塊為止，再於 25°C 下以 13200 rpm 離心 3 分鐘，取出上清液後，加入等體積 70% Ethanol 並混合均勻，便製成 RNA 裂解液。取約 700μL RNA 裂解液於管柱中，在 25°C 下以 13200 rpm 離心並去除濾液。加入 500μL RNA Wash solution I，以相同條件離心後去除濾液。

現配 80 μ L DNase I incubation buffer 與 2 μ L DNase I 上下翻轉混合均勻後，加入管柱中並於室溫靜置 15 分鐘。加入 500 μ L RNA Wash buffer I 至管柱中，再於 25 $^{\circ}$ C 下以 13200 rpm 離心 1 分鐘後去除濾液並更換新的收集管。加入 600 μ L RNA Wash buffer II 後，以相同離心條件離心後去除濾液，重複一次後，將空管於 25 $^{\circ}$ C 下以最高速離心 3 分鐘以除去殘餘液體。最後將管柱放至新的微量離心管，再加入 30~50 μ L Nuclease-free water 並放置室溫 1 分鐘後，以 25 $^{\circ}$ C 下最高速離心 1 分鐘後，其濾液即為小鼠肝臟 RNA，完成後放置 -70 $^{\circ}$ C 凍箱保存或立即進行反轉錄以利後續實驗進行。反轉錄時，使用的市售反轉錄套組為 iScriptTM cDNA Synthesis Kit，取 2 μ L RNA、13 μ L Nuclease-free water、4 μ L 之 5X iScript Reaction Mix 與 1 μ L iScript Reverse Transcriptase 置入管中混合，再使用 DNA Engine Thermal Cycle 於 25 $^{\circ}$ C 反應 5 分鐘後，再升溫至 42 $^{\circ}$ C 使酵素反應 30 分鐘，最後再加熱至 85 $^{\circ}$ C 作用 5 分鐘終止反應，即可得到 cDNA，分裝並保存於 -70 $^{\circ}$ C 凍箱中備用。

4-2-7.2 同步定量聚合酶連鎖反應

同步定量聚合酶連鎖反應使用 iTaqTM SYBR[®] Green Supermix with ROX (2X) 於 ABI PRISM StepOne Sequence Detection System 進行 PCR 擴增及偵測。將 2 μ L cDNA、5 μ L 之 2X iTaqTM SYBR[®] Green Supermix with ROX、0.2 μ L 正反股引子及 2.6 μ L ddH₂O，至於管內混合均勻並使總體積成為 10 μ L。本實驗使用的引子是由量子生物科技公司及正茂生物科技公司所合成，其引子序列表列至附表五及附表六。反應擴增循環為活化加熱至 95 $^{\circ}$ C、3 分鐘；95 $^{\circ}$ C、15 秒；不同引子的黏合溫度 1 分鐘，其反應最適合條件以聚合酶連鎖反應測試。在 72 $^{\circ}$ C、45 秒擴增步驟偵測 SYBR Green 螢光含量，重複 40 個循環後進行解離步驟，Real-time PCR 產物以解離曲線(Melting Curve)與 2.0% 洋菜瓊脂膠電泳來確定反應產物是否為專一性產物。聚合酶連鎖反應的擴增過程中，反應液中的 SYBR

Green 螢光會嵌入擴增中的雙股 DNA 中，因此擴增步驟期間所偵測到的螢光量會與擴增中的產物量呈正比，可以定量出基因表現量。而基因的表現量將以通過閾值之循環數(Ct)推測，此實驗中使用的內部對照基因為 beta-actin，作為基因表現量的依據，目標基因的相對表現量以公式 $2^{-\Delta Ct}$ (Livak and Schmittgen, 2001) 計算得知結果。

4-2-8 肝臟蛋白質分析

4-2-8.1 肝臟蛋白質萃取

將存取於-70°C 凍箱之小鼠肝臟取出並剪取約 0.1g 肝臟組織，加入 Lysis buffer (50 mM Tris-HCl, pH = 7.5、150 mM NaCl、1% NP-40、2 mM EDTA、1 mM Na₃VO₄、10 mM NaF、2 mM PMSF) 並利用研磨棒均質肝臟後，在 4°C 環境下以 13200 rpm 離心 10 分鐘，取出上清液並保存於-70°C 凍箱中以利後續分析。

4-2-8.2 肝臟蛋白質濃度定量

本次實驗所用市售試劑組為(BCATM Protein Assay Reagent, Thermo Fisher Scientific Inc., USA)。實驗原理：Bicinchoninic acid (BCA) 是以水溶性鈉鹽存在於檢測試劑中，其對於亞銅離子(Cu⁺)具有高專一、靈敏且穩定之特性。在鹼性環境下，試劑中的銅離子(Cu²⁺)會因蛋白質而還原成亞銅離子(Cu⁺)，此時亞銅離子會對兩分子 BCA 產生螯合形成藍紫色化合物，其在波長 562 nm 下具最大吸光值，當吸光值越高代表其總蛋白質濃度含量越高(Smith *et al.*, 1985; Tyllianakis *et al.*, 1994; Ju *et al.*, 2002)。將抽取好的蛋白質經序列稀釋至適當倍率後，取 10μL 經稀釋蛋白質與 200μL 混合之試劑(Reagent A : Reagent B = 50:1)加至 96 微孔盤，於 37°C 下避光反應 30 分鐘，再以波長 562 nm 偵測其吸光值，以標準品 BSA 製出標準曲線，再利用內插法計算出總蛋白濃度(μg/mL)，如附圖十二所示。

4-2-8.3 西方轉漬

實驗原理如下：以膠體電泳法分離不同分子量的蛋白質，再轉漬至 PVDF 膜上。完成後，利用抗體的專一性去結合抗原之原理，以特定抗體抓取固定在 PVDF 膜上的目標蛋白質，便可檢測出蛋白質含量或分子量。

取 20 μ g 蛋白質檢體與 Sample buffer (Working solution: 0.3 mM Tris、1.5% SDS、150 mM β -Mercaptoethanol (2-ME)、6.8% Glycerol、0.013% Bromophenol blue) 混合均勻後，以 95 $^{\circ}$ C 加熱 5 分鐘。在浸泡於 Running buffer (192 mM Glycine、24.8 mM Tris-base、0.1% SDS) 中的 10% 與 12% 電泳膠進行 SDS-PAGE，將蛋白質分離開來。隨後在 Transfer buffer (10 mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$) 中，將電泳膠上的蛋白質轉漬到 Polyvinylidene fluoride (PVDF) 膜上。將膜置於 2~5% BSA-PBST (140 mM NaCl、740 μ M Na_2HPO_4 、9.2 mM NaH_2PO_4 、0.1% Tween-20) 中，以 100~150 rpm 震盪 30 分鐘，再加入可辨認目標蛋白質之一級抗體，於室溫下震盪 2 小時。之後將 PVDF 膜以 PBST 漂洗 10 分鐘且重複三次，再加入二級抗體於室溫中震盪 1 小時，再以 PBST 漂洗三次。最後在膜上加入 Chemiluminescent HRP Substrate 反應，再將膜放置於 C-DiGitTM Blot Scanner (LI-COR, USA) 掃描後並定量，本實驗所使用之抗體資料列於附表八。

4-2-9 體內脂肪重量

實驗小鼠犧牲後，取下腹部脂肪、副睪脂肪及腎週脂肪並秤重，評估體內脂肪堆積狀況。秤重後以鋁箔紙包覆後放置夾鏈袋，放置 -70 $^{\circ}$ C 凍箱保存，以利日後分析。

4-2-10 脂肪組織基因表現量分析

4-2-10.1 腹部脂肪 RNA 萃取與 cDNA 製備

萃取 RNA 用套組、cDNA 制備與實驗條件皆與 4-2-7.1 相同，樣品改

為實驗小鼠腹部脂肪組織。

4-2-10.2 同步定量聚合酶連鎖反應

實驗流程與條件設定與 4-2-7.2 相同，樣品改為小鼠腹部脂肪 cDNA。本實驗使用的引子是由量子生物科技公司及正茂生物科技有限公司所合成，其引子序列表列至附表七。

4-2-11 脾臟與腎臟重量

實驗小鼠犧牲後，取出脾臟與腎臟，分別稱重後放置於-70°C 凍箱保存，以利日後分析。

4-2-12 統計分析

實驗所得到的數據皆以平均值±標準差(Means±SD)表示，且利用 SAS 9.4 統計軟體(Statistical Analysis System, SAS Institute, Inc., USA)進行 One-way ANOVA 及鄧氏新多變域測驗(Duncan's New Multiple Range Test)數據分析，當 P 值小於 0.05 ($p < 0.05$)時顯示各組統計上具顯著差異，並使用 SigmaPlot 10.0(Systat software, Inc., USA)軟體進行作圖。

第五章、結果

5-1 諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠之影響

5-1-1 小鼠之體重變化、攝食攝水量及食物利用率

小鼠經 45% 高脂飲食誘導九週及餵食諾麗果粉至犧牲前的體重變化、攝食攝水量及食物利用率顯示如圖一顯示。小鼠經高脂誘導至第六週時，正常控制組(C)與高脂飲食之對照組(H)開始有顯著差異($p < 0.05$)，誘導至第九週，控制組與對照組平均體重分別是 24.62g 及 28.59g，對照組體重為其初始體重的 1.3 倍，且為控制組體重的 1.2 倍($p < 0.05$)，代表高脂飼料的餵食造成體重增加。圖二為誘導九週後，餵食諾麗果粉至犧牲前的體重變化。餵食諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)體重較對照組低，而控制組與合併果粉餵食組(CN)則無顯著差異($p < 0.05$)。表一顯示，對照組攝水量與控制組無顯著差異($p > 0.05$)，攝食量則顯著低於控制組 18.90% ($p < 0.05$)，但對照組的最終體重及總增重分別顯著高於控制組 24.58% 及 120% ($p < 0.05$)，增重百分率及食物利用率亦高出控制組 26.62% 及 2.49%，推測是因高脂飲食單位熱量較高，雖攝食量下降但因食物利用率較高而造成體重上升。試驗組與對照組相比，餵食不同劑量諾麗果粉後，攝食量均無顯著差異($p > 0.05$)，攝水量 H-NM 顯著低於對照組($p < 0.05$)，H-NL 及 H-NH 則與對照組無顯著差異($p > 0.05$)。體重部分，試驗組中三劑量組別之最終體重顯著低於對照組 13.40、11.75 及 10.27% ($p < 0.05$)，而三劑量組別之總增重顯著低於對照組 29.03、23.25 及 21.02% ($p < 0.05$)。再者，對照組與三種劑量之試驗組的增重百分率分別為 49.77、38.02、40.59 及 41.31%，食物利用率分別為 3.95、3.37、3.74 及 2.78%，由此可知，在高脂飲食下食用諾麗果粉可減少增重百分率及食物利用率，而延緩體重上升；正常果粉餵食組的最終體重及總增重與控制組無顯著差異($p > 0.05$)，而增重百分率及食物利用率則低於控制組 5.94 及 0.39%，代表

正常飲食下，食用諾麗果粉可減少食物利用率進而維持體重不易上升。

5-1-2 小鼠之肝臟、脾臟、腎臟重量

小鼠犧牲後，取肝臟、脾臟、腎臟秤重，結果如表二所示。肝臟重量部分，高脂誘導之對照組(H)重量較正常控制組(C)輕 1.18%，但無顯著差異($p>0.05$)；試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)重量均低於對照組，其中 H-NL 及 H-NM 顯著低於對照組 21.48 及 14.82% ($p<0.05$)，而 H-NH 則與對照組無顯著差異($p>0.05$)；合併果粉餵食組(CN)肝重顯著低於控制組 7.21% ($p<0.05$)。脾臟重量部分，對照組顯著高於控制組 29.79% ($p<0.05$)；試驗組與對照組相比，其中 H-NL 及 H-NM 顯著低於對照組 13.11 及 9.84% ($p<0.05$)，而 H-NH 則與對照組無顯著差異($p>0.05$)；合併果粉餵食組(CN)脾臟重量與控制組無顯著差異($p>0.05$)。腎臟重量部分，對照組顯著高於控制組 19.26% ($p<0.05$)；試驗組三劑量組別腎臟重顯著低於對照組 24.08、12.46 及 10.76% ($p<0.05$)；合併果粉餵食組(CN)腎臟重與控制組無顯著差異($p>0.05$)。

5-1-3 小鼠之腹部、副睪、腎周及內臟脂肪組織重量

小鼠犧牲後，取腹部、副睪、腎周三處脂肪秤重，評估試驗各組小鼠之內臟脂肪堆積情形，結果如表三所示。經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H)三處脂肪組織及內臟脂肪重均顯著高於正常控制組(C) 4.43、17.4、4.09 及 6.01 倍($p<0.05$)，此與前述體重增加趨勢相同，代表高脂飲食促進脂肪組織累積使體重上升。試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)與對照組相比，三處脂肪組織與內臟脂肪重量均顯著低於對照組($p<0.05$)；低中高劑量組之腹部脂肪重分別低於對照組 49.72、46.07 及 37.47%，腎周脂肪重分別低於對照組 53.4、62.23 及 47.83%，副睪脂肪重分別低於對照組 52.15、40.49 及 26.99%，而內臟脂肪重則低於對照組 49.74、50.87

及 39.84%，由此可知，在高脂飲食下食用諾麗果粉可抑制脂肪組織重量增加；合併果粉餵食組(CN)的三處脂肪組織及內臟脂肪重均與控制組無顯著差異($p>0.05$)，顯示正常飲食下，食用諾麗果不會造成脂肪累積。

5-1-4 小鼠之血清肝腎功能指標

小鼠犧牲後取其血清並委外檢測肝功能(AST、ALT)及腎功能(CRE、UA)指標。而國家實驗動物中心的 C57BL/6J 小鼠 AST 及 ALT 血清生化參考數值分別為 85.09 ± 22.78 及 30.80 ± 4.34 (U/L)，CRE 及 UA 則為 0.39 ± 0.03 及 2.87 ± 0.38 (mg/dL)。肝功能結果如表四所示，正常控制組(C)與合併果粉餵食組(CN) AST 及 ALT 皆無顯著差異($p>0.05$)，代表正常飲食下，食用諾麗果粉不會影響肝功能；經 45% 高脂誘導後，並未增加小鼠 AST，而 ALT 甚至低於控制組 37.74%，顯示高脂飲食未促進肝臟發炎；在餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) AST 數值大致維持相當，而 ALT 數值則有些微下降，整體來說均無肝炎徵候。腎功能部分，控制組與正常果粉餵食組之 CRE 及 UA 皆無顯著差異($p>0.05$)，代表正常飲食下，食用諾麗果粉不會影響腎功能；經 45% 高脂誘導後，並未顯著增加小鼠 CRE 及 UA 數值，顯示高脂飲食未導致腎臟機能異常；在餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組的 CRE 相較對照組顯著下降 42.86、45.71 及 34.29% ($p<0.05$)，而 UA 無顯著差異($p>0.05$)，整體均無腎臟功能異常。

5-1-5 小鼠誘導後及餵食諾麗果後之血脂指標濃度

試驗過程中為確認高脂飲食之誘導效果，以臉頰採血取得血清送檢，以其相關血清生化數值搭配體重變化判定造型是否成功，而國家實驗動物中心的 C57BL/6J 小鼠 TG 及 TC 之血清生化參考數值分別為 123.01 ± 35.22 及 117.54 ± 7.86 (mg/dL)。結果如表五所示，經 45% 高脂誘導八週時，

高脂誘導之對照組(H) TC 及 LDL-C 顯著高於正常控制組(C) 77.04 及 94.1% ($p < 0.05$)，顯示高脂飲食確實引發高膽固醇血症，而 TG 則無顯著差異($p > 0.05$)。結果顯示，本動物模式之高脂飲食的確能增加血清膽固醇濃度及動脈硬化之風險。

小鼠犧牲後取其血清並送檢，結果如表六所示。經 45% 高脂誘導後，對照組 TG、TC、LDL-C 及 AI 值均顯著高於控制組 55.83、74.99、223.85 及 70% ($p < 0.05$)，且對照組數值與誘導八週時所測定數值相比有上升現象，顯示血脂異常之症狀仍持續進行且逐漸嚴重；而試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)與控制組相比，隨著餵食不同劑量的諾麗果粉，顯著降低 TG、TC、LDL-C 及 AI 值($p < 0.05$)，其中以高劑量組下降幅度最大，分別為 22.56、27.41、54.35 及 35.29%；控制組與合併果粉餵食組(CN)之 TG、TC、HDL-C、LDL-C 及 AI 值均無顯著差異($p > 0.05$)，顯示在正常飲食下，食用諾麗果粉可維持正常的血脂指標。由此判斷本試驗中之高脂飲食成功誘導小鼠形成高血脂，而諾麗果粉之餵食，特別是高劑量明顯改善小鼠血脂狀況。

5-1-6 小鼠之肝臟脂質含量累積

小鼠犧牲後取部分肝臟進行脂質萃取，並經檢測套組測定脂質濃度，結果如表七所示。經 45% 高脂誘導後，高脂誘導之對照組(H)與正常控制組(C)相比，肝臟 TG 與 TC 顯著上升 41.01 及 19.7% ($p < 0.05$)，顯示高脂飲食引發肝臟 TG、TC 的累積；試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)與對照組相比，H-NM 及 H-NH 可顯著降低肝臟 TG 含量 28.34 及 21.82% ($p < 0.05$)，而 H-NL 及 H-NM 可顯著降低肝臟 TC 含量 18.49 及 26.03% ($p < 0.05$)；合併果粉餵食組(CN)肝臟 TG、TC 則與控制組無顯著差異($p > 0.05$)。綜合而言，食用諾麗果粉確實可減少經高脂飲食誘導所引起 TC 及 TG 於肝臟中之蓄積。

5-1-7 小鼠之空腹血糖檢測

在試驗前、八週及十三週時，將小鼠禁食十五小時後，取小鼠取尾部靜脈血約 5 μ L 量測取得空腹血糖值，而國家動物實驗中心的 C57BL/6J 小鼠之空腹血糖濃度參考數值為 129.27 \pm 29.87 (mg/dL)。空腹血糖之結果如圖三、四、五所示。圖三顯示，未以高脂飲食誘導前的對照組(H)與正常控制組(C)之空腹血糖值無顯著差異($p>0.05$)。圖四顯示，經 45% 高脂飲食誘導後，對照組空腹血糖值顯著高於控制組 20.69% ($p<0.05$)，可確定高脂飲食會造成高血糖。圖五顯示，餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)與對照組相比，空腹血糖均有顯著下降 17.69、32.55 及 31.19% ($p<0.05$)，自 H-NL 起便有明顯調降。控制組與合併果粉餵食組(CN)空腹血糖無顯著差異($p>0.05$)。結果證實食用諾麗果粉可顯著降低高脂飲食所引起的高血糖現象。

5-1-8 小鼠之口服葡萄糖耐受性試驗

在試驗前、八週及十三週時，將小鼠禁食十五小時後，在口服葡萄糖 (2g/kg) 前與之後的第 30、60、90 及 120 分鐘時，取小鼠尾部靜脈血約 5 μ L 以量測各採血點之血糖值以計算曲線下面積，並觀察各組別在第 30 分鐘時之峰值。小鼠口服葡萄糖耐受性各時間點血糖值結果如圖六、七、八所示；曲線下面積則如圖九、十、十一所示。圖六及圖九顯示，高脂飲食誘導前，各時間點之血糖值變異較大，計算其曲線下面積則無顯著差異($p>0.05$)，代表對照組與正常控制組(C)基礎胰島素敏感性接近。圖七及圖十顯示，經 45% 高脂誘導後，對照組在口服葡萄糖 30 分鐘後，其血糖值顯著提高，經 60、90 及 120 分鐘均無法降至起始血糖值而顯著高於控制組($p<0.05$)，其曲線下面積亦顯著高於控制組 61.74% ($p<0.05$)，顯示高脂飲食已誘發胰島素抗性產生。圖八及圖十一顯示，餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)在口服葡萄糖各時間點，血

糖值並無急遽上升而趨近於控制組，而控制組與合併果粉餵食組(CN)在口服葡萄糖後，各時間點血糖值無顯著差異($p>0.05$)。轉換成曲線下面積來看，試驗組與對照組相比，曲線下面積均顯著低於對照組 27.51、26.48 及 35.73% ($p<0.05$)，自 H-NL 起就有明顯調降，顯示諾麗果粉具調控因高脂飲食誘導所產生之異常高血糖及胰島素阻抗的作用；控制組與正常果粉餵食組之曲線下面積無顯著差異($p>0.05$)，顯示正常飲食下，食用諾麗果粉亦維持胰島素敏感性。

5-1-9 小鼠脂聯素 mRNA 相對表現量

將小鼠犧牲取出腹部脂肪後，並抽取 mRNA 並利用同步定量聚合酶連鎖反應偵測脂聯素基因相對表現量，結果如圖十二所示。脂聯素是由脂肪組織所分泌的脂泌素之一，其參與調控胰島素敏感性、葡萄糖及脂肪代謝有關。肥胖者血清脂聯素濃度較低，其脂肪組織的脂聯素 mRNA 表現量亦較低，顯示肥胖的形成與脂聯素濃度有關連性。結果顯示，經 45% 高脂誘導後，高脂誘導之對照組(H)脂聯素 mRNA 相對表現量顯著低於正常控制組(C) 0.98 倍($p<0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)脂聯素 mRNA 相對表現量皆顯著高出對照組 78.63、138.61 及 27.18 倍($p<0.05$)；合併果粉餵食組(CN)脂聯素 mRNA 相對表現量顯著高出控制組 0.43 倍($p<0.05$)。結果顯示，高脂飲食下食用諾麗果粉可提升脂聯素 mRNA 表現量，進而改善肥胖問題。

5-2 肝臟與脂肪組織外觀與病理切片

外觀與病理切片可觀察組織中脂肪空泡累積情形。以蘇木紫與伊紅染色觀察組織細胞型態、大小與排列的整齊性，而油紅染色可觀察肝臟中脂肪油滴堆積情況。

5-2-1 肝臟外觀病理型態圖

小鼠犧牲後取出肝臟，拍照並觀察其外觀病理型態，結果如圖十三所示。經 45% 高脂誘導後，高脂誘導之對照組(H)肝臟外觀呈現乳白色，推論是因高脂飲食造成的脂肪堆積。試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)、正常控制組(C)及對照組互相比較後，發現試驗組肝臟外觀隨著劑量上升逐漸紅潤，其中 H-NM 肝臟外觀趨近於控制組；控制組與合併果粉餵食組(CN)肝臟外觀皆呈現紅潤色澤。結果顯示，諾麗果粉可減少肝臟中脂質的蓄積。

5-2-2 肝臟蘇木紫與伊紅染色

小鼠犧牲後取其肝臟進行切片，再以蘇木紫與伊紅進行染色後，以正立式顯微鏡進行觀察與拍照，結果如圖十四與圖十五所示。圖十四與圖十五分別為肝臟切片 100x 及 400x 視野下的照片。結果顯示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H)肝組織出現大量脂肪空泡，代表可能有脂肪肝形成且組織排列鬆散不緊密，可推論高脂飲食會引發小鼠肝臟脂肪堆積；試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)與控制組、對照組相比，經餵食不同劑量諾麗果粉後，肝臟中脂肪空泡與組織排列情況解有明顯改善，其中以 H-NM 及 H-NH 與控制組(C)無明顯組織學上差異；控制組與合併果粉餵食組(CN)肝臟切片中，組織細胞皆排列緊密整齊。結果可知，諾麗果粉能有效緩解改善高脂飲食所造成之脂肪肝，並減少組織細胞排列的異常情形。

5-2-3 肝臟油紅(Oil-Red-O)染色

小鼠犧牲後取其肝臟進行切片，再以肝臟油紅進行染色後，以正立式顯微鏡進行觀察與拍照，結果如圖十六與圖十七所示。圖十六與圖十七分別為肝臟切片 100x 及 400x 視野下的照片。結果顯示，經 45% 高脂飲食

誘導後，高脂誘導之對照組(H)肝臟油滴大量堆積，顯示高脂飲食確實會引發小鼠肝臟脂肪蓄積；試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)與控制組、對照組相比，經餵食不同劑量諾麗果粉後，肝臟中油滴蓄積量逐漸減少，其中以 H-NM 及 H-NH 與控制組(C)無明顯組織學上差異；控制組與合併果粉餵食組(CN)肝臟皆無油滴堆積。結果可知，諾麗果粉可降低肝臟中油滴的累積。

5-2-4 腹部脂肪蘇木紫與伊紅染色

小鼠犧牲後取腹部脂肪組織進行切片，再以蘇木紫與伊紅進行染色後，以正立式顯微鏡進行觀察與拍照，結果如圖十八與圖十九所示。圖十八與圖十九分別為腹部脂肪組織切片 100x 及 400x 視野下的照片。結果顯示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H)脂肪細胞顯著變大，顯示高脂飲食會使脂肪細胞蓄積油脂使其增大；試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)與控制組、對照組相比，經餵食不同劑量諾麗果粉後，可縮小脂肪細胞體積；控制組與合併果粉餵食組(CN)脂肪組織排列緻密，無太大差異。結果可知，諾麗果粉顯著改善脂質堆積於脂肪組織並使其體積增大之現象

5-3 三酸甘油酯生成代謝路徑基因表現及蛋白質含量

將小鼠犧牲取出肝臟後，抽取 mRNA 及蛋白質，利用同步定量聚合酶連鎖反應偵測三酸甘油酯生成代謝路徑中 SREBP-1c、FAS、PPAR α 、CPT1a 基因表現量，並藉由西方轉漬偵測 SREBP1 及 PPAR α 蛋白質含量。

5-3-1 SREBP-1c mRNA 相對表現量

圖二十所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) SREBP-1c mRNA 相對表現量顯著高於正常控制組(C) 4.48 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) SREBP-1c mRNA 相對表現量顯著低於對照組 82.67、84.39 及 32.74% ($p < 0.05$)；控制組與合併果粉餵食組(CN) SREBP-1c mRNA 相對表現量無顯著差異($p > 0.05$)。結果顯示，高脂飲食下食用諾麗果粉可降低 SREBP-1c mRNA 表現量。

5-3-2 FAS mRNA 相對表現量

圖二十一所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) FAS mRNA 相對表現量顯著高於正常控制組(C) 1.01 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) FAS mRNA 相對表現量均顯著低於對照組 83.31、75.38 及 30.38% ($p < 0.05$)；控制組與合併果粉餵食組(CN) FAS mRNA 相對表現量無顯著差異($p > 0.05$)。結果顯示，高脂飲食下食用諾麗果粉可降低 FAS mRNA 表現量。

5-3-3 PPAR α mRNA 相對表現量

圖二十二所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) PPAR α mRNA 相對表現量顯著低於正常控制組(C) 0.89 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)中 H-NM 及 H-NH PPAR α mRNA 相對表現量顯著高於對照組 5.73、23.94 及 7.44 倍($p < 0.05$)；合併果粉餵食組(CN) PPAR α mRNA 相對表現量顯著高於控制組 2.64 倍($p < 0.05$)。總而言之，正常飲食與高脂飲食之下食用諾麗果粉，皆可提升 PPAR α mRNA 表現量。

5-3-4 CPT1a mRNA 相對表現量

圖二十三所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) CPT1a mRNA 相對表現量顯著低於正常控制組(C) 0.76 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) CPT1a mRNA 相對表現量顯著高於對照組 0.8、3.21 及 1.7 倍($p < 0.05$)；合併果粉餵食組(CN) CPT1a mRNA 相對表現量顯著高於控制組 0.81 倍($p < 0.05$)。總而言之，正常飲食與高脂飲食之下食用諾麗果粉，皆可提升 CPT1a mRNA 表現量。

5-3-5 SREBP1 蛋白質相對含量

圖三十四所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) SREBP1 蛋白質相對含量顯著高於正常控制組(C) 0.69 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NM、H-NM、H-NH) SREBP1 蛋白質相對含量顯著低於對照組 46.03、70.6 及 74.85% ($p < 0.05$)；合併果粉餵食組(CN) SREBP1 蛋白質相對含量顯著高於控制組 32.13% ($p < 0.05$)。總而言之，正常飲食下，食用諾麗果粉可提升 SREBP1 蛋白質相對含量；而高脂飲食下食用諾麗果粉可降低 SREBP1 蛋白質含量。

5-3-6 PPAR α 蛋白質相對含量

圖三十五所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) PPAR α 蛋白質相對含量顯著低於正常控制組(C) 0.71 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)中 H-NM 及 H-NH 之 PPAR α 蛋白質相對含量，分別顯著高於對照組 1.51 及 1.47 倍($p < 0.05$)；控制組與合併果粉餵食組(CN) PPAR α 蛋白質相對含量無顯著差異($p > 0.05$)。結果顯示，高脂飲食下食用諾麗果粉可提升 PPAR α 蛋白質含量。

5-4 膽固醇生成代謝路徑基因表現及蛋白質含量

將小鼠犧牲取出肝臟後，抽取蛋白質及 mRNA，利用同步定量聚合酶連鎖反應偵測膽固醇生成代謝路徑中 SREBP2、HMGCR、SR-B1、LDL-R、CYP7A1 基因表現量，並藉由西方轉漬偵測 HMGCR、SR-B1 及 LDLRAP1 蛋白質含量。

5-4-1 SREBP2 mRNA 相對表現量

圖二十四所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) SREBP2 mRNA 相對表現量顯著高於正常控制組(C) 0.37 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) SREBP2 mRNA 相對表現量顯著低於對照組 49.7、51.11 及 51.22% ($p < 0.05$)；合併果粉餵食組(CN) SREBP2 mRNA 相對表現量顯著低於控制組 55.64% ($p < 0.05$)。總而言之，正常飲食與高脂飲食下食用諾麗果粉，皆可降低 SREBP2 mRNA 表現量。

5-4-2 HMGCR mRNA 相對表現量

圖二十五所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) HMGCR mRNA 相對表現量顯著高於正常控制組(C) 0.59 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)中 H-NH HMGCR mRNA 相對表現量顯著低於對照組 77.94% ($p < 0.05$)；控制組與合併果粉餵食組(CN) HMGCR mRNA 相對表現量無顯著差異($p > 0.05$)。結果顯示，高脂飲食下食用諾麗果粉可降低 HMGCR mRNA 表現量。

5-4-3 SR-B1 mRNA 相對表現量

圖二十六所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) SR-B1 mRNA 相對表現量顯著低於正常控制組(C) 0.94 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑

量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)中 H-NM SR-B1 mRNA 相對表現量顯著高於對照組 8.74 倍($p<0.05$)；合併果粉餵食組(CN) SR-B1 mRNA 相對表現量顯著高於控制組 0.21 倍($p<0.05$)。總而言之，正常飲食與高脂飲食下食用諾麗果粉，皆可提升 SR-B1 mRNA 表現量。

5-4-4 LDL-R mRNA 相對表現量

圖二十七所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) LDL-R mRNA 相對表現量低於正常控制組(C) 0.83 倍；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) LDL-R mRNA 相對表現顯著高於對照組 12.42、27.14 及 33.17 倍($p<0.05$)；合併果粉餵食組(CN) LDL-R mRNA 相對表現量顯著高於控制組 5.32 倍($p<0.05$)。總而言之，正常飲食與高脂飲食下食用諾麗果粉，皆可提升 LDL-R mRNA 表現量。

5-4-5 CYP7A1 mRNA 相對表現量

圖二十八所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) CYP7A1 mRNA 相對表現量顯著低於正常控制組(C) 0.41 倍($p<0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) CYP7A1 mRNA 相對表現量顯著高於對照組 1.32、1.94 及 2.02 倍($p<0.05$)；合併果粉餵食組(CN) CYP7A1 mRNA 相對表現量顯著高於控制組 0.56 倍($p<0.05$)。總而言之，正常飲食與高脂飲食下食用諾麗果粉，皆可提升 CYP7A1 mRNA 表現量。

5-4-6 HMGCR 蛋白質相對含量

圖三十六所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) HMGCR 蛋白質相對含量顯著高於正常控制組(C) 1.72 倍($p<0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) HMGCR 蛋白質相

對表現量顯著低於對照組 23.96、20.16 及 20.97% ($p<0.05$)；合併果粉餵食組(CN) HMGCR 蛋白質相對含量顯著低於控制組 23.33% ($p<0.05$)。總而言之，正常飲食與高脂飲食下食用諾麗果粉，皆可降低 HMGCR 蛋白質含量。

5-4-7 SR-B1 蛋白質相對含量

圖三十七所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) SR-B1 蛋白質相對含量顯著低於正常控制組(C) 0.32 倍($p<0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) SR-B1 蛋白質相對表現量顯著高於對照組 0.3、0.71 及 0.71 倍($p<0.05$)；合併果粉餵食組(CN) SR-B1 蛋白質相對含量顯著高於控制組 0.16 倍($p>0.05$)。總而言之，正常飲食與高脂飲食下食用諾麗果粉，皆可提升 SR-B1 蛋白質含量。

5-4-8 LDLRAP1 蛋白質相對含量

圖三十八所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) LDLRAP1 蛋白質相對含量顯著低於正常控制組(C) 0.43 倍($p<0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) LDLRAP1 蛋白質相對表現量顯著高於對照組 0.27、0.48 及 0.37 倍($p<0.05$)；控制組與合併果粉餵食組(CN) LDLRAP1 蛋白質相對含量無顯著差異($p>0.05$)。結果顯示，高脂飲食下食用諾麗果粉可提升 LDLRAP1 蛋白質含量。

5-5 胰島素傳訊路徑基因表現及蛋白質含量

將小鼠犧牲取出肝臟後，抽取蛋白質及 mRNA，利用同步定量聚合酶連鎖反應偵測膽固醇生成代謝路徑中 GLUT2、IR、PI3K、Akt、PEPCK 基因表現量，並藉由西方轉漬偵測 PI3K、Akt、pAkt、AMPK、pAMPK

蛋白質含量，並計算 pAkt/total Akt 及 pAMPK/total AMPK 磷酸化比率。

5-5-1 GLUT2 mRNA 相對表現量

圖二十九所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) GLUT2 mRNA 相對表現量顯著低於正常控制組(C) 0.87 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)中 H-NM 及 H-NH GLUT2 mRNA 相對表現量顯著高於對照組 4.16 及 9.91 倍($p < 0.05$)；控制組與合併果粉餵食組(CN) GLUT2 mRNA 相對表現量無顯著差異($p > 0.05$)。結果顯示，高脂飲食下食用諾麗果粉可提升 GLUT2 mRNA 表現量。

5-5-2 IR mRNA 相對表現量

圖三十所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) IR mRNA 相對表現量顯著低於正常控制組(C) 0.95 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) IR mRNA 相對表現量顯著高於對照組 10.1、17.2 及 7.93 倍($p < 0.05$)；控制組與合併果粉餵食組(CN) IR mRNA 相對表現量無顯著差異($p > 0.05$)。結果顯示，高脂飲食下食用諾麗果粉可提升 IR mRNA 表現量。

5-5-3 PI3K mRNA 相對表現量

圖三十一所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) PI3K mRNA 相對表現量顯著低於正常控制組(C) 0.52 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) PI3K mRNA 相對表現量顯著高於對照組 12.71、5.88 及 3.7 倍($p < 0.05$)；合併果粉餵食組(CN) PI3K mRNA 相對表現量顯著高於控制組 4.13 倍($p < 0.05$)。總而言之，正常飲食與高脂飲食下食用諾麗果粉，皆可提升 PI3K mRNA 表現量。

5-5-4 Akt mRNA 相對表現量

圖三十二所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) Akt mRNA 相對表現量顯著低於正常控制組(C) 0.67 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)中 H-NM Akt mRNA 相對表現量高於對照組 1.23 倍；控制組與合併果粉餵食組(CN) Akt mRNA 相對表現量無顯著差異($p > 0.05$)。結果顯示，高脂飲食下食用諾麗果粉可提升 Akt mRNA 表現量。

5-5-5 PEPCK mRNA 相對表現量

圖三十三所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) PEPCK mRNA 相對表現量顯著高於正常控制組(C) 1.86 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)中 H-NM 及 H-NH PEPCK mRNA 相對表現量顯著低於對照組 64.13 及 44.97% ($p < 0.05$)；控制組與合併果粉餵食組(CN) PEPCK mRNA 相對表現量無顯著差異($p > 0.05$)。結果顯示，高脂飲食下食用諾麗果粉可降低 PEPCK mRNA 表現量。

5-5-6 PI3K 蛋白質相對含量

圖三十九所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) PI3K 蛋白質相對含量顯著低於正常控制組(C) 0.7 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)中 H-NM 及 H-NH PI3K 蛋白質相對含量顯著高於對照組 1.64 及 1.08 倍($p < 0.05$)；合併果粉餵食組(CN) PI3K 蛋白質相對含量顯著高於控制組 0.85 倍($p < 0.05$)。總而言之，正常飲食與高脂飲食下食用諾麗果粉，皆可提升 PI3K 蛋白質含量。

5-5-7 Akt 蛋白質相對含量

圖四十所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) Akt 蛋白質相對含量顯著低於正常控制組(C) 0.23 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) Akt 蛋白質相對含量顯著高於對照組 0.36、0.48 及 0.24 倍($p < 0.05$)；控制組與合併果粉餵食組(CN) Akt 蛋白質相對含量無顯著差異($p > 0.05$)。結果顯示，高脂飲食下食用諾麗果粉可提升 Akt 蛋白質含量。

5-5-8 pAkt 蛋白質相對含量

圖四十一所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) pAkt 蛋白質相對含量顯著低於正常控制組(C) ($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) pAkt 蛋白質相對含量顯著高於對照組 0.31、0.55 及 0.92 倍($p < 0.05$)；控制組與合併果粉餵食組(CN) pAkt 蛋白質相對含量無顯著差異($p > 0.05$)。結果顯示，高脂飲食下食用諾麗果粉可提升 pAkt 蛋白質含量。

5-5-9 pAkt/total Akt 蛋白質相對含量

圖四十二所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) pAkt/total Akt 蛋白質相對含量顯著低於正常控制組(C) 0.59 倍($p < 0.05$)；餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) pAkt/total Akt 蛋白質相對含量顯著高於對照組 0.4、1.23 及 1.45 倍($p < 0.05$)；控制組與合併果粉餵食組(CN) pAkt/total Akt 蛋白質相對含量無顯著差異($p > 0.05$)。結果顯示，高脂飲食下食用諾麗果粉可提升 pAkt/total Akt 蛋白質含量。

5-5-10 AMPK 蛋白質相對含量

圖四十三所示，經 45% 高脂飲食誘導後，高脂誘導之對照組(H) AMPK

蛋白質相對含量與正常控制組(C)無顯著差異($p>0.05$); 餵食不同劑量諾麗果粉後, 試驗組(H-NL、H-NM、H-NH) AMPK 蛋白質相對含量均與對照組無顯著差異($p>0.05$); 合併果粉餵食組(CN) AMPK 蛋白質相對含量顯著與控制組無顯著差異($p>0.05$)。結果顯示, 高脂飲食下食用諾麗果粉不影響 AMPK 蛋白質含量。

5-5-11 pAMPK 蛋白質相對含量

圖四十四所示, 經 45% 高脂飲食誘導後, 高脂誘導之對照組(H) pAMPK 蛋白質相對含量顯著低於正常控制組(C) 0.36 倍($p<0.05$); 餵食不同劑量諾麗果粉後, 試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)中 H-NH 的 pAMPK 蛋白質相對含量顯著高於對照組 0.35 倍($p<0.05$); 控制組與合併果粉餵食組(CN) pAMPK 蛋白質相對含量無顯著差異($p>0.05$)。結果顯示, 高脂飲食下食用諾麗果粉可提升 pAMPK 蛋白質含量。

5-5-12 pAMPK/total AMPK 蛋白質相對含量

圖四十五所示, 經 45% 高脂飲食誘導後, 高脂誘導之對照組(H) pAMPK/total AMPK 蛋白質相對含量顯著低於正常控制組(C) 0.58 倍($p<0.05$); 餵食不同劑量諾麗果粉後, 試驗組(H-NL、H-NM、H-NH)中 H-NH 的 pAMPK/total AMPK 蛋白質相對含量顯著高於對照組 1.61 倍($p<0.05$); 合併果粉餵食組(CN) pAMPK/total AMPK 蛋白質相對含量與控制組無顯著差異($p>0.05$)。結果顯示, 高脂飲食下食用諾麗果粉可提升 pAMPK/total AMPK 蛋白質含量。

表一、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠體重、攝食量、攝水量及食物利用率之影響

Table 1 Effects of Noni fruit powder on body weight, food intake, water intake, and feed efficiency in high-fat diet induced obesity murine model.

Group	Initial body weight (g)	Final body weight (g)	Weight gain (g)	Weight percentage gain (%)	Food/High-fat food intake (g/day)	Water intake (mL/day)	Feed efficiency (%)
C	22.03±0.17 ^a	27.13±0.70 ^{cd}	5.10±0.62 ^c	23.15	3.65±1.04 ^a	5.30±0.75 ^a	1.46
CN	21.50±0.20 ^a	25.20±0.70 ^d	3.70±0.67 ^c	17.21	3.61±0.86 ^a	5.11±0.89 ^a	1.07
High-fat diet induced							
H	22.57±0.35 ^a	33.80±1.31 ^a	11.23±1.19 ^a	49.77	2.96±0.81 ^{bc}	4.72±1.02 ^{ab}	3.95
H-NL	21.30±2.43 ^a	29.27±2.78 ^{bc}	7.97±2.32 ^b	38.02	2.46±0.63 ^c	4.16±0.82 ^{bc}	3.37
H-NM	21.20±0.85 ^a	29.83±2.25 ^b	8.63±1.63 ^b	40.59	2.40±0.61 ^c	3.97±0.98 ^c	3.74
H-NH	21.47±0.15 ^a	30.33±0.47 ^b	8.87±0.49 ^b	41.31	3.32±0.78 ^{ab}	5.22±1.01 ^a	2.78

紀錄為小鼠在高脂飲食誘導前、誘導九週後及餵食諾麗果粉至犧牲前的體重、攝食量及攝水量，並計算出每小鼠平均的初始體重、最終體重、總增重、增重百分比、攝食量、攝水量及食物利用率。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，^{a-c} 上標相異字母標示是同行中不同字母有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組 (CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組 (H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組 (H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組 (H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組 (H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。

表二、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠肝臟、脾臟、腎臟重量之影響

Table 2 Effects of Noni fruit powder on the weights of liver, spleen, kidney in high-fat diet induced obesity murine model.

Group	Liver (g)	Spleen (g)	Kidney (g)
C	1.082±0.093 ^a	0.047±0.002 ^c	0.296±0.010 ^{bc}
CN	1.004±0.029 ^{bc}	0.048±0.002 ^c	0.269±0.013 ^c
High-fat diet induced			
H	1.066±0.045 ^{ab}	0.061±0.001 ^a	0.353±0.012 ^a
H-NL	0.837±0.034 ^d	0.053±0.002 ^b	0.268±0.022 ^c
H-NM	0.908±0.086 ^{cd}	0.055±0.003 ^b	0.309±0.025 ^b
H-NH	0.964±0.029 ^{bc}	0.060±0.003 ^a	0.315±0.029 ^b

數據紀錄為實驗小鼠經高脂飲食誘導及餵食諾麗果粉後犧牲，取出肝臟、脾臟、腎臟以生理食鹽水沖洗後秤重紀錄。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，^{a-c} 上標相異字母標示是同行中不同字母有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組 (CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組 (H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組 (H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組 (H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組 (H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。

表三、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠腹部脂肪、腎周脂肪、副睪脂肪與內臟脂肪重量之影響

Table 3 Effects of Noni fruit powder on weights of abdominal fat, perirenal fat, epididymal fat and visceral fat in high-fat diet induced obesity murine model.

Group	Abdominal fat (g)	Perirenal fat (g)	Epididymal fat (g)	Visceral fat (g)
C	0.227±0.038 ^c	0.040±0.005 ^c	0.032±0.008 ^c	0.304±0.038 ^c
CN	0.217±0.008 ^c	0.053±0.008 ^c	0.040±0.008 ^c	0.315±0.013 ^c
High-fat diet induced				
H	1.233±0.267 ^a	0.736±0.253 ^a	0.163±0.056 ^a	2.131±0.563 ^a
H-NL	0.620±0.023 ^b	0.343±0.019 ^b	0.078±0.021 ^{bc}	1.071±0.069 ^b
H-NM	0.665±0.063 ^b	0.278±0.050 ^b	0.097±0.007 ^b	1.047±0.042 ^b
H-NH	0.771±0.066 ^b	0.384±0.032 ^b	0.119±0.006 ^b	1.282±0.095 ^b

數據紀錄為實驗小鼠經高脂飲食誘導及餵食諾麗果粉後犧牲，取腹部、副睪與腎周脂肪秤重並記錄，內臟脂肪則為前三者之總合。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，^{a-d} 上標相異字母標示是同行中不同字母有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組 (CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組 (H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組 (H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組 (H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組 (H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。

表四、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠血清中天門冬胺酸轉胺酶、丙胺酸轉胺酶、肌酸酐及尿酸濃度含量之影響

Table 4 Effects of Noni fruit powder on serum AST, ALT, CRE, and UA in high-fat diet induced obesity murine model.

Group	AST (U/L)	ALT (U/L)	CRE (mg/dL)	UA (mg/dL)
C	81.52±15.07 ^a	24.88±3.03 ^a	0.29±0.03 ^{ab}	4.42±0.74 ^a
CN	86.27±1.07 ^a	23.19±2.21 ^a	0.29±0.03 ^{ab}	3.94±0.60 ^a
High-fat diet induced				
H	79.87±4.49 ^a	15.49±1.24 ^b	0.35±0.09 ^a	4.41±0.43 ^a
H-NL	80.97±3.27 ^a	10.81±1.74 ^c	0.20±0.11 ^b	4.29±0.39 ^a
H-NM	85.62±14.30 ^a	13.25±2.09 ^{bc}	0.19±0.01 ^b	4.53±0.39 ^a
H-NH	80.45±24.10 ^a	12.13±0.72 ^{bc}	0.23±0.03 ^b	4.70±0.71 ^a

數據紀錄為實驗小鼠經高脂飲食誘導及餵食諾麗果粉後犧牲，取得血清並以血清生化儀進行AST、ALT、CRE及UA濃度測定。數據以平均值±標準差表示，並以SAS 9.4統計軟體進行one-way ANOVA及鄧肯新多變域分析檢定，^{a-c}上標相異字母標示是同行中不同字母有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵0.2g/kg/BW諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以45%高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以45%高脂飼料誘導，並管餵0.1g/kg/BW諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以45%高脂飼料誘導，並管餵0.25g/kg/BW諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以45%高脂飼料誘導，並管餵0.5g/kg/BW諾麗果粉之組別。

表五、高脂飲食誘導肥胖小鼠血清脂質相關數值之變化

Table 5 Changes of serum lipid parameters in high-fat diet induced obesity murine model.

Group	TG (mg/dL)	TC (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)
C	73.20±10.43 ^a	70.09±9.12 ^b	79.27±13.56 ^b	9.15±1.14 ^b
H	73.77±10.85 ^a	124.09±15.30 ^a	149.65±13.32 ^a	17.76±5.82 ^a

在高脂飲食誘導至第八週時進行臉頰採血，空腹十五小時，以採血針於小鼠臉頰血點進行血液收集，取得血清後送至醫事檢驗所進行脂質相關數值的測定。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，^{a-b} 上標相異字母標示是同行中不同字母有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C組，n=12)，不經任何處理之組別；(2)高脂誘導之對照組(H組，n=24)，以 45% 高脂飼料誘導。



表六、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠血清中脂質濃度含量及動脈硬化指數之影響

Table 6 Effects of Noni fruit powder on serum lipid concentration and arteriosclerosis index in high-fat diet induced obesity murine model.

Group	TG (mg/dL)	TC (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	AI (ratio)
C	50.24±5.26 ^c	68.81±3.01 ^d	80.63±9.97 ^c	7.13±2.21 ^c	0.20±0.01 ^{cd}
CN	49.67±9.00 ^c	60.99±4.29 ^d	75.32±6.25 ^c	9.47±2.52 ^c	0.22±0.03 ^d
High-fat diet induced					
H	78.29±8.94 ^a	120.41±13.55 ^a	152.69±8.68 ^{ab}	23.09±4.59 ^a	0.34±0.04 ^a
H-NL	61.76±7.41 ^{bc}	103.42±7.40 ^b	156.91±3.01 ^a	18.37±3.99 ^{ab}	0.28±0.01 ^b
H-NM	70.74±15.96 ^{ab}	110.98±2.61 ^{ab}	156.55±2.12 ^a	12.96±5.81 ^{bc}	0.23±0.04 ^c
H-NH	60.63±11.61 ^{bc}	87.40±16.21 ^c	151.45±16.61 ^{ab}	10.54±7.71 ^c	0.22±0.01 ^c

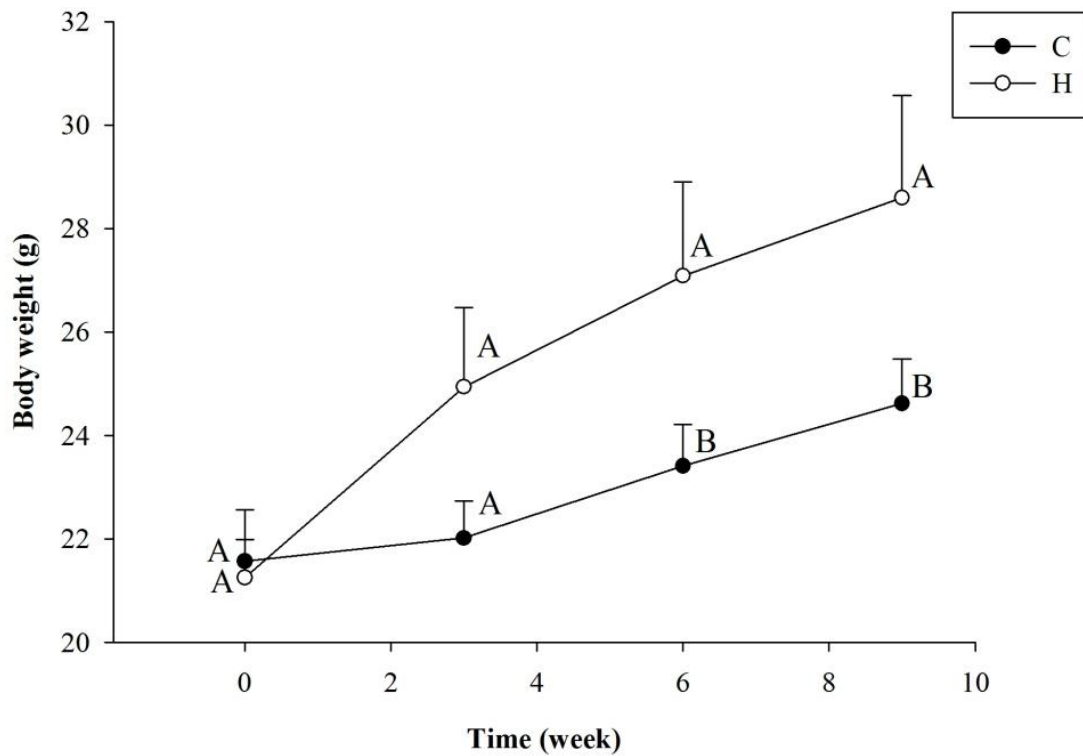
數據紀錄為實驗小鼠經高脂飲食誘導及餵食諾麗果粉後犧牲，取得血清並以血清生化儀進行TG、TC、HDL-C及LDL-C之濃度測定，並計算AI值。數據以平均值±標準差表示，並以SAS 9.4統計軟體進行one-way ANOVA及鄧肯新多變域分析檢定，^{a-c}上標相異字母標示是同行中不同字母有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵0.2g/kg/BW諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以45%高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以45%高脂飼料誘導，並管餵0.1g/kg/BW諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以45%高脂飼料誘導，並管餵0.25g/kg/BW諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以45%高脂飼料誘導，並管餵0.5g/kg/BW諾麗果粉之組別。

表七、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠肝臟中脂質含量之影響

Table 7 Effects of Noni fruit powder on hepatic lipid concentration in high-fat diet induced obesity murine model.

Group	TG (mg/dL)	TC (mg/dL)
C	229.12±39.79 ^{bc}	23.40±3.81 ^{bc}
CN	183.34±35.27 ^c	22.24±3.04 ^c
High-fat diet induced		
H	323.08±75.33 ^a	28.01±5.60 ^a
H-NL	263.25±64.59 ^{ab}	22.83±3.45 ^{bc}
H-NM	231.71±80.16 ^{bc}	20.72±3.23 ^c
H-NH	252.59±73.08 ^{bc}	27.06±5.34 ^{ab}

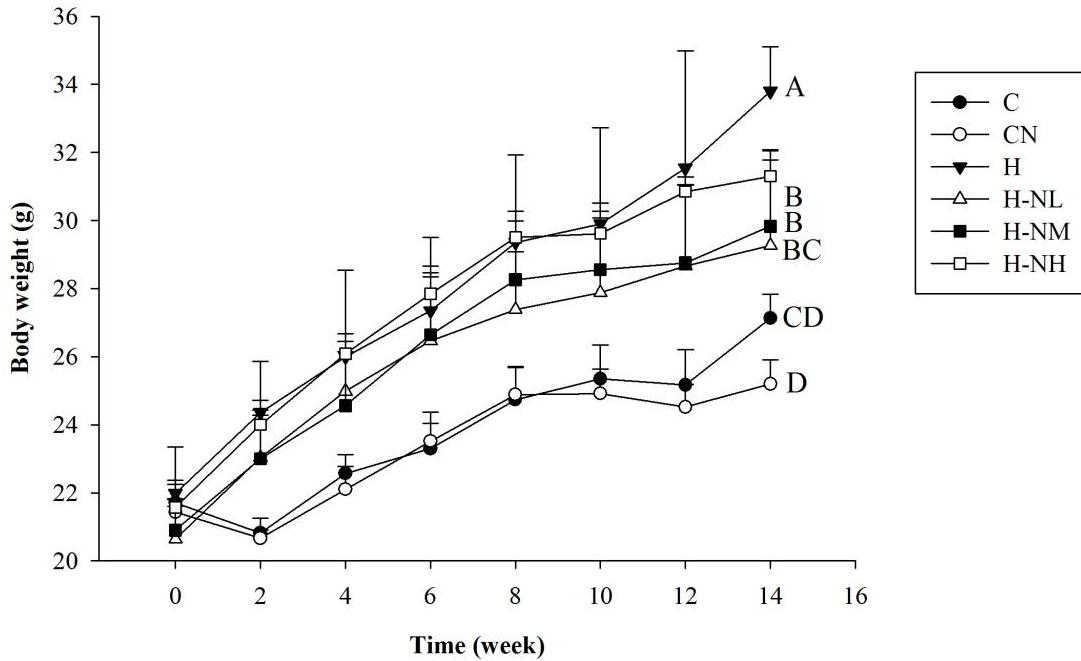
數據紀錄為實驗小鼠經高脂飲食誘導及餵食諾麗果粉後犧牲，取得肝臟後進行脂質萃取，以得到肝臟 TG 與 TC。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，^{a-c} 上標相異字母標示是同行中不同字母有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖一、高脂飲食誘導期間小鼠之體重變化

Fig. 1 Body weight changes in high-fat diet induced obesity murine model

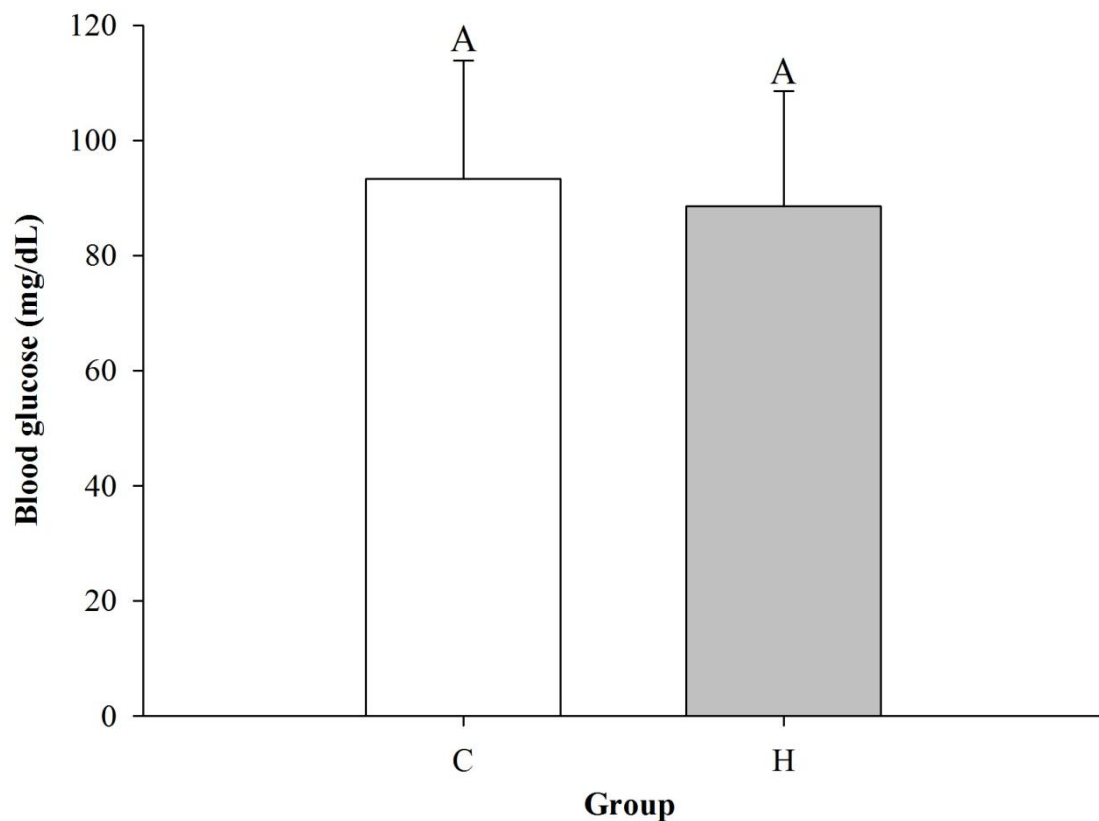
實驗紀錄為實驗小鼠經高脂飲食誘導九週期間的體重變化趨勢，數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C組， $n=12$)，不經任何處理之組別；(2)高脂誘導之對照組(H組， $n=24$)，以 45% 高脂飼料誘導。



圖二、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠體重變化之影響

Fig. 2 Effects of Noni fruit powder on body weight changes in high-fat diet induced obesity murine model.

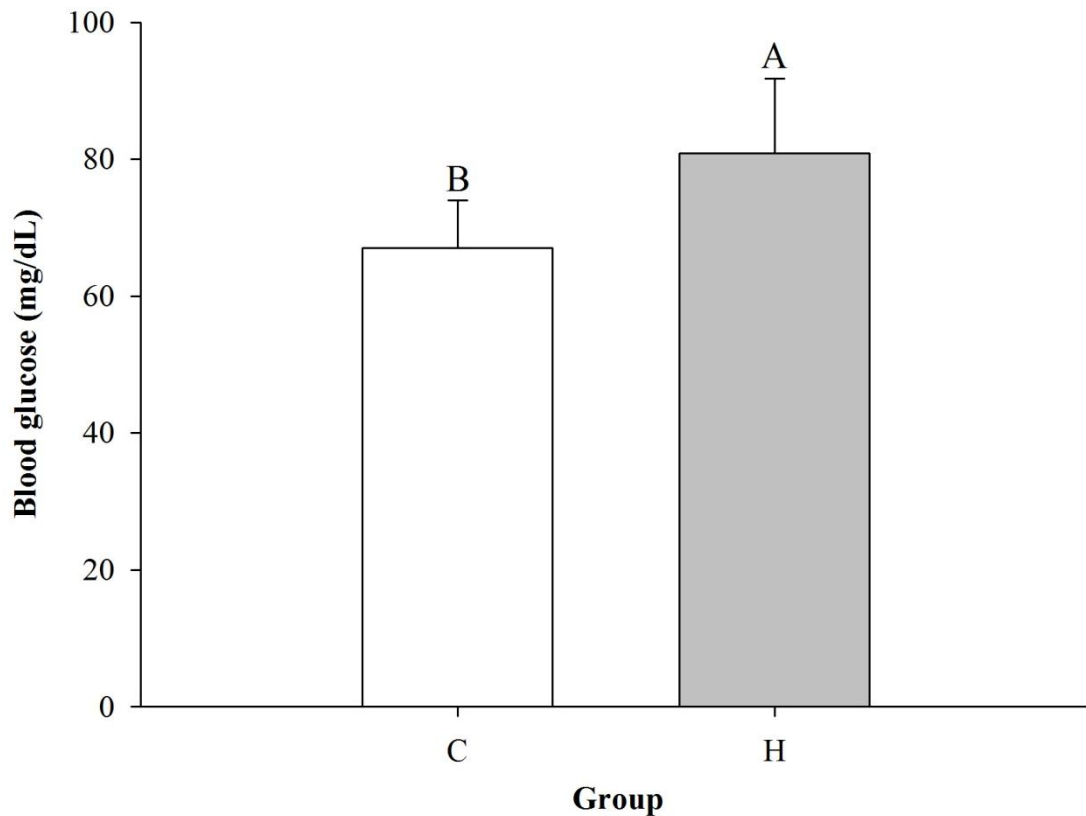
數據紀錄為實驗小鼠在高脂飲食誘導前、經高脂飲食誘導九週後及餵食諾麗果粉四週後之犧牲前的體重變化趨勢，數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組 (CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組 (H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組 (H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組 (H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組 (H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖三、高脂飲食誘導前小鼠之空腹血糖值

Fig. 3 Fasting blood glucose of C and H groups before high-fat diet induction.

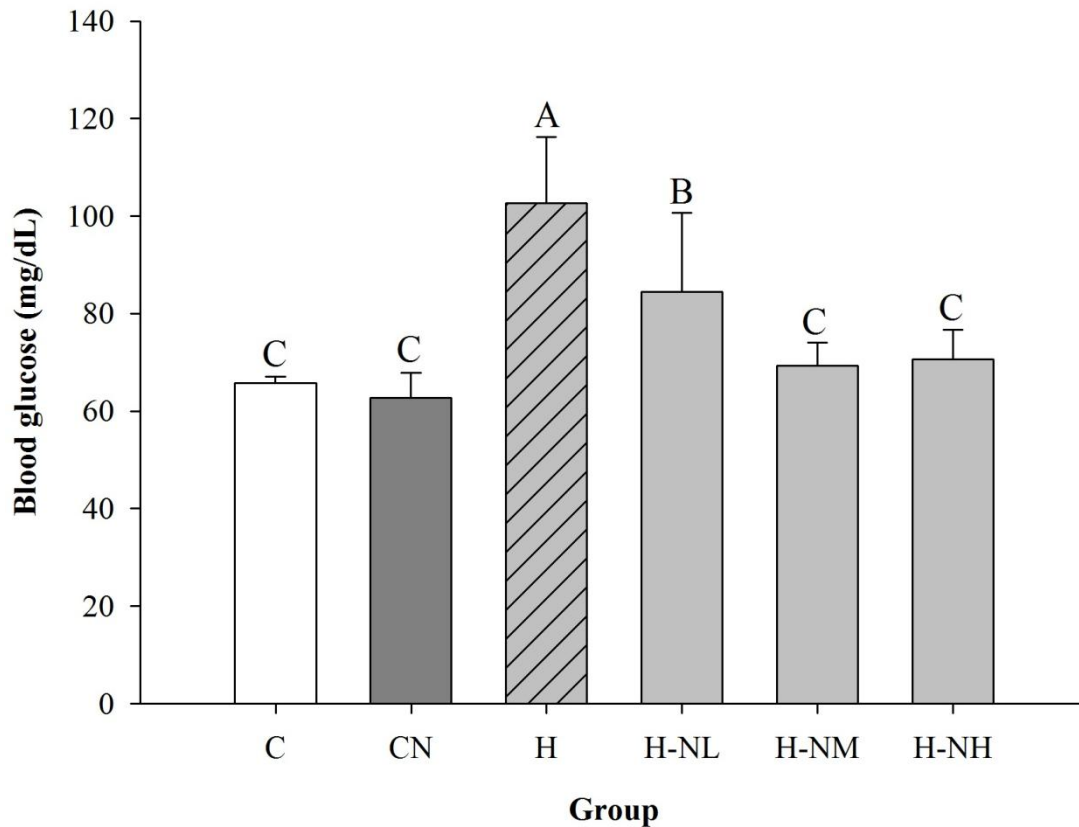
在高脂飲食誘導試驗前進行測定，測定前空腹十五小時，而後進行空腹血糖測定。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C組， $n=12$)，不經任何處理之組別；(2)高脂誘導之對照組(H組， $n=24$)，預計以 45%高脂飼料誘導。



圖四、高脂飲食誘導肥胖小鼠之空腹血糖值

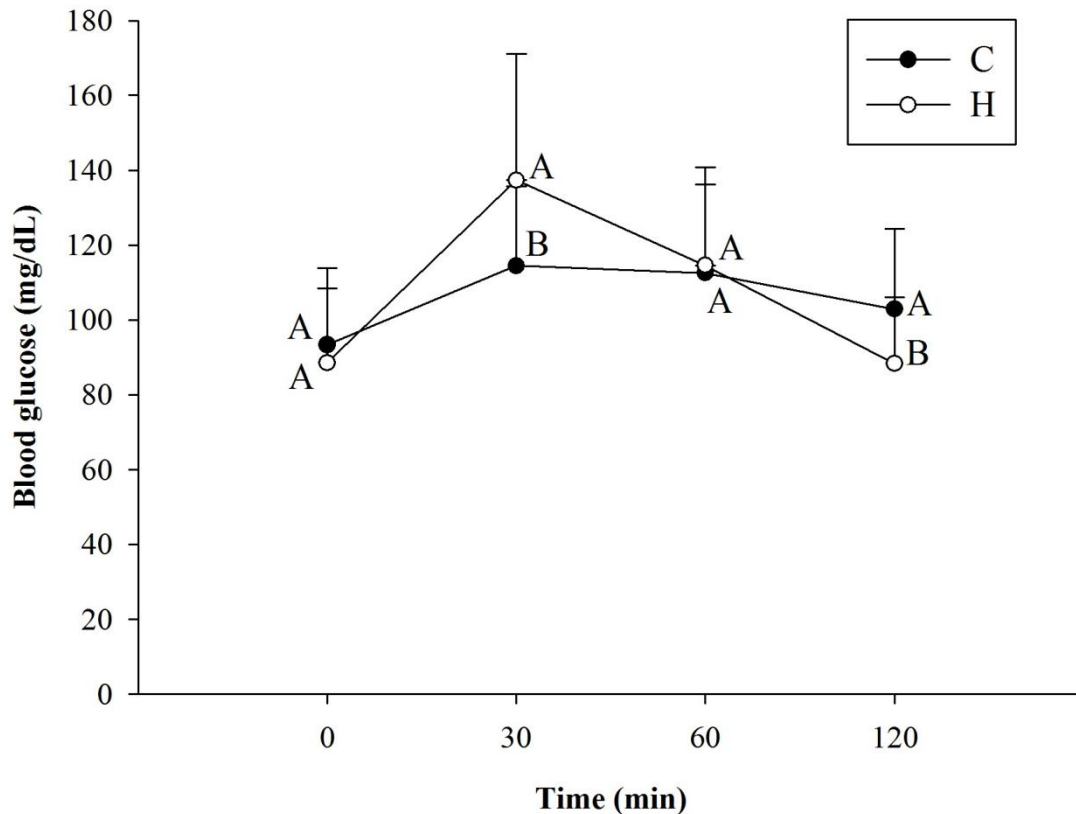
Fig. 4 Fasting blood glucose of C and H groups after high-fat diet induction.

在高脂飲食誘導第八週後進行測定，測定前空腹十五小時，而後進行空腹血糖測定。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C 組, $n=12$)，不經任何處理之組別；(2) 高脂誘導之對照組 (H 組, $n=24$)，以 45% 高脂飼料誘導。



圖五、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠空腹血糖值之影響
 Fig. 5 Effects of Noni fruit powder on fasting blood glucose in high-fat diet induced obesity murine model.

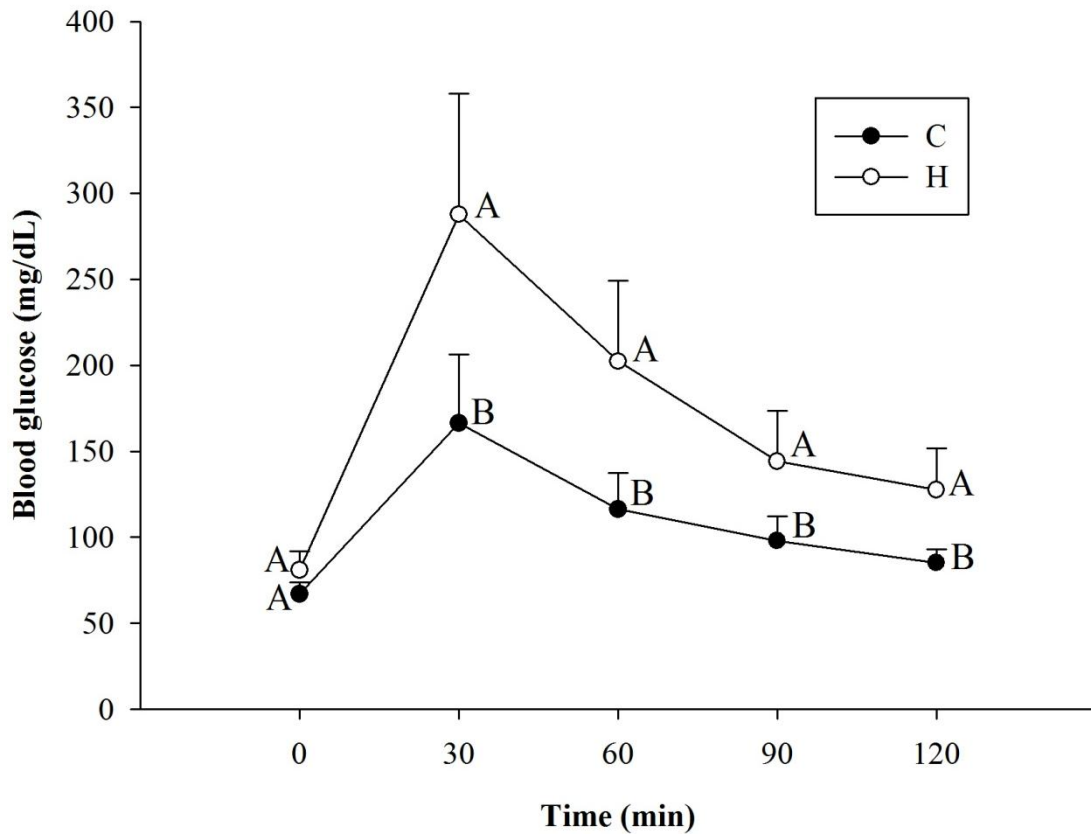
在餵食諾麗果粉三週後進行測定，測定前空腹十五小時，而後進行空腹血糖測定。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖六、高脂飲食誘導前小鼠口服葡萄糖耐受性試驗之影響

Fig. 6 Oral glucose tolerance test (OGTT) of C and H groups before high-fat diet induction.

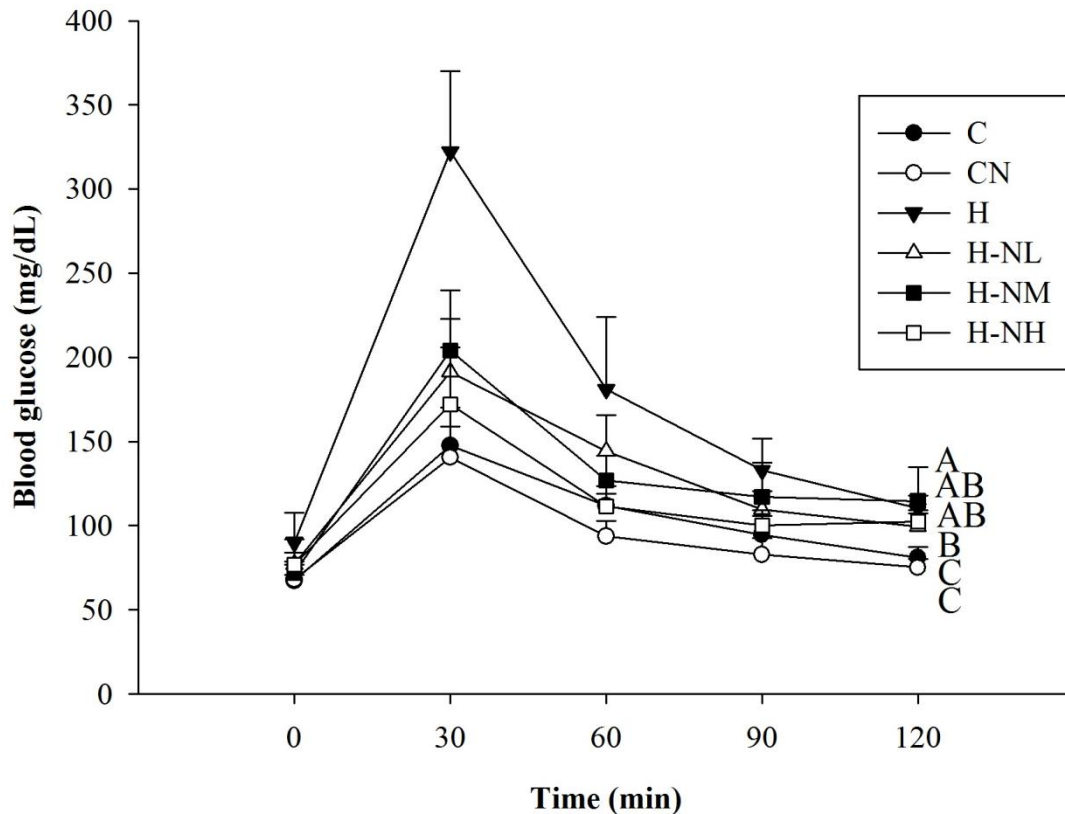
在高脂飲食誘導試驗前進行測定，測定前空腹十五小時，給予小鼠葡萄糖(2.0g/kg)後，於各個時間點檢測小鼠之血糖數值。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C組，n=12)，不經任何處理之組別；(2)高脂誘導之對照組(H組，n=24)，預計以 45%高脂飼料誘導。



圖七、高脂飲食誘導八週對肥胖小鼠口服葡萄糖耐受性試驗之影響

Fig. 7 Oral glucose tolerance test (OGTT) of C and H groups after high-fat diet induction for 8 weeks.

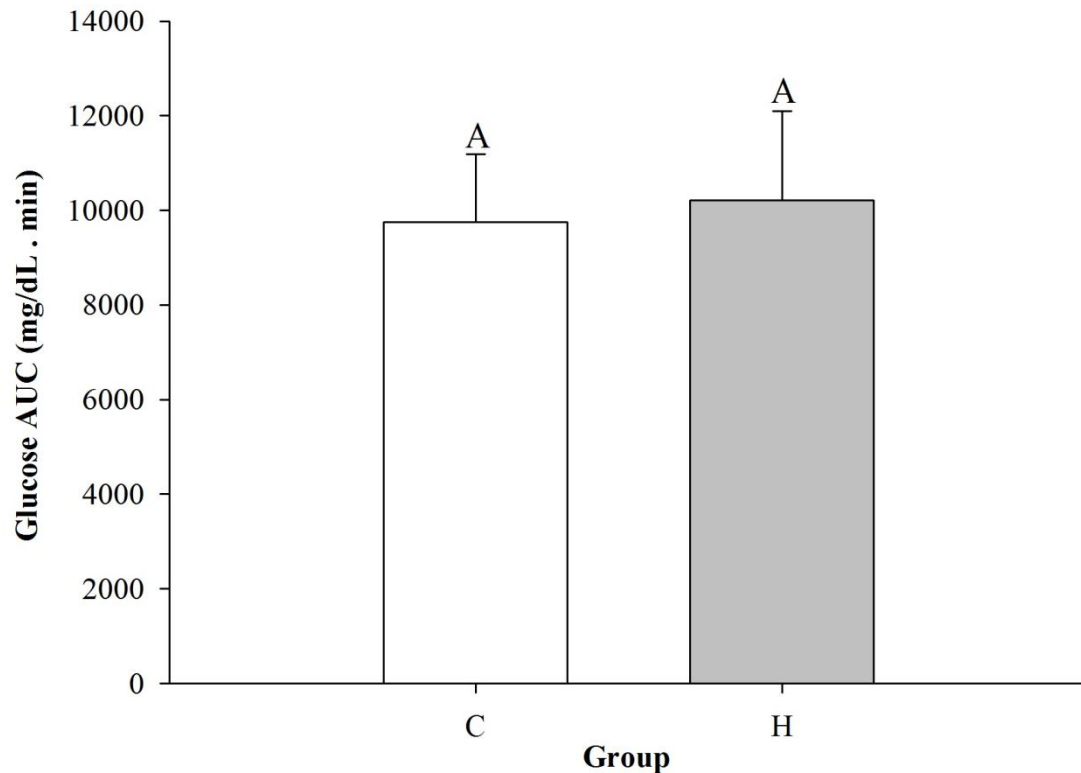
在高脂飲食誘導第八週期間進行測定，測定前空腹十五小時，給予小鼠葡萄糖(2.0g/kg)後，於各個時間點檢測小鼠之血糖數值。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C組，n=12)，不經任何處理之組別；(2)高脂誘導之對照組(H組，n=24)，以 45%高脂飼料誘導。



圖八、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠口服葡萄糖耐受性試驗之影響

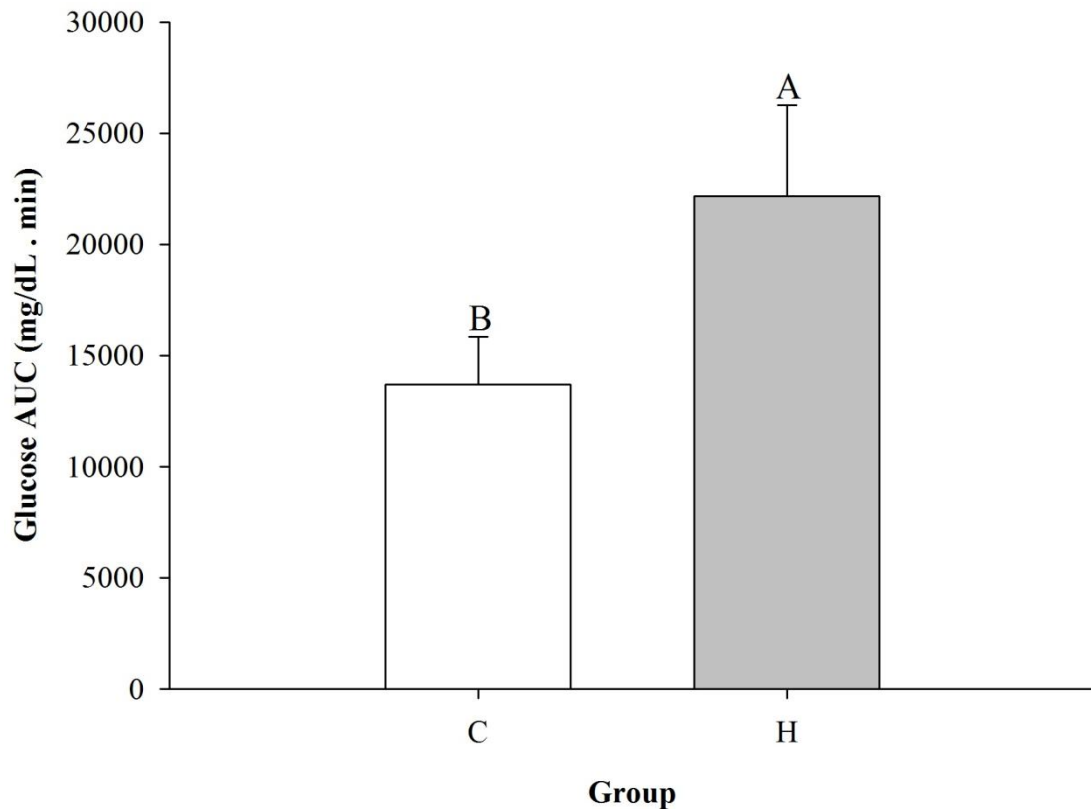
Fig. 8 Effects of Noni fruit powder on oral glucose tolerance test (OGTT) in high-fat diet induced obesity murine model.

在餵食諾麗果粉三週後進行測定，測定前空腹十五小時，給予小鼠葡萄糖(2.0g/kg)後，於各個時間點檢測小鼠之血糖數值。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



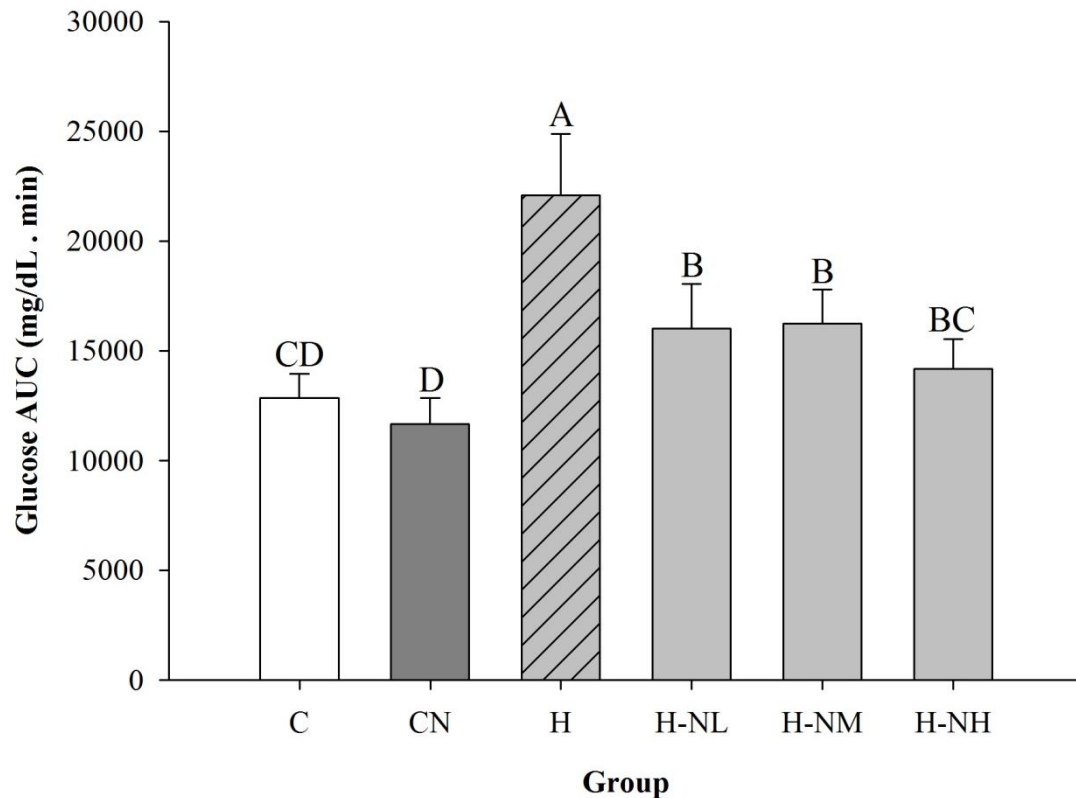
圖九、高脂飲食誘導前小鼠口服葡萄糖耐受性試驗血糖值之曲線下面積
 Fig. 9 Area under curve (AUC) of OGTT in C and H groups before high-fat diet induction.

在高脂飲食誘導試驗前進行測定，測定前空腹十五小時，給予小鼠葡萄糖(2.0g/kg) 後，於各個時間點檢測小鼠之血糖數值，並計算其血糖值曲線下面積。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1)正常對照組(C組，n=12)，不經任何處理之組別；(2)高脂誘導之對照組(H組，n=24)，預計以 45%高脂飼料誘導。



圖十、高脂飲食誘導肥胖小鼠口服葡萄糖耐受性試驗血糖值之曲線下面積
Fig. 10 Area under curve (AUC) of OGTT in C and H groups after high-fat diet induction.

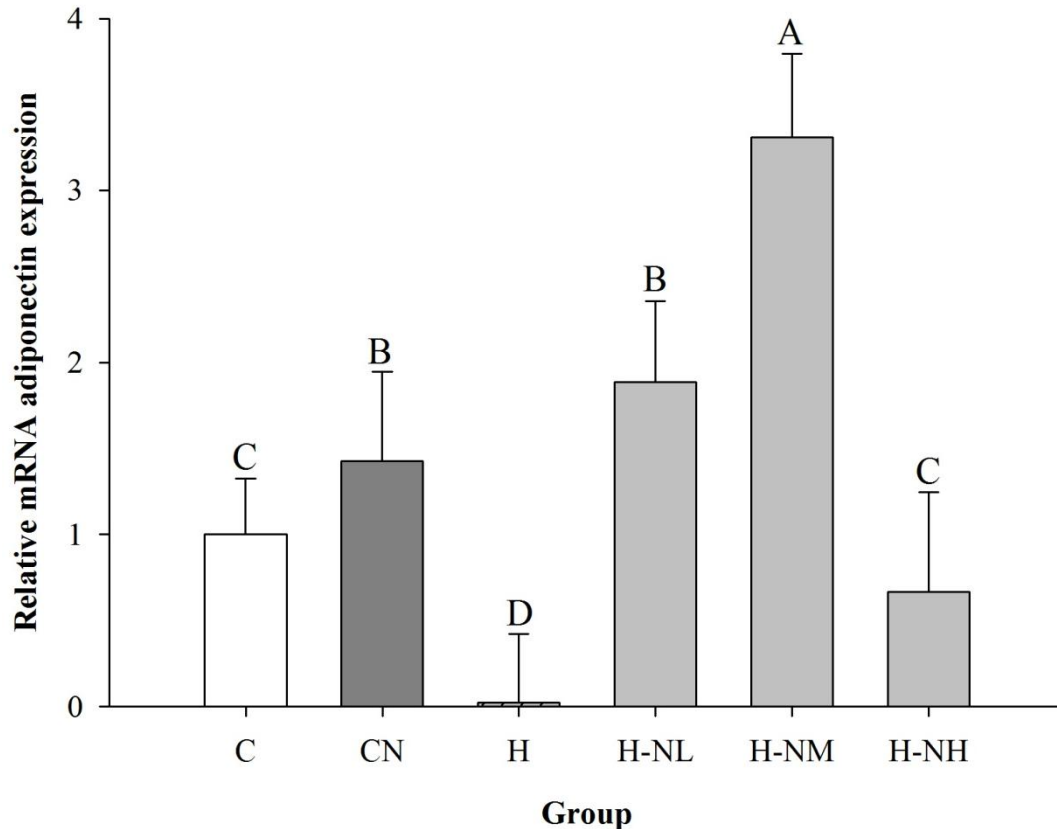
在高脂飲食誘導第八週期間進行測定，測定前空腹十五小時，給予小鼠葡萄糖(2.0g/kg)後，於各個時間點檢測小鼠之血糖數值，並計算其血糖值曲線下面積。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C組，n=12)，不經任何處理之組別；(2)高脂誘導之對照組(H組，n=24)，以 45% 高脂飼料誘導。



圖十一、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠口服葡萄糖耐受性試驗血糖值曲線下面積之影響

Fig. 11 Effects of Noni fruit powder on area under curve (AUC) in high-fat diet induced obesity murine model.

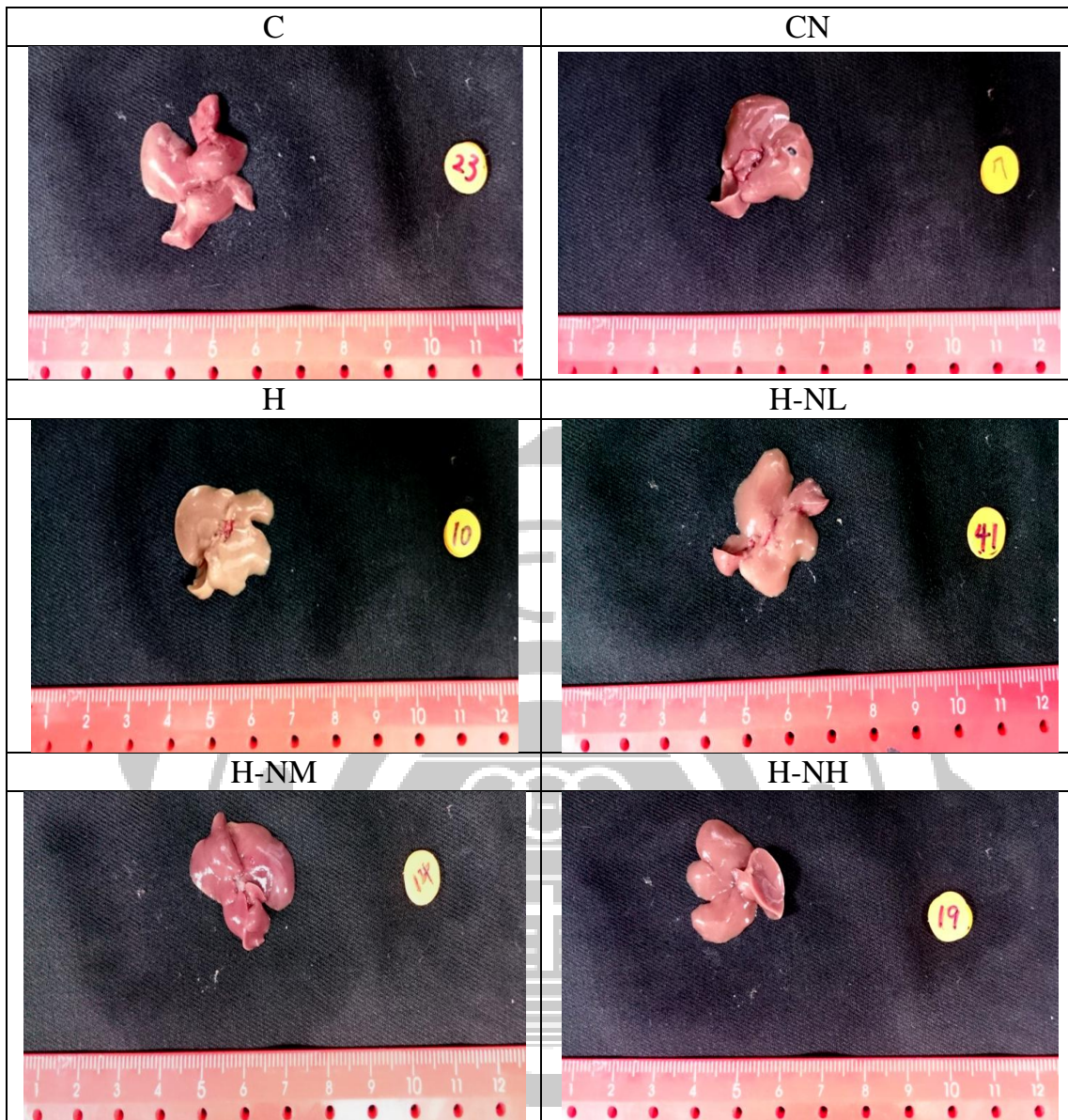
在餵食諾麗果粉三週後進行測定，測定前空腹十五小時，給予小鼠葡萄糖(2.0g/kg)後，於各個時間點檢測小鼠之血糖數值，並計算其血糖值曲線下面積。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖十二、腹部脂肪組織中脂聯素(Adiponectin) mRNA 相對表現量

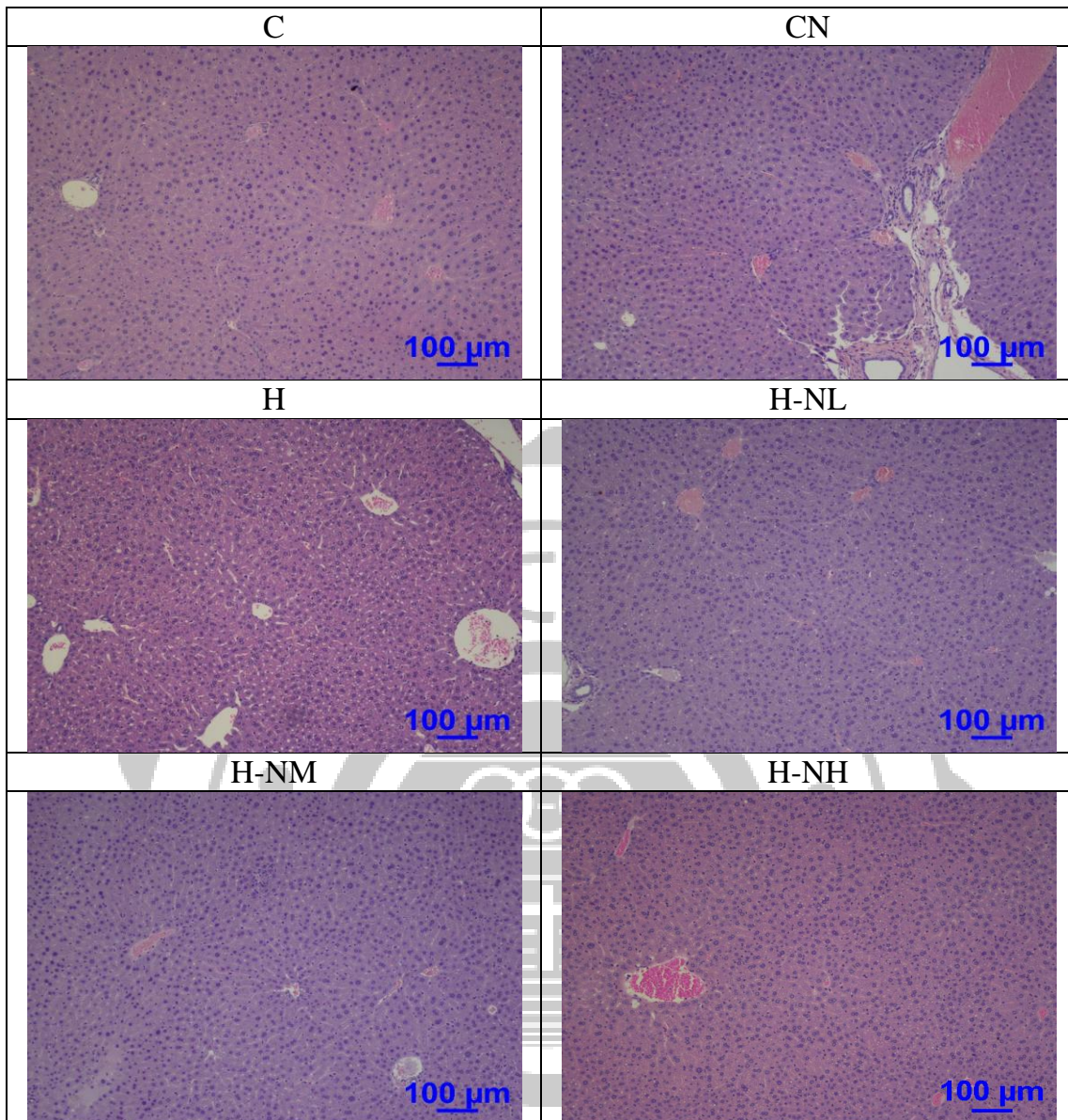
Fig. 12 Relative mRNA expression of adiponectin in abdominal fat.

各組別小鼠犧牲後，取其腹部脂肪抽取 RNA 反轉錄為 cDNA，再以同步定量聚合酶連鎖反應測量其目標基因 adiponectin mRNA 濃度，並使用 beta-actin mRNA 濃度作為內部對照，校正檢體之差異，校正後以相對表現量表示目標基因表現量。所有數值均重複兩次，並以 2% 洋菜瓊脂膠確認同步定量聚合酶連鎖反應產物為專一性產物。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組 (CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組 (H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組 (H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組 (H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組 (H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



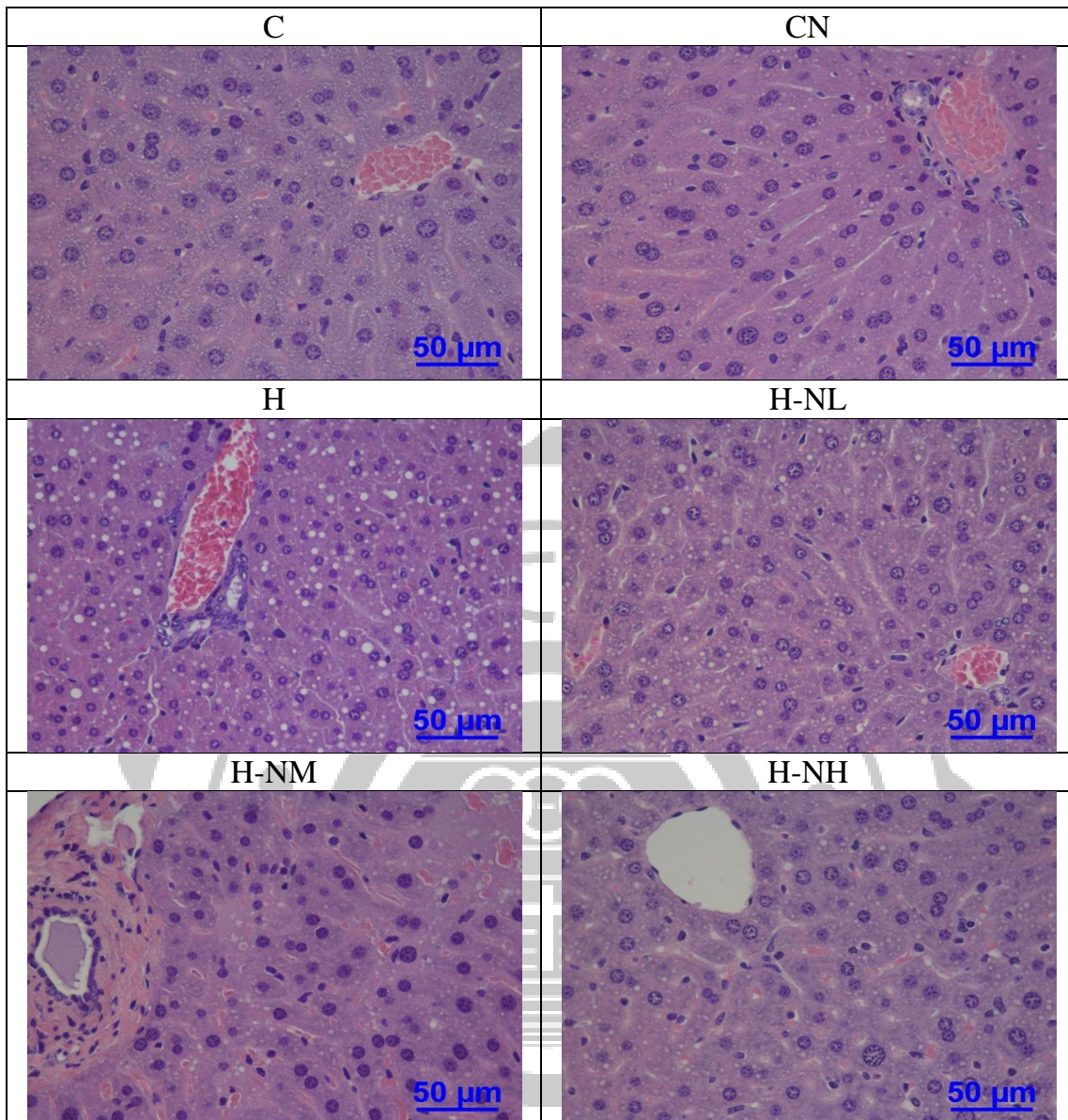
圖十三、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠肝臟外觀病理型態之影響

Fig. 13 Effects of Noni fruit powder on hepatic patterns in high-fat diet induced obesity murine model.



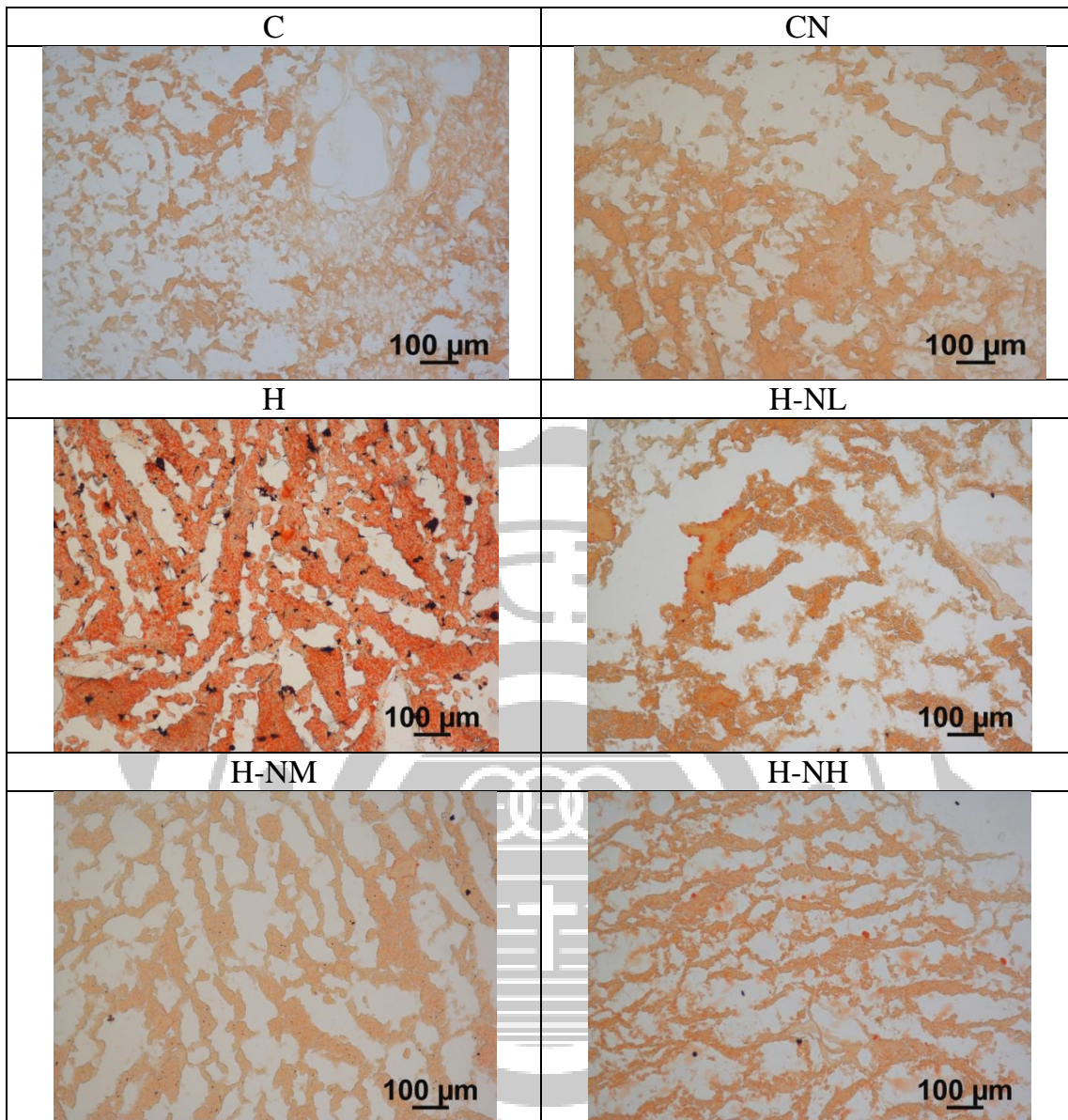
圖十四、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠肝臟組織蘇木紫與伊紅染色(100×)之影響

Fig. 14 Effects of Noni fruit powder on haematoxylin-eosin stain of hepatic patterns (100×) in high-fat diet induced obesity murine model.



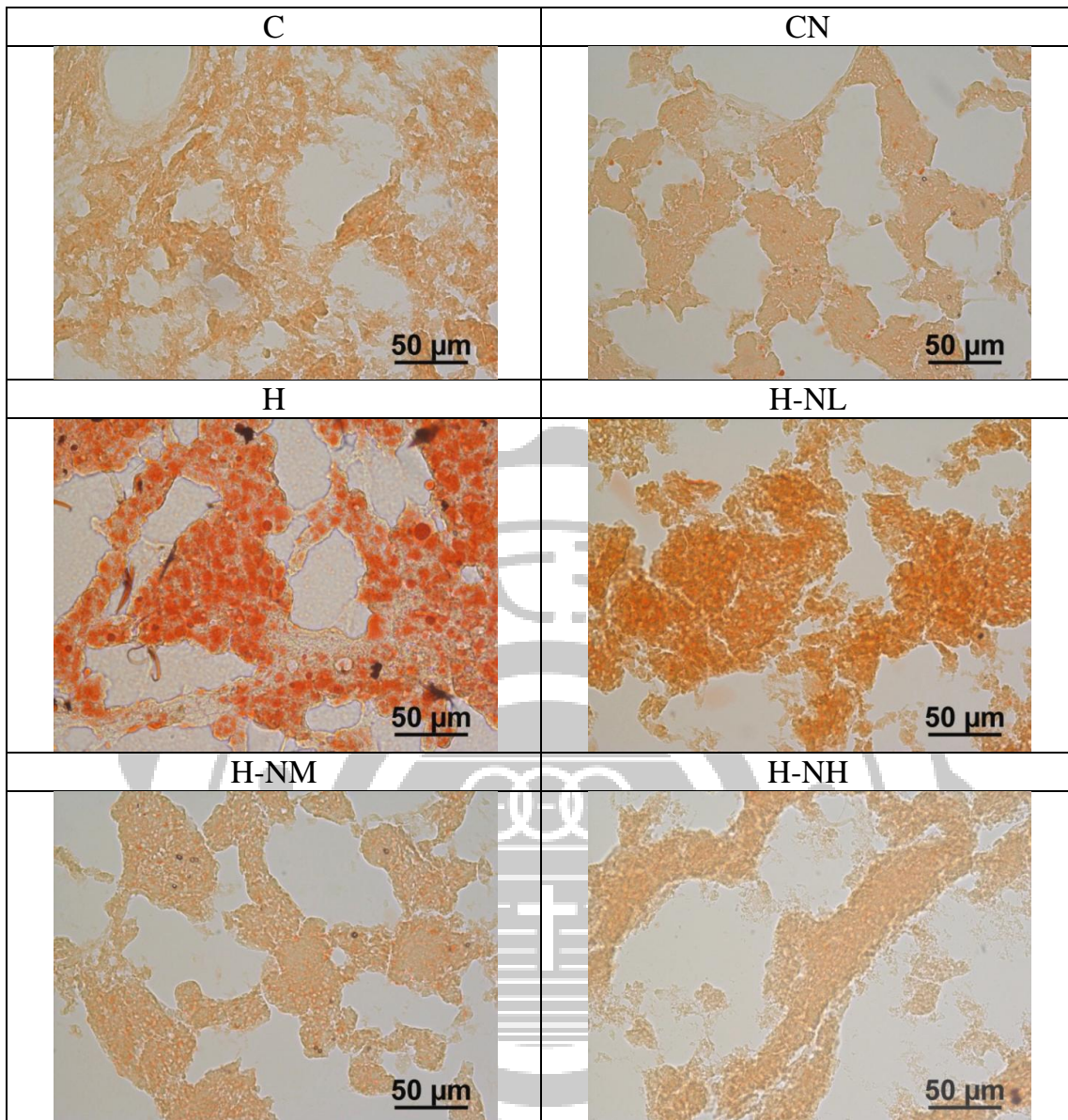
圖十五、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠肝臟組織蘇木紫與伊紅染色(400×)之影響

Fig. 15 Effects of Noni fruit powder on haematoxylin-eosin stain of hepatic patterns (400×) in high-fat diet induced obesity murine model.



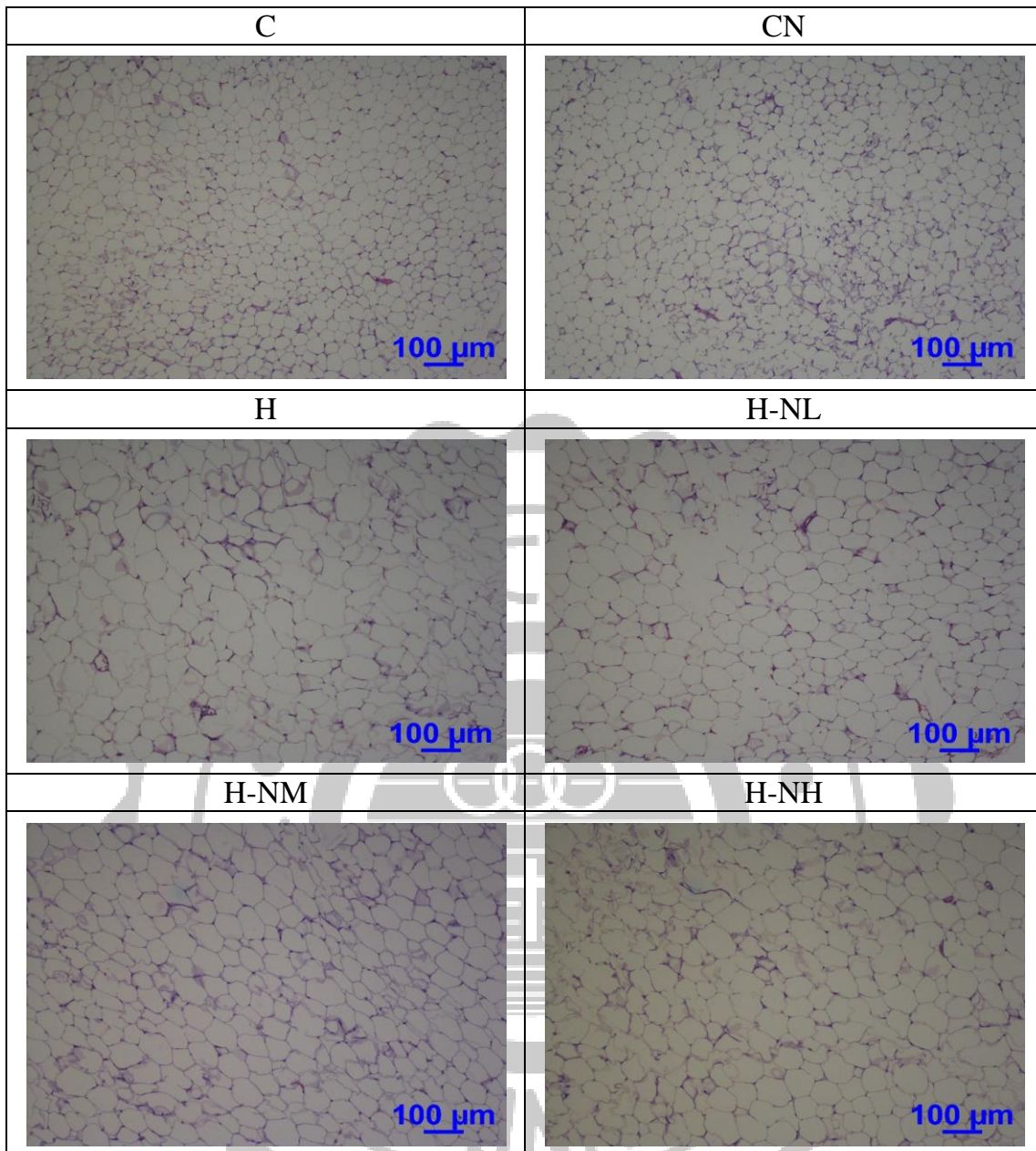
圖十六、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠肝臟組織油紅染色 (100×)之影響

Fig. 16 Effects of Noni fruit powder on Oil-Red-O stain of hepatic patterns (100×) in high-fat diet induced obesity murine model.



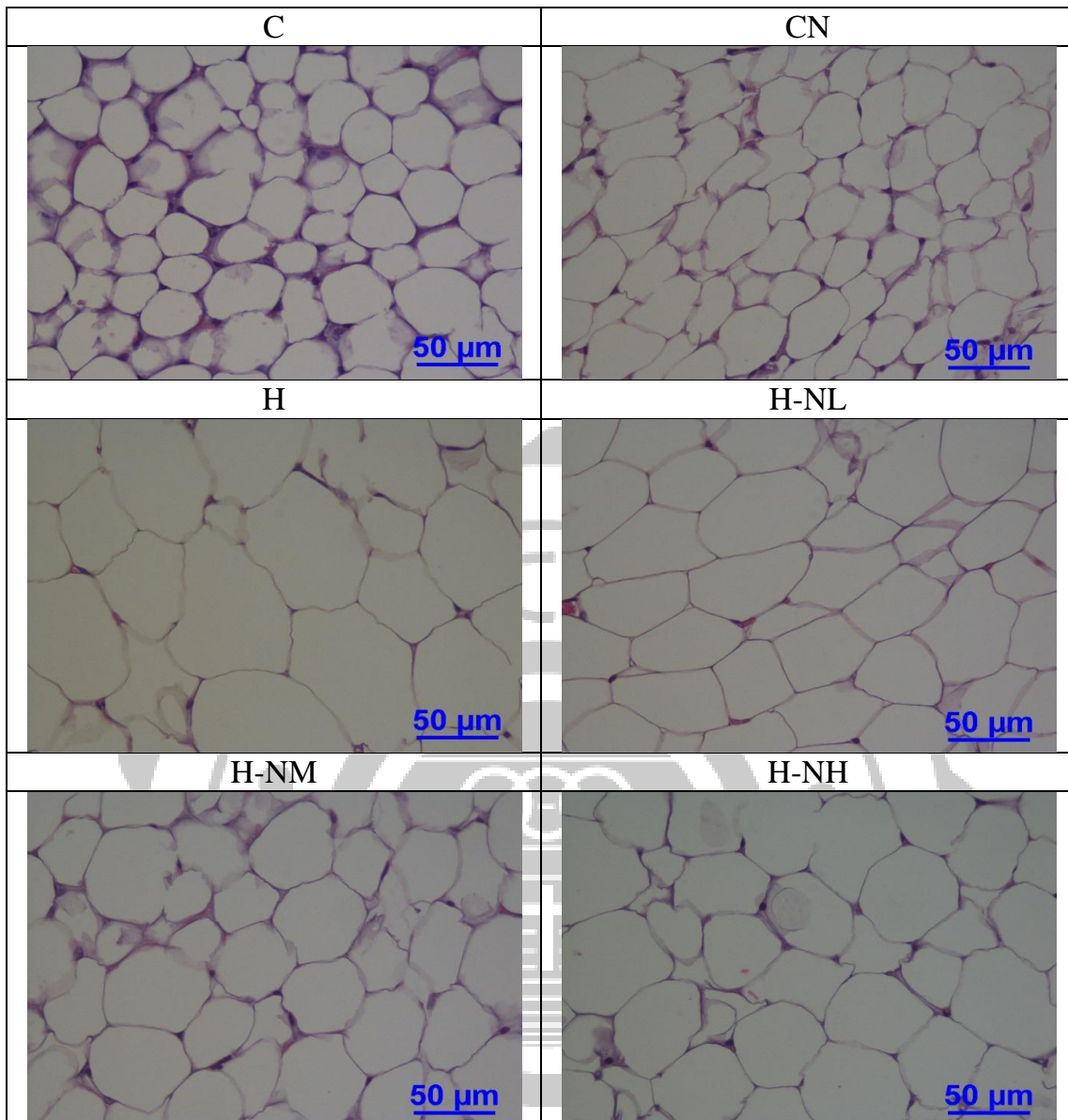
圖十七、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠肝臟組織油紅染色 (400×) 之影響

Fig. 17 Effects of Noni fruit powder on Oil-Red-O stain of hepatic patterns (400×) in high-fat diet induced obesity murine model.



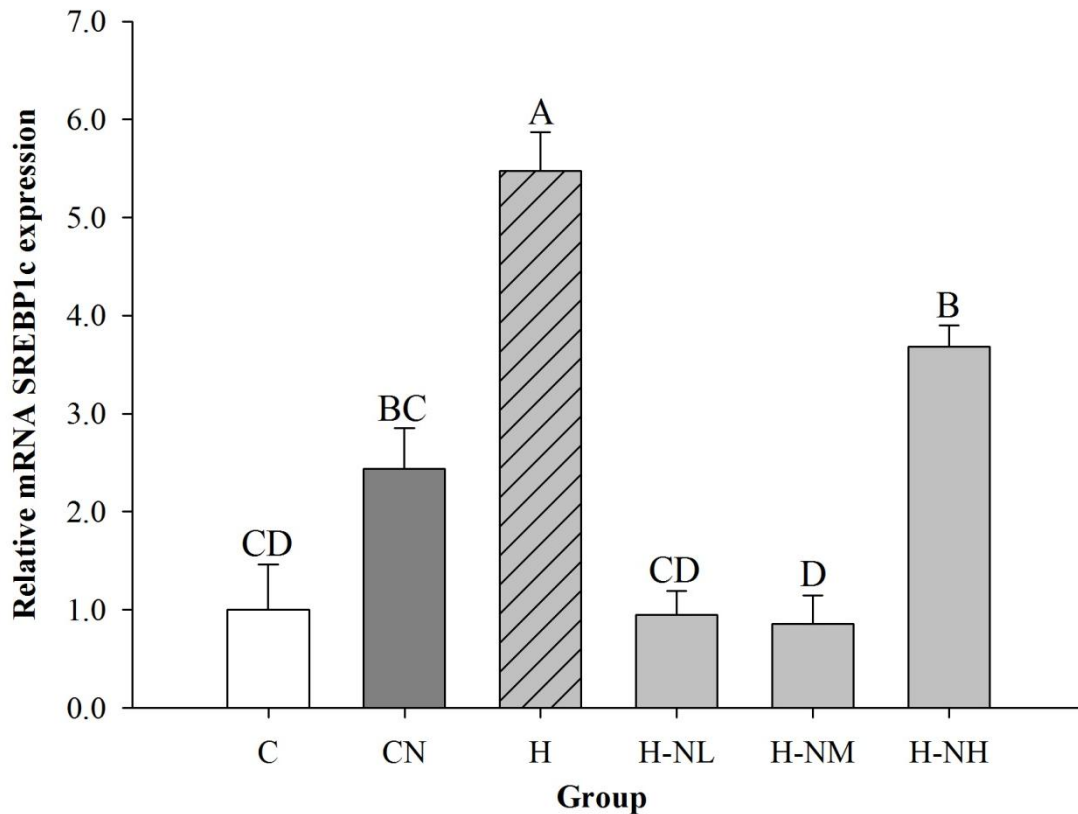
圖十八、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠脂肪組織蘇木紫與伊紅染色(100×)之影響

Fig. 18 Effects of Noni fruit powder on haematoxylin-eosin stain of adipocyte patterns (100×) in high-fat diet induced obesity murine model.



圖十九、不同劑量諾麗果粉對高脂飲食誘導肥胖小鼠脂肪組織蘇木紫與伊紅染色(400×)之影響

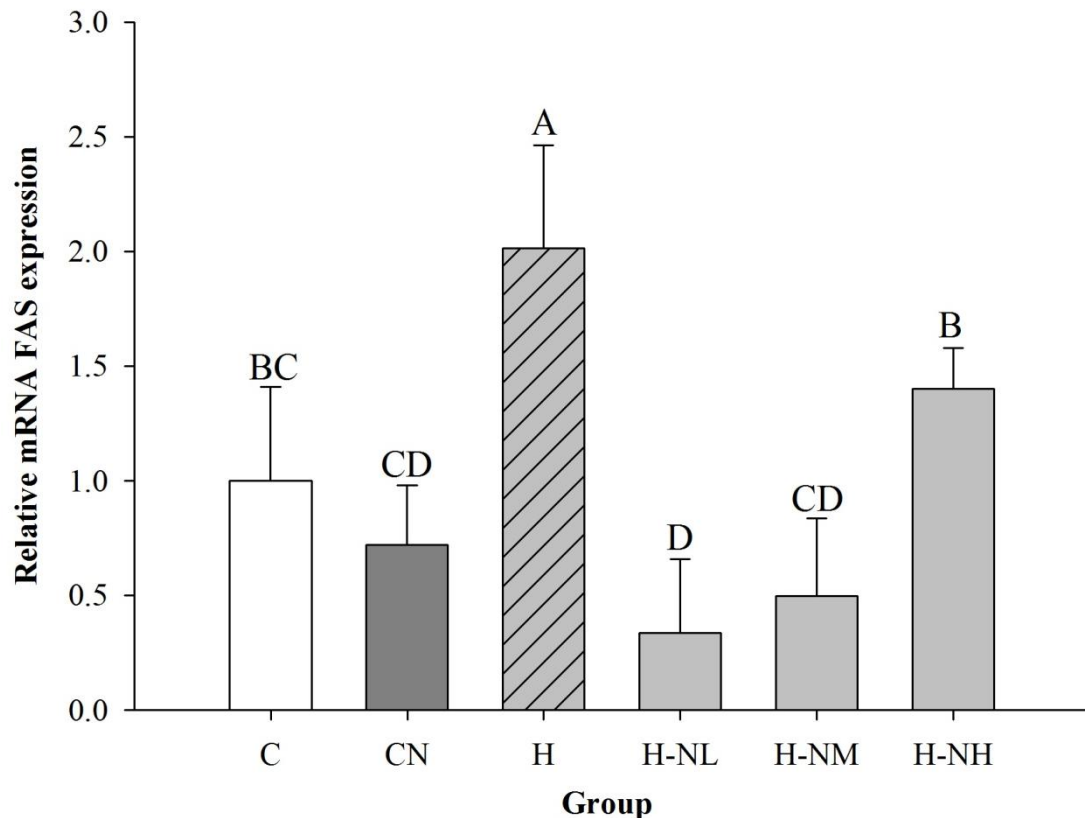
Fig. 19 Effects of Noni fruit powder on haematoxylin-eosin stain of adipocyte patterns (400×) in high-fat diet induced obesity murine model.



圖二十、肝臟中固醇調節元件結合蛋白 1c (SREBP1c) mRNA 相對表現量

Fig. 20 Relative mRNA expression of sterol regulatory element-binding protein 1c in liver.

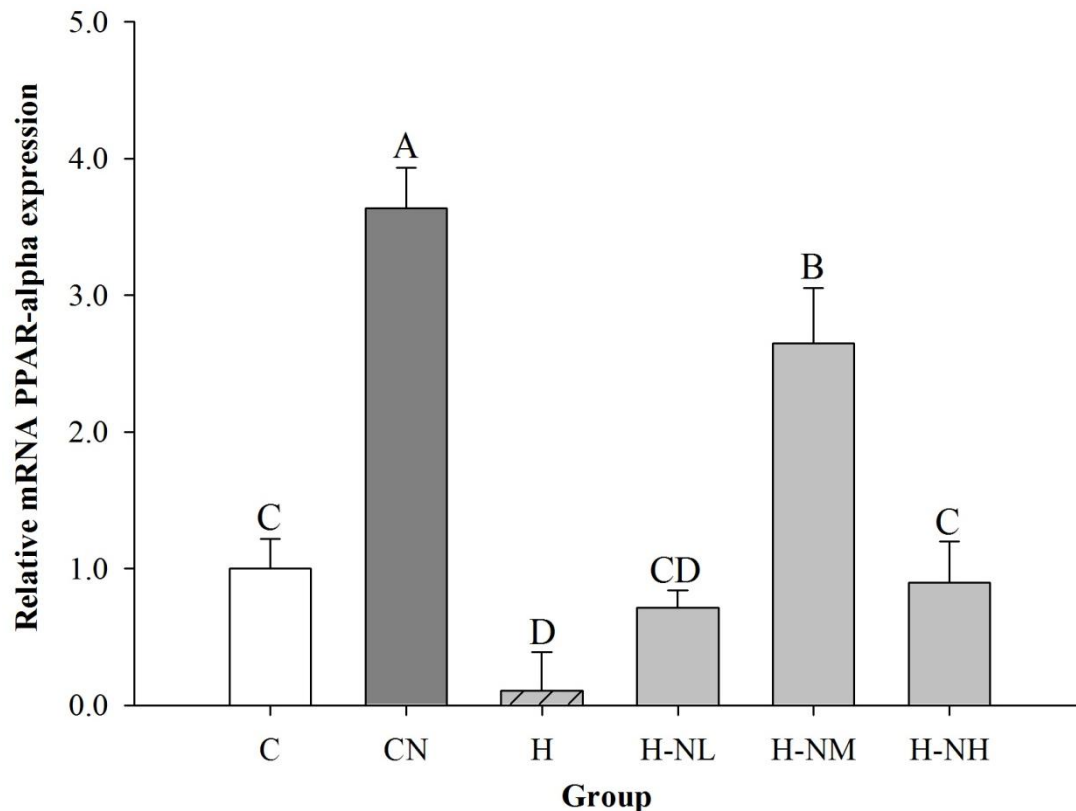
各組別小鼠犧牲後，取其肝臟抽取 RNA 反轉錄為 cDNA，再以同步定量聚合酶連鎖反應測量其目標基因 SREBP-1c mRNA 濃度，並使用 beta-actin mRNA 濃度作為內部對照，校正檢體之差異，校正後以相對表現量表示目標基因表現量。所有數值均重複兩次，並以 2% 洋菜瓊脂膠確認同步定量聚合酶連鎖反應產物為專一性產物。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組 (CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組 (H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組 (H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組 (H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組 (H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖二十一、肝臟中脂肪酸合成酶(FAS) mRNA 相對表現量

Fig. 21 Relative mRNA expression of fatty acid synthase in liver.

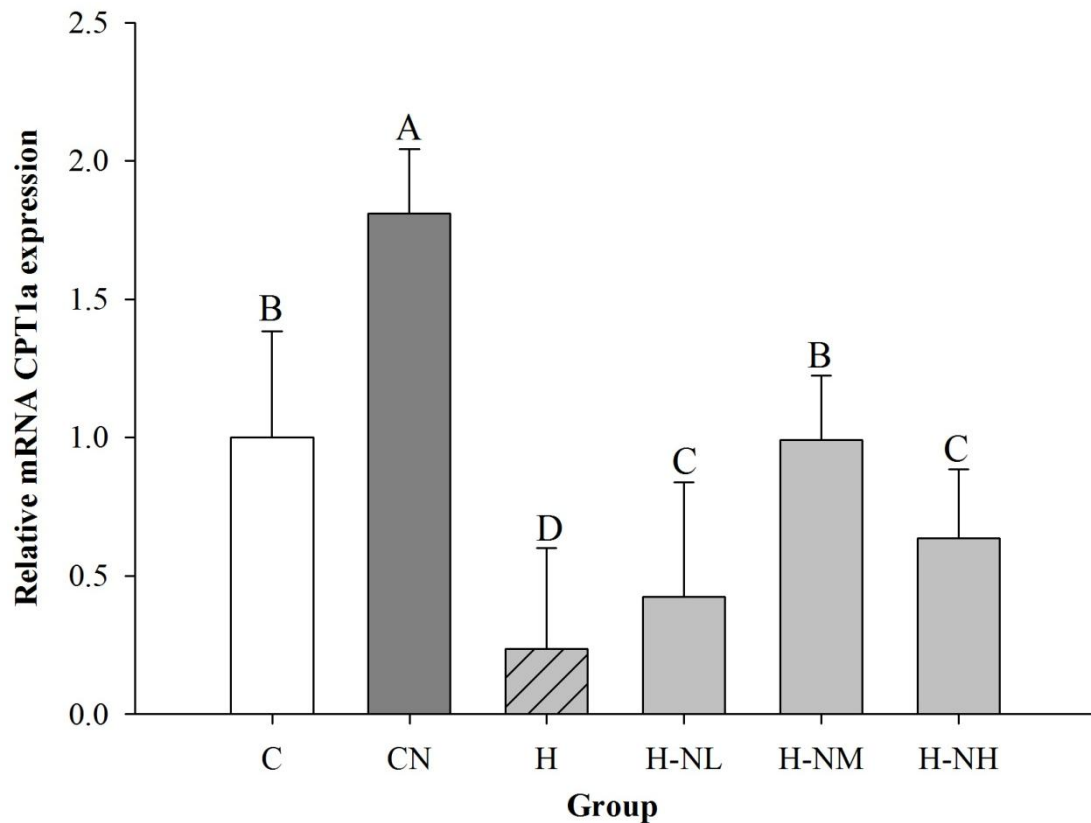
各組別小鼠犧牲後，取其肝臟抽取 RNA 反轉錄為 cDNA，再以同步定量聚合酶連鎖反應測量其目標基因 FAS mRNA 濃度，並使用 beta-actin mRNA 濃度作為內部對照，校正檢體之差異，校正後以相對表現量表示目標基因表現量。所有數值均重複兩次，並以 2% 洋菜瓊脂膠確認同步定量聚合酶連鎖反應產物為專一性產物。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖二十二、肝臟中過氧化物酶體增殖物激活受體 α (PPAR α) mRNA 相對表現量

Fig. 22 Relative mRNA expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in liver.

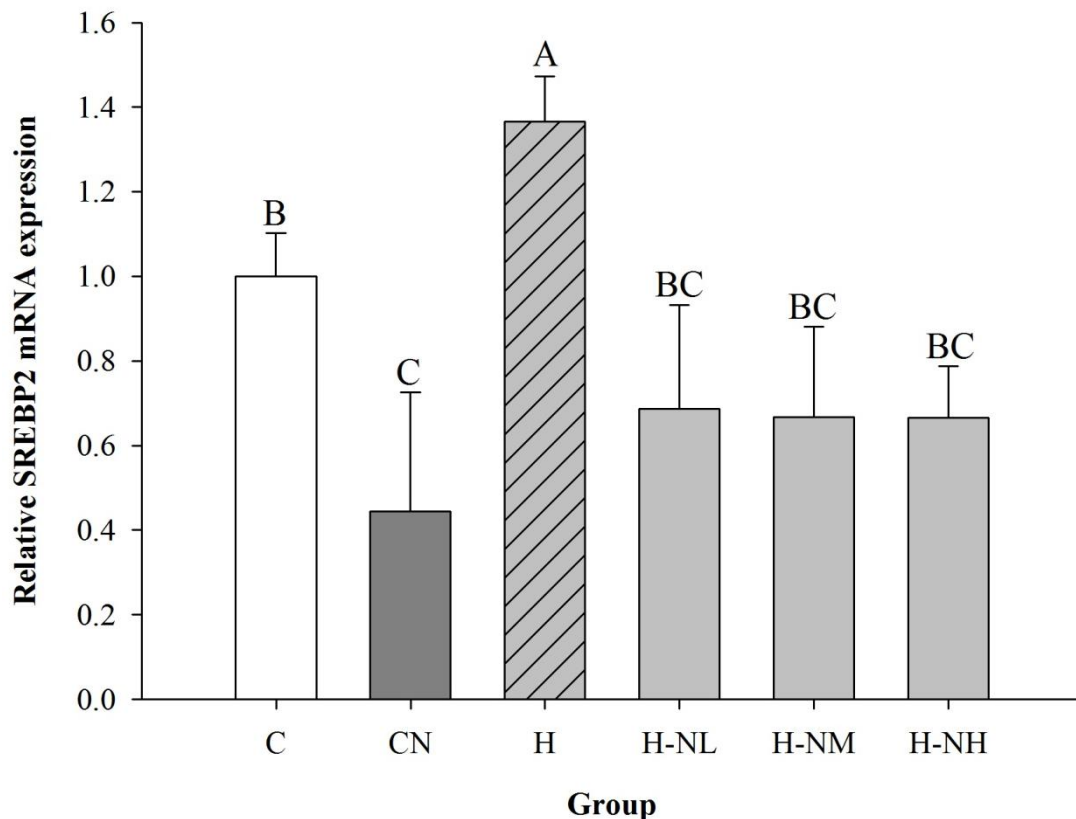
各組別小鼠犧牲後，取其肝臟抽取 RNA 反轉錄為 cDNA，再以同步定量聚合酶連鎖反應測量其目標基因 PPAR α mRNA 濃度，並使用 beta-actin mRNA 濃度作為內部對照，校正檢體之差異，校正後以相對表現量表示目標基因表現量。所有數值均重複兩次，並以 2% 洋菜瓊脂膠確認同步定量聚合酶連鎖反應產物為專一性產物。數據以平均值 \pm 標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1) 正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖二十三、肝臟中肉鹼棕櫚酰轉移酶 1 a (CPT1a) mRNA 相對表現量

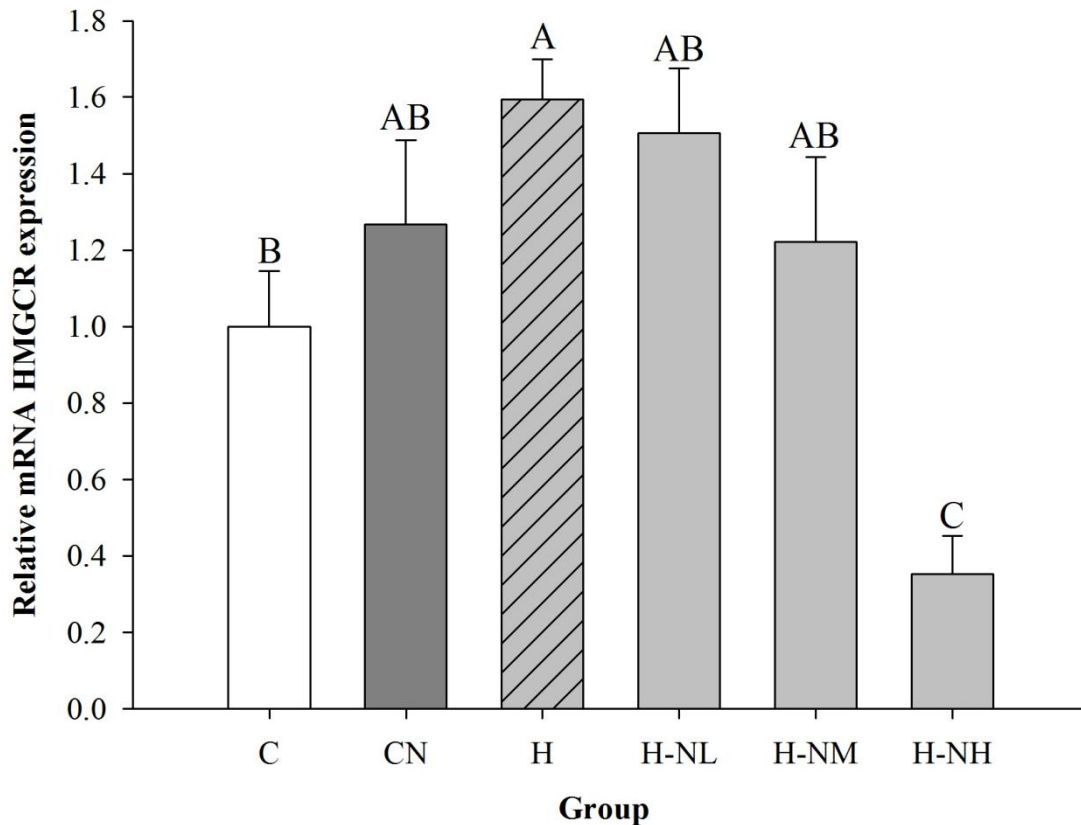
Fig. 23 Relative mRNA expression of carnitine palmitoyl transferase 1 a in liver.

各組別小鼠犧牲後，取其肝臟抽取 RNA 反轉錄為 cDNA，再以同步定量聚合酶連鎖反應測量其目標基因 CPT1a mRNA 濃度，並使用 beta-actin mRNA 濃度作為內部對照，校正檢體之差異，校正後以相對表現量表示目標基因表現量。所有數值均重複兩次，並以 2% 洋菜瓊脂膠確認同步定量聚合酶連鎖反應產物為專一性產物。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組 (CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組 (H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組 (H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組 (H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組 (H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖二十四、肝臟中固醇調節元件結合蛋白 2 (SREBP2) mRNA 相對表現量
 Fig. 24 Relative mRNA expression of sterol regulatory element-binding protein 2 in liver.

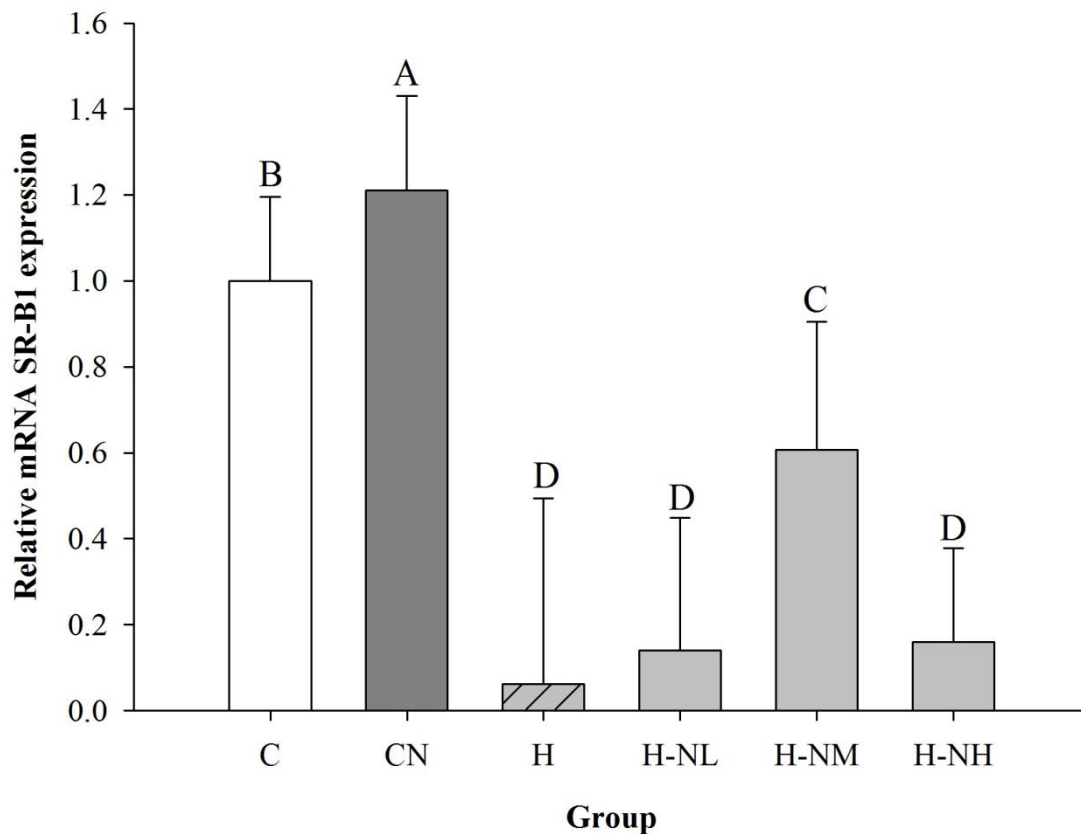
各組別小鼠犧牲後，取其肝臟抽取 RNA 反轉錄為 cDNA，再以同步定量聚合酶連鎖反應測量其目標基因 SREBP2 mRNA 濃度，並使用 beta-actin mRNA 濃度作為內部對照，校正檢體之差異，校正後以相對表現量表示目標基因表現量。所有數值均重複兩次，並以 2% 洋菜瓊脂膠確認同步定量聚合酶連鎖反應產物為專一性產物。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組 (CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組 (H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組 (H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組 (H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組 (H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖二十五、肝臟中 3-羥基-3-甲基-戊二酰輔酶 A 還原酶(HMGCR) mRNA 相對表現量

Fig. 25 Relative mRNA expression of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase in liver.

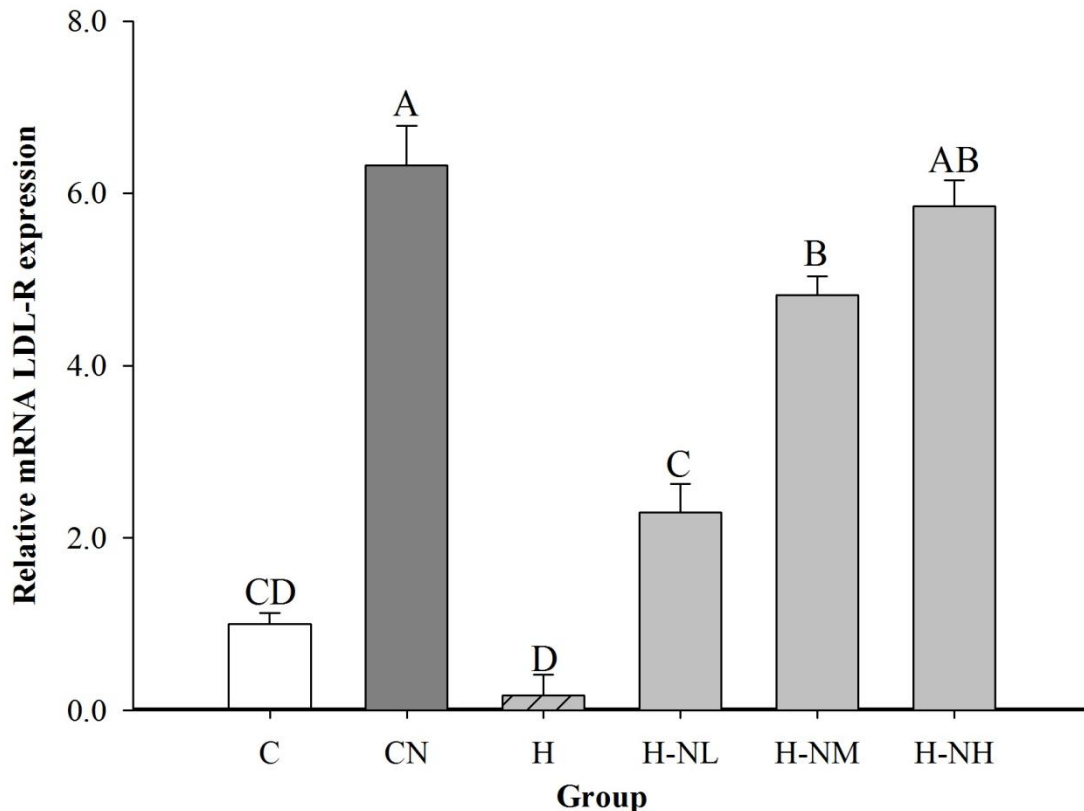
各組別小鼠犧牲後，取其肝臟抽取 RNA 反轉錄為 cDNA，再以同步定量聚合酶連鎖反應測量其目標基因 HMGCR mRNA 濃度，並使用 beta-actin mRNA 濃度作為內部對照，校正檢體之差異，校正後以相對表現量表示目標基因表現量。所有數值均重複兩次，並以 2% 洋菜瓊脂膠確認同步定量聚合酶連鎖反應產物為專一性產物。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖二十六、肝臟中清道夫受體 B1(SR-B1) mRNA 相對表現量

Fig. 26 Relative mRNA expression of scavenger receptor class B member 1 in liver.

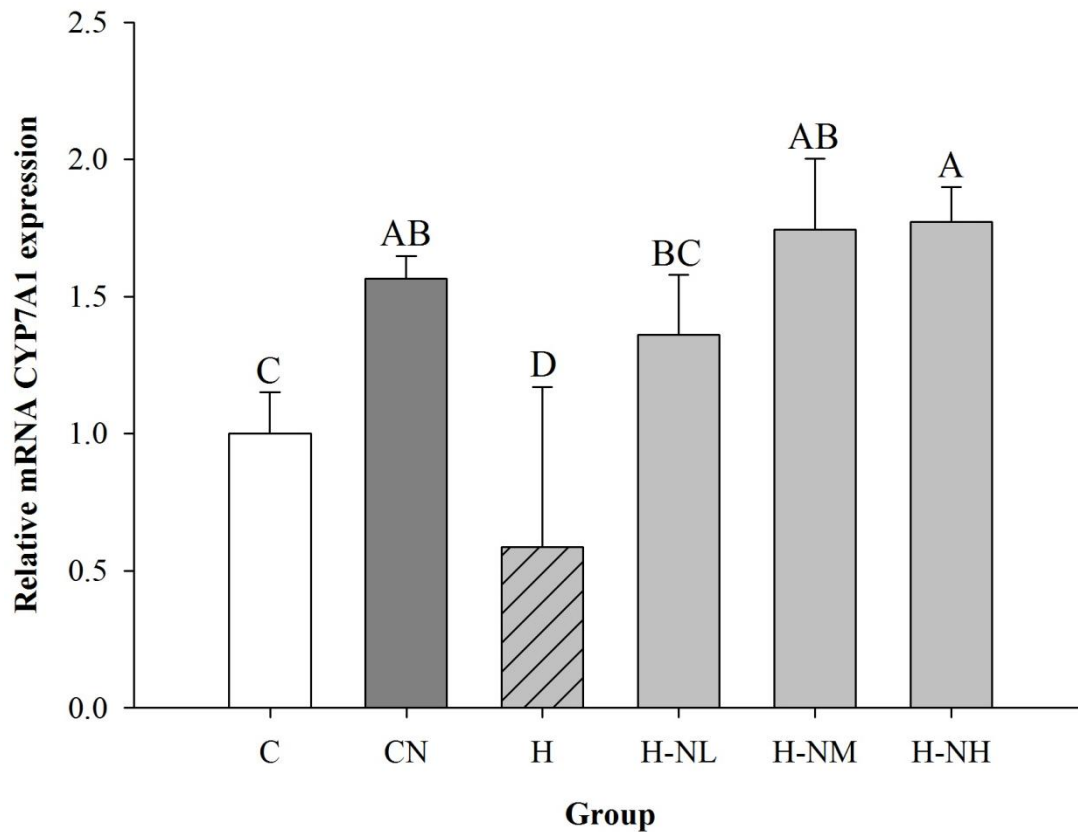
各組別小鼠犧牲後，取其肝臟抽取 RNA 反轉錄為 cDNA，再以同步定量聚合酶連鎖反應測量其目標基因 SR-B1 mRNA 濃度，並使用 beta-actin mRNA 濃度作為內部對照，校正檢體之差異，校正後以相對表現量表示目標基因表現量。所有數值均重複兩次，並以 2% 洋菜瓊脂膠確認同步定量聚合酶連鎖反應產物為專一性產物。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組 (CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組 (H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組 (H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組 (H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組 (H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖二十七、肝臟中低密度脂蛋白受體(LDL-R) mRNA 相對表現量

Fig. 27 Relative mRNA expression of low-density lipoprotein receptor in liver.

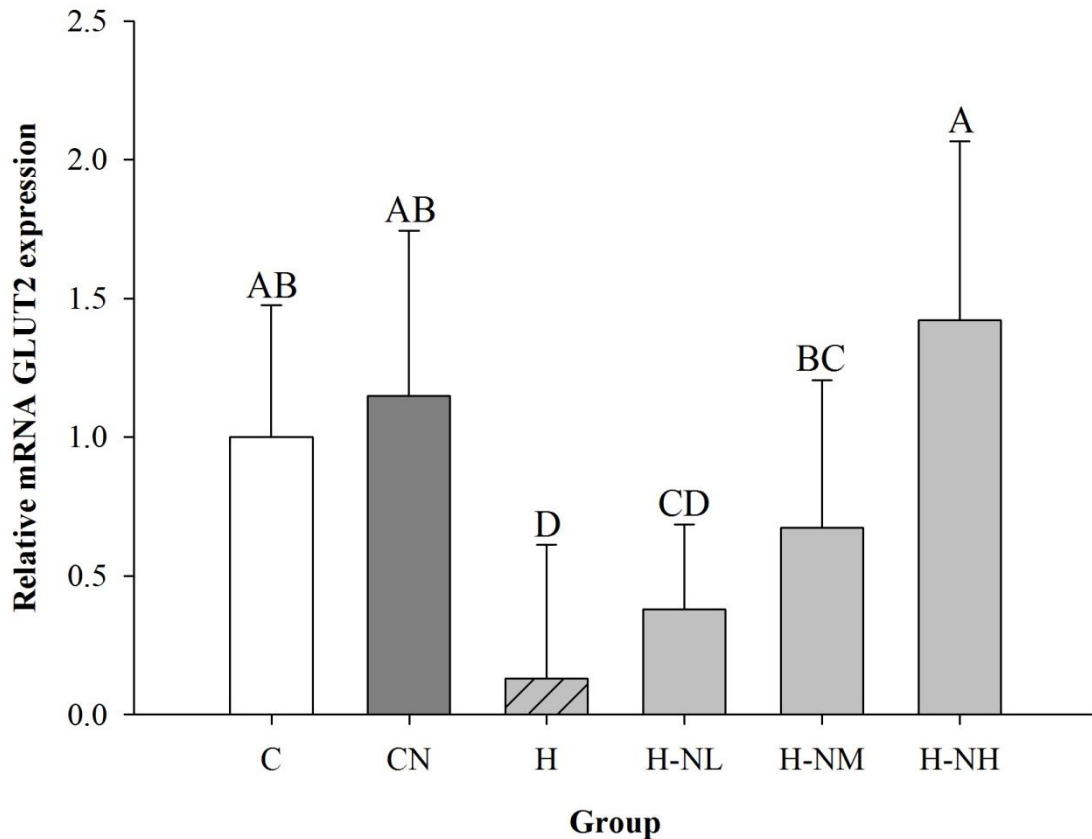
各組別小鼠犧牲後，取其肝臟抽取 RNA 反轉錄為 cDNA，再以同步定量聚合酶連鎖反應測量其目標基因 LDL-R mRNA 濃度，並使用 beta-actin mRNA 濃度作為內部對照，校正檢體之差異，校正後以相對表現量表示目標基因表現量。所有數值均重複兩次，並以 2% 洋菜瓊脂膠確認同步定量聚合酶連鎖反應產物為專一性產物。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖二十八、肝臟中膽固醇 7 α -羥化酶(CYP7A1) mRNA 相對表現量

Fig. 28 Relative mRNA expression of cholesterol 7 alpha-hydroxylase in liver.

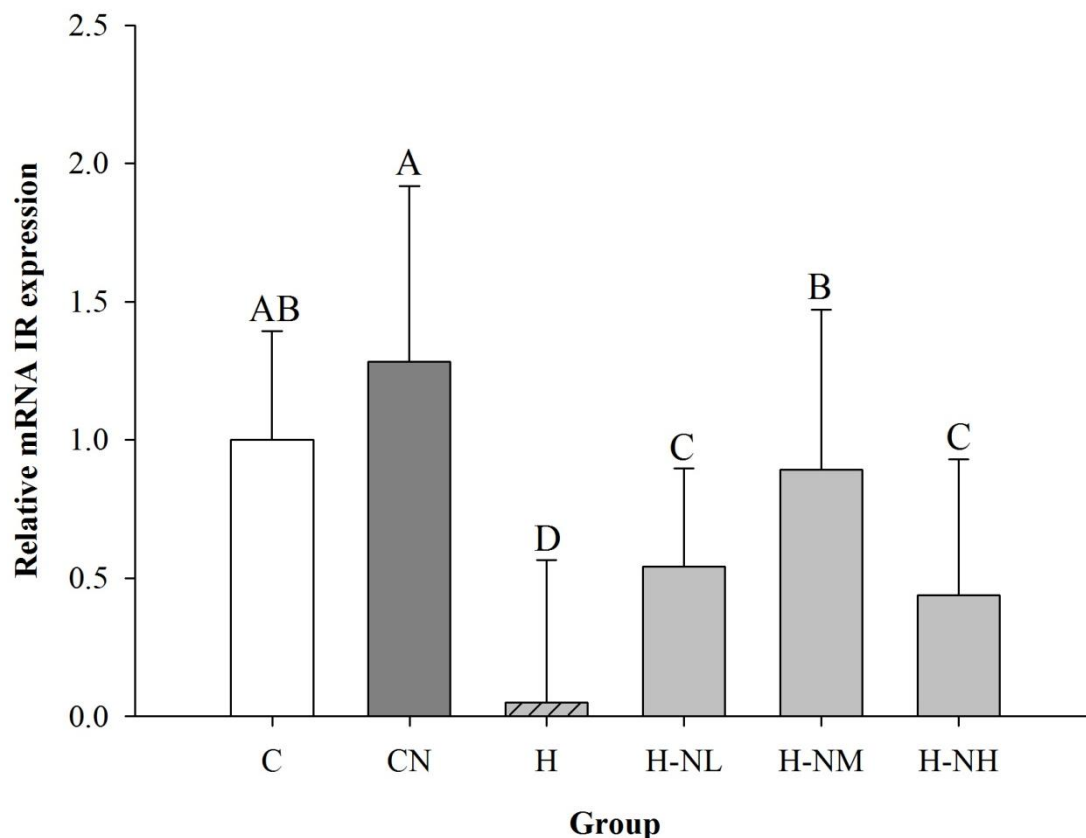
各組別小鼠犧牲後，取其肝臟抽取 RNA 反轉錄為 cDNA，再以同步定量聚合酶連鎖反應測量其目標基因 CYP7A1 mRNA 濃度，並使用 beta-actin mRNA 濃度作為內部對照，校正檢體之差異，校正後以相對表現量表示目標基因表現量。所有數值均重複兩次，並以 2% 洋菜瓊脂膠確認同步定量聚合酶連鎖反應產物為專一性產物。數據以平均值 \pm 標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1) 正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖二十九、肝臟中葡萄糖轉運蛋白 2 (GLUT2) mRNA 相對表現量

Fig. 29 Relative mRNA expression of glucose transporter 2 in liver.

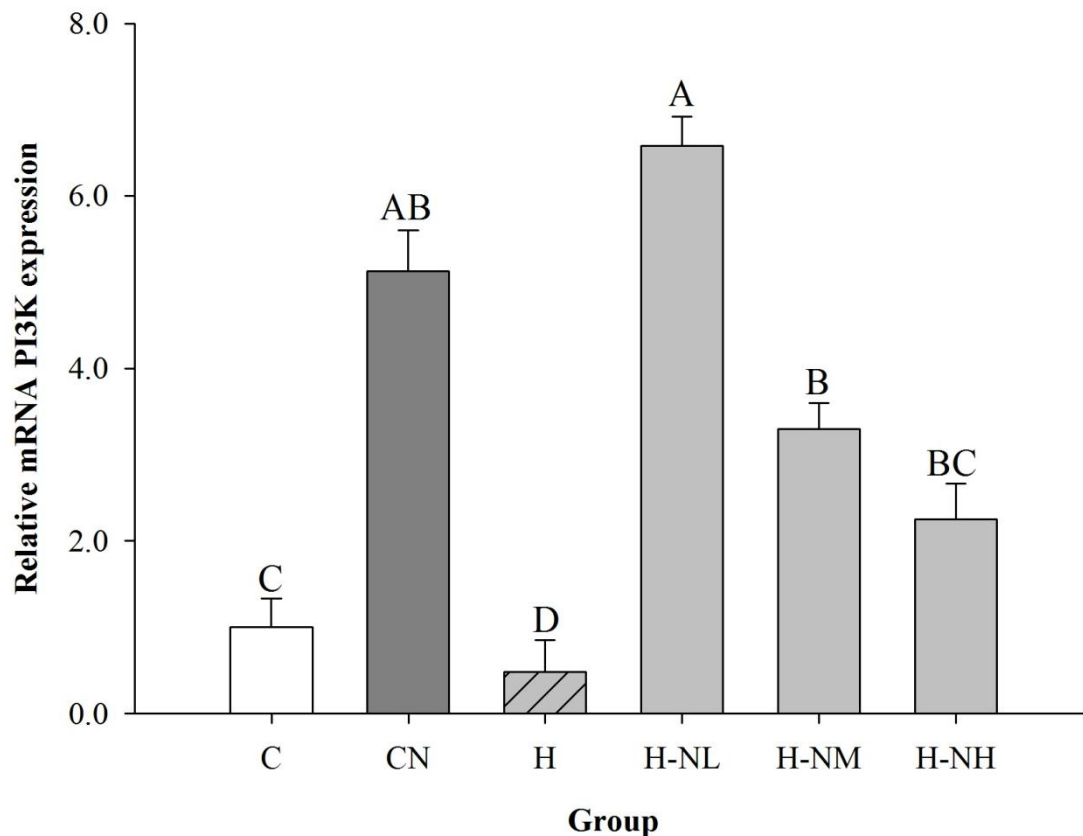
各組別小鼠犧牲後，取其肝臟抽取 RNA 反轉錄為 cDNA，再以同步定量聚合酶連鎖反應測量其目標基因 GLUT2 mRNA 濃度，並使用 beta-actin mRNA 濃度作為內部對照，校正檢體之差異，校正後以相對表現量表示目標基因表現量。所有數值均重複兩次，並以 2% 洋菜瓊脂膠確認同步定量聚合酶連鎖反應產物為專一性產物。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組 (CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組 (H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組 (H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組 (H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組 (H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖三十、肝臟中胰島素受體(IR) mRNA 相對表現量

Fig. 30 Relative mRNA expression of insulin receptor in liver.

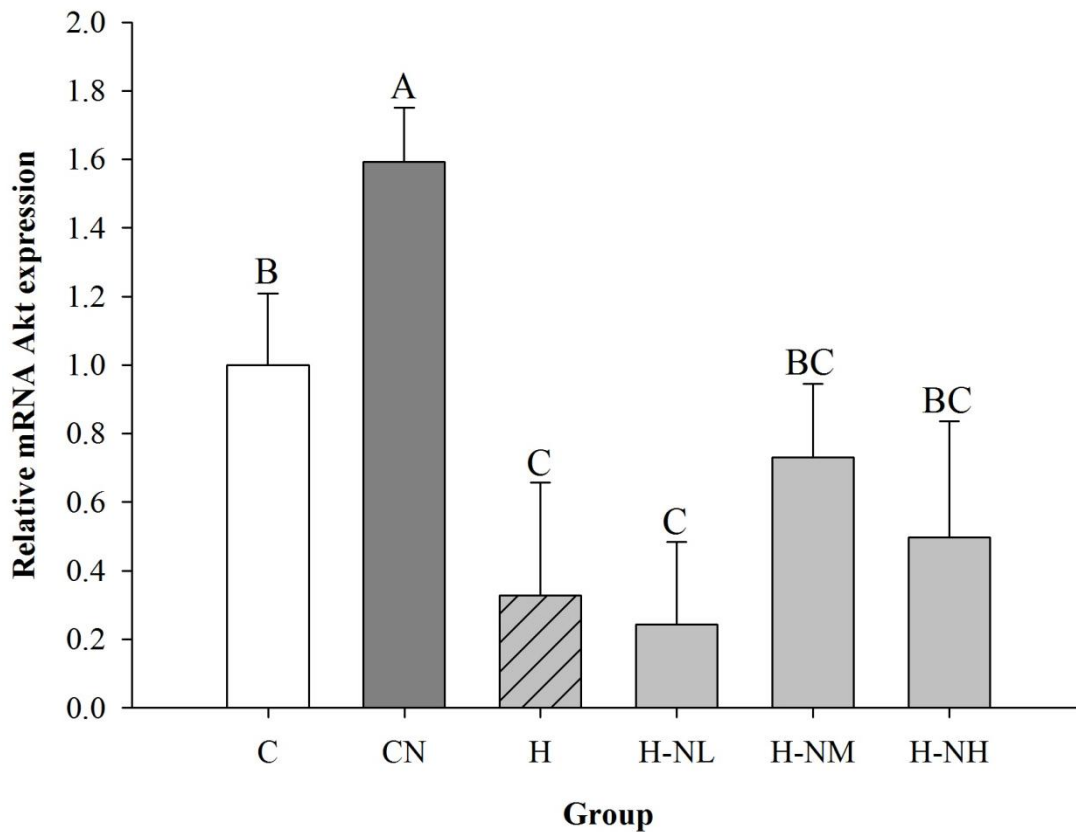
各組別小鼠犧牲後，取其肝臟抽取 RNA 反轉錄為 cDNA，再以同步定量聚合酶連鎖反應測量其目標基因 IR mRNA 濃度，並使用 beta-actin mRNA 濃度作為內部對照，校正檢體之差異，校正後以相對表現量表示目標基因表現量。所有數值均重複兩次，並以 2% 洋菜瓊脂膠確認同步定量聚合酶連鎖反應產物為專一性產物。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組 (CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組 (H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組 (H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組 (H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組 (H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖三十一、肝臟中磷酸肌-3-激酶(PI3K) mRNA 相對表現量

Fig. 31 Relative mRNA expression of phosphatidylinositide 3-kinases in liver.

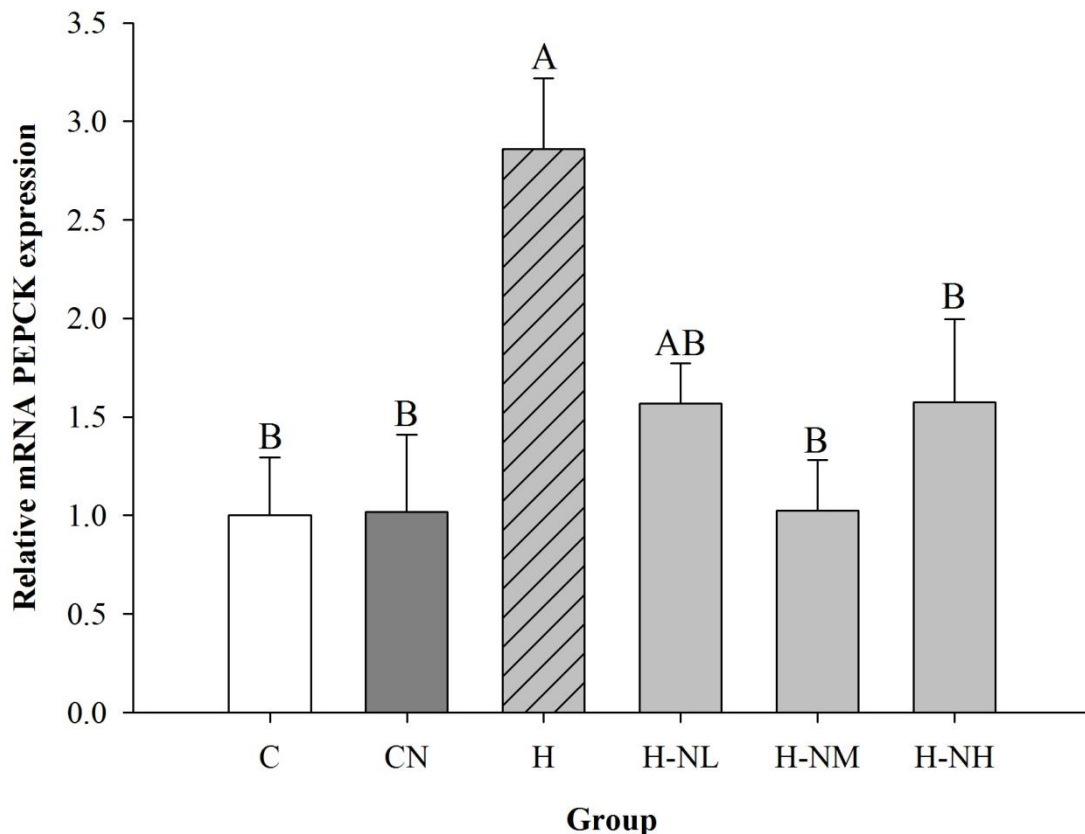
各組別小鼠犧牲後，取其肝臟抽取 RNA 反轉錄為 cDNA，再以同步定量聚合酶連鎖反應測量其目標基因 PI3K mRNA 濃度，並使用 beta-actin mRNA 濃度作為內部對照，校正檢體之差異，校正後以相對表現量表示目標基因表現量。所有數值均重複兩次，並以 2% 洋菜瓊脂膠確認同步定量聚合酶連鎖反應產物為專一性產物。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組 (CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組 (H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組 (H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組 (H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組 (H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖三十二、肝臟中蛋白激酶 B (Akt) mRNA 相對表現量

Fig. 32 Relative mRNA expression of protein kinase B in liver.

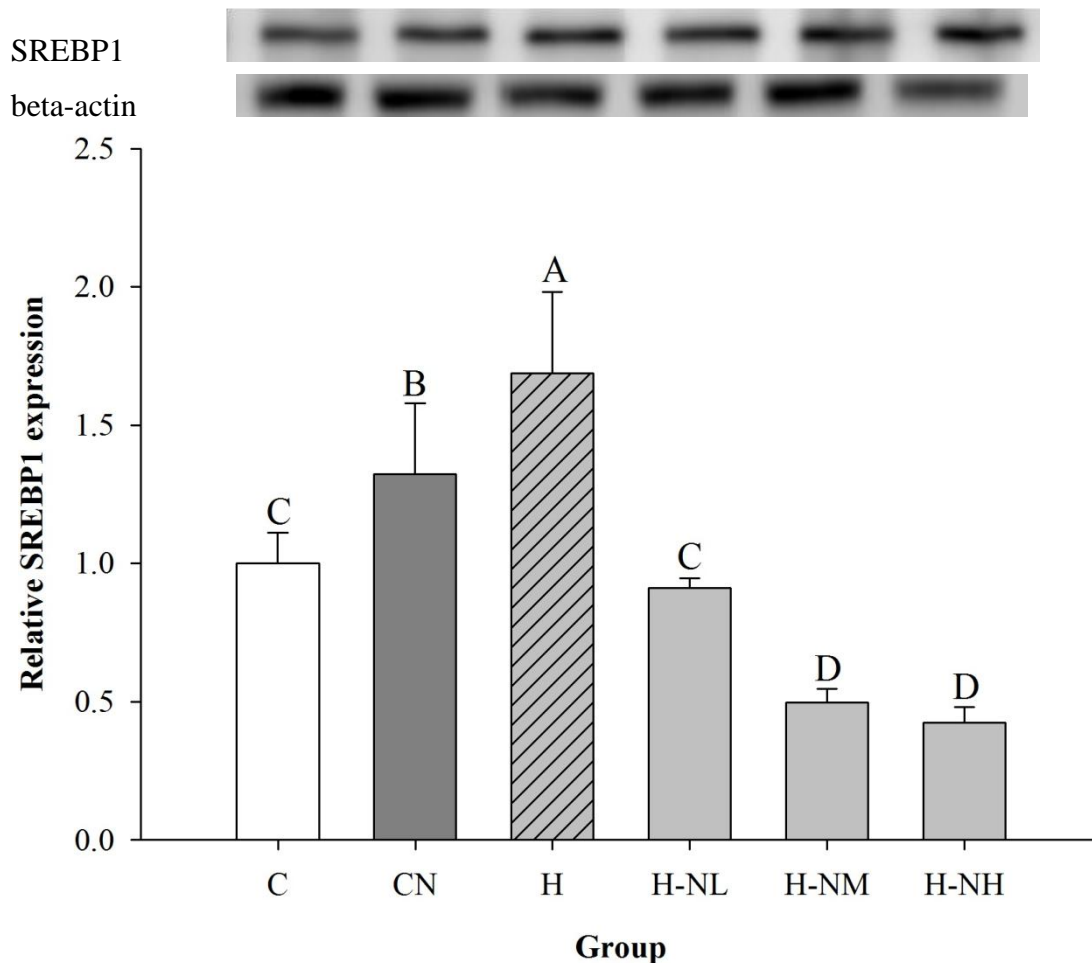
各組別小鼠犧牲後，取其肝臟抽取 RNA 反轉錄為 cDNA，再以同步定量聚合酶連鎖反應測量其目標基因 Akt mRNA 濃度，並使用 beta-actin mRNA 濃度作為內部對照，校正檢體之差異，校正後以相對表現量表示目標基因表現量。所有數值均重複兩次，並以 2% 洋菜瓊脂膠確認同步定量聚合酶連鎖反應產物為專一性產物。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組 (CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組 (H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組 (H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組 (H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組 (H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖三十三、肝臟中磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK) mRNA 相對表現量

Fig. 33 Relative mRNA expression of phosphoenolpyruvate carboxykinase in liver.

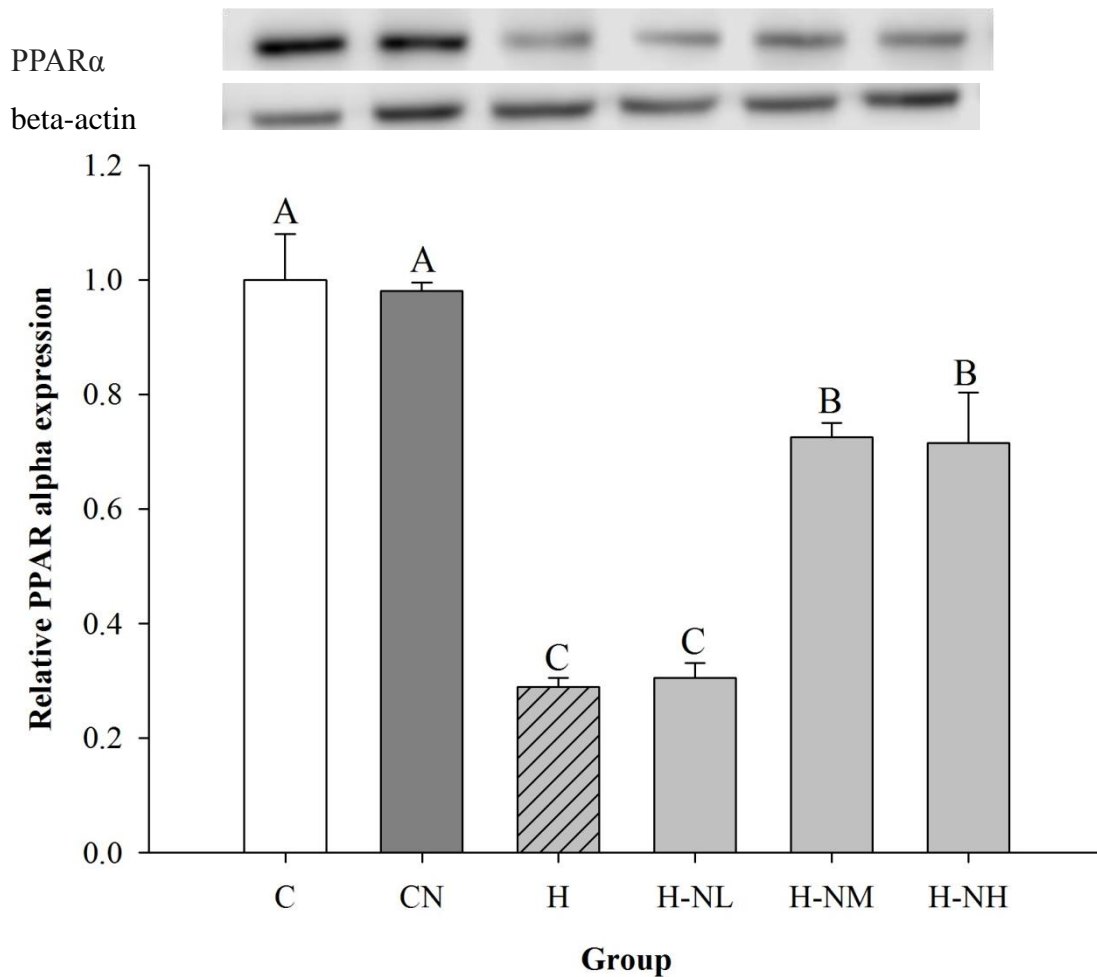
各組別小鼠犧牲後，取其肝臟抽取 RNA 反轉錄為 cDNA，再以同步定量聚合酶連鎖反應測量其目標基因 PEPCK mRNA 濃度，並使用 beta-actin mRNA 濃度作為內部對照，校正檢體之差異，校正後以相對表現量表示目標基因表現量。所有數值均重複兩次，並以 2% 洋菜瓊脂膠確認同步定量聚合酶連鎖反應產物為專一性產物。數據以平均值±標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1) 正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖三十四、肝臟中固醇調節元件結合蛋白 1 (SREBP1) 蛋白質相對含量

Fig. 34 Relative protein content of sterol regulatory element-binding protein 1 in liver.

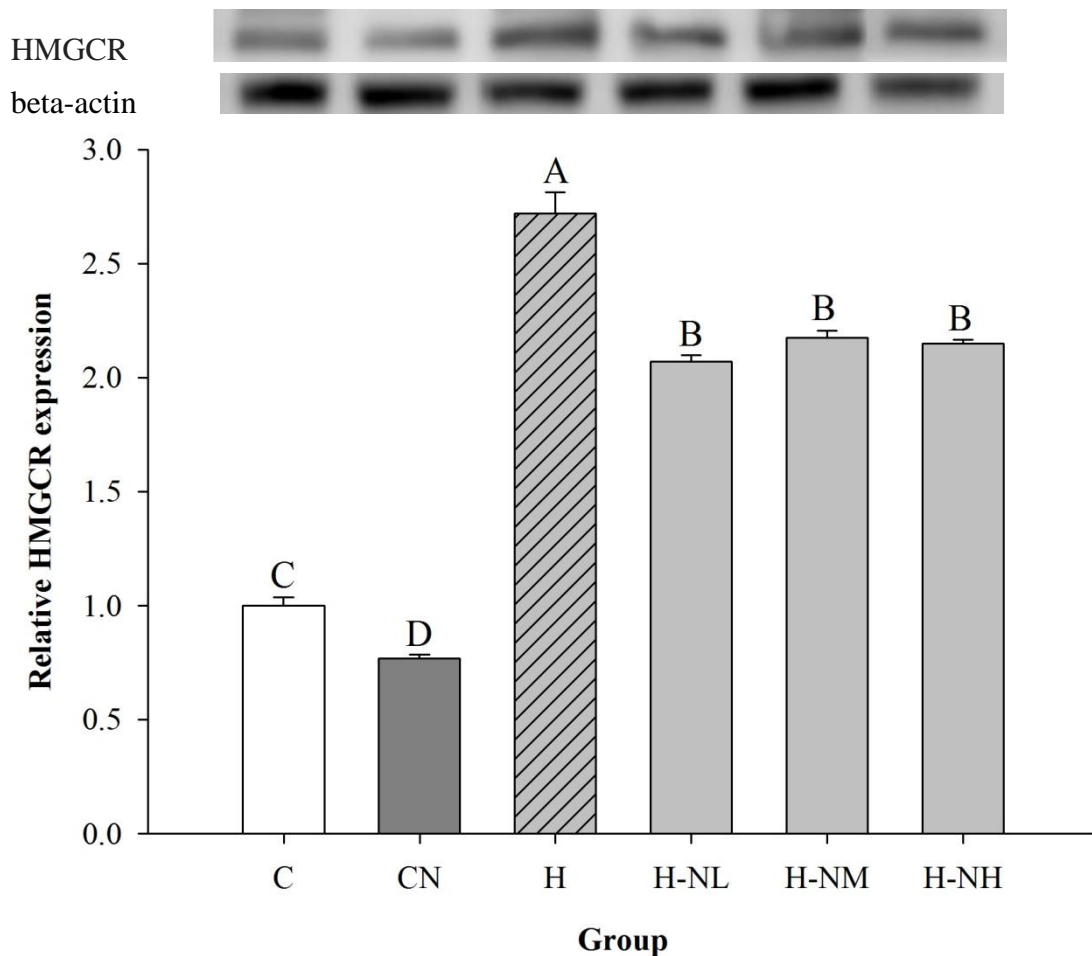
蛋白質抽取定量後，取 20 μ g 組織蛋白質進行西方轉漬，並分析 SREBP1 蛋白質相對表現量，並以 beta-actin 蛋白質表現量作為內部對照。各組之目標蛋白質於校正後，以相對表現量表示，所有數值取趨勢相同之兩重複進行統計分析。數據以平均值 \pm 標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組 (CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組 (H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組 (H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組 (H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組 (H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖三十五、肝臟中過氧化物酶體增殖物激活受體 α (PPAR α)蛋白質相對含量

Fig. 35 Relative protein content of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in liver.

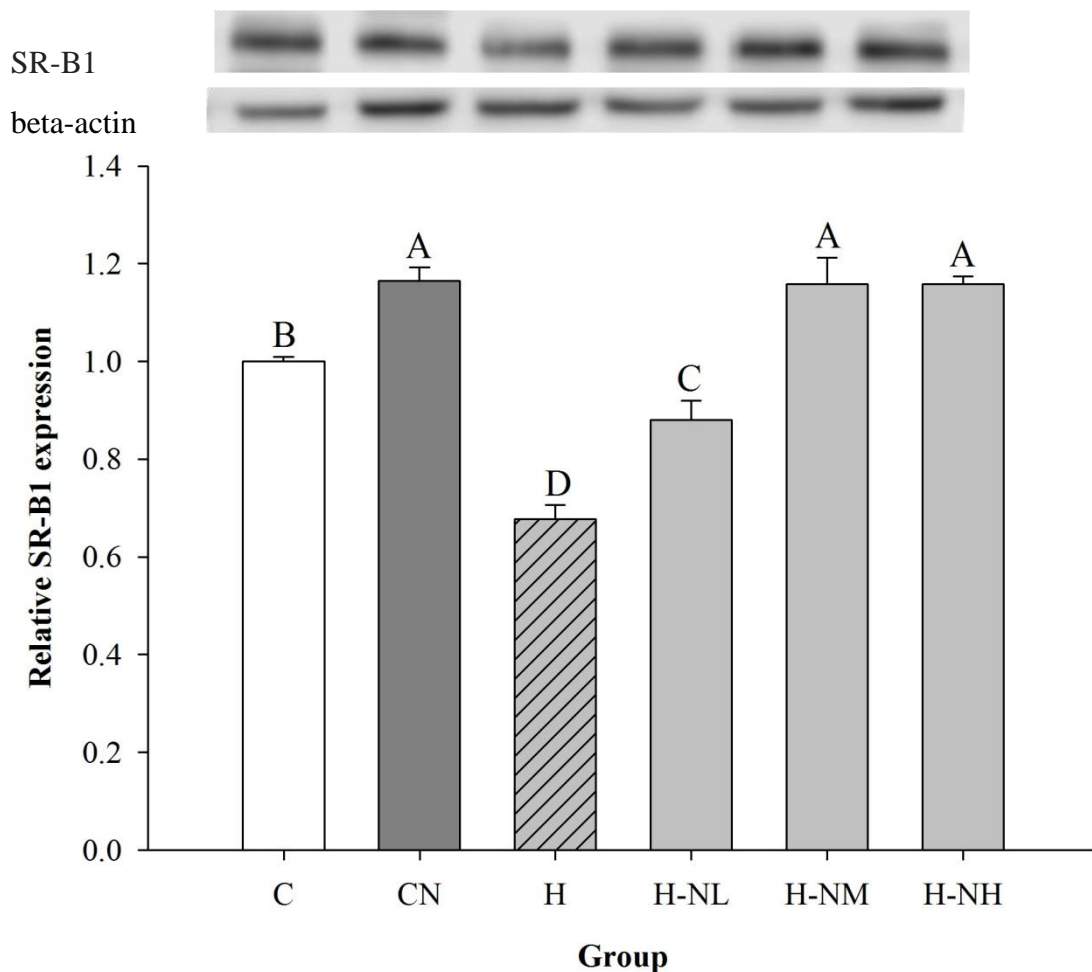
蛋白質抽取定量後，取 20 μ g 組織蛋白質進行西方轉漬，並分析 PPAR α 蛋白質相對表現量，並以 beta-actin 蛋白質表現量作為內部對照。各組之目標蛋白質於校正後，以相對表現量表示，所有數值取趨勢相同之兩重複進行統計分析。數據以平均值 \pm 標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖三十六、肝臟中 3-羥基-3-甲基-戊二酰輔酶 A 還原酶(HMGCR)蛋白質相對含量

Fig. 36 Relative protein content of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase in liver.

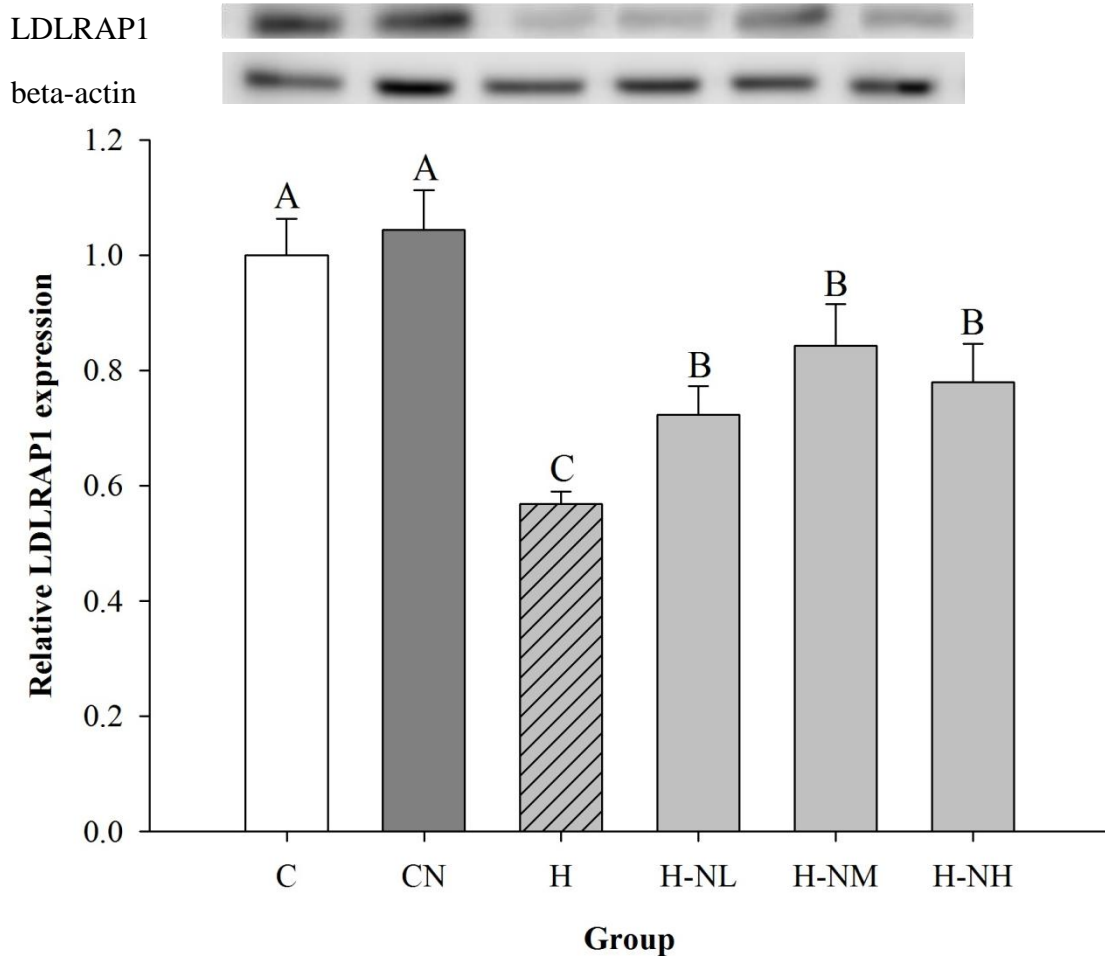
蛋白質抽取定量後，取 20 μ g 組織蛋白質進行西方轉漬，並分析 PPAR α 蛋白質相對表現量，並以 beta-actin 蛋白質表現量作為內部對照。各組之目標蛋白質於校正後，以相對表現量表示，所有數值取趨勢相同之兩重複進行統計分析。數據以平均值 \pm 標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖三十七、肝臟中清道夫受體 B1(SR-B1)蛋白質相對含量

Fig. 37 Relative protein content of scavenger receptor class B member 1 in liver.

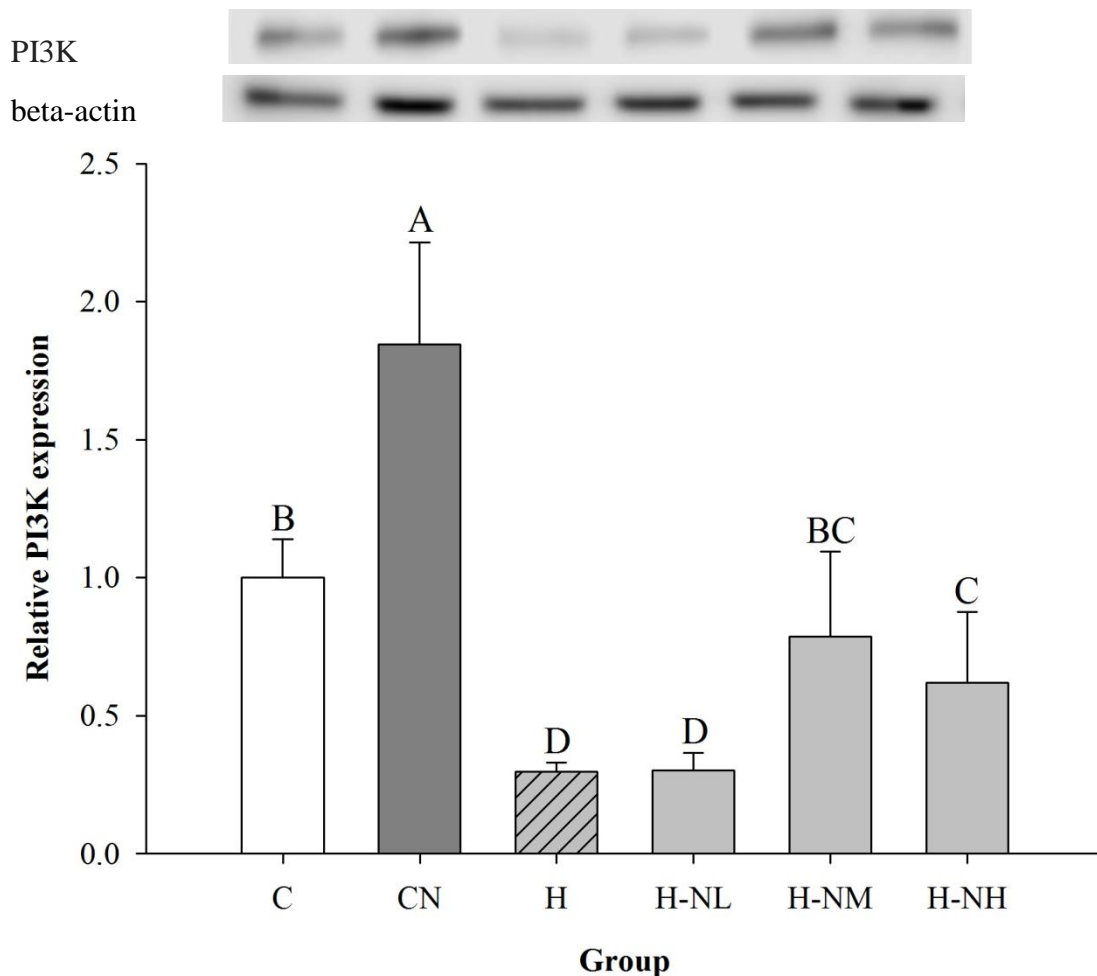
蛋白質抽取定量後，取 20 μ g 組織蛋白質進行西方轉漬，並分析 SR-B1 蛋白質相對表現量，並以 beta-actin 蛋白質表現量作為內部對照。各組之目標蛋白質於校正後，以相對表現量表示，所有數值取趨勢相同之兩重複進行統計分析。數據以平均值 \pm 標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖三十八、肝臟中低密度脂蛋白受體銜接蛋白 1 (LDLRAP1) 蛋白質相對含量

Fig. 38 Relative protein content of low-density lipoprotein receptor adapter protein 1 in liver.

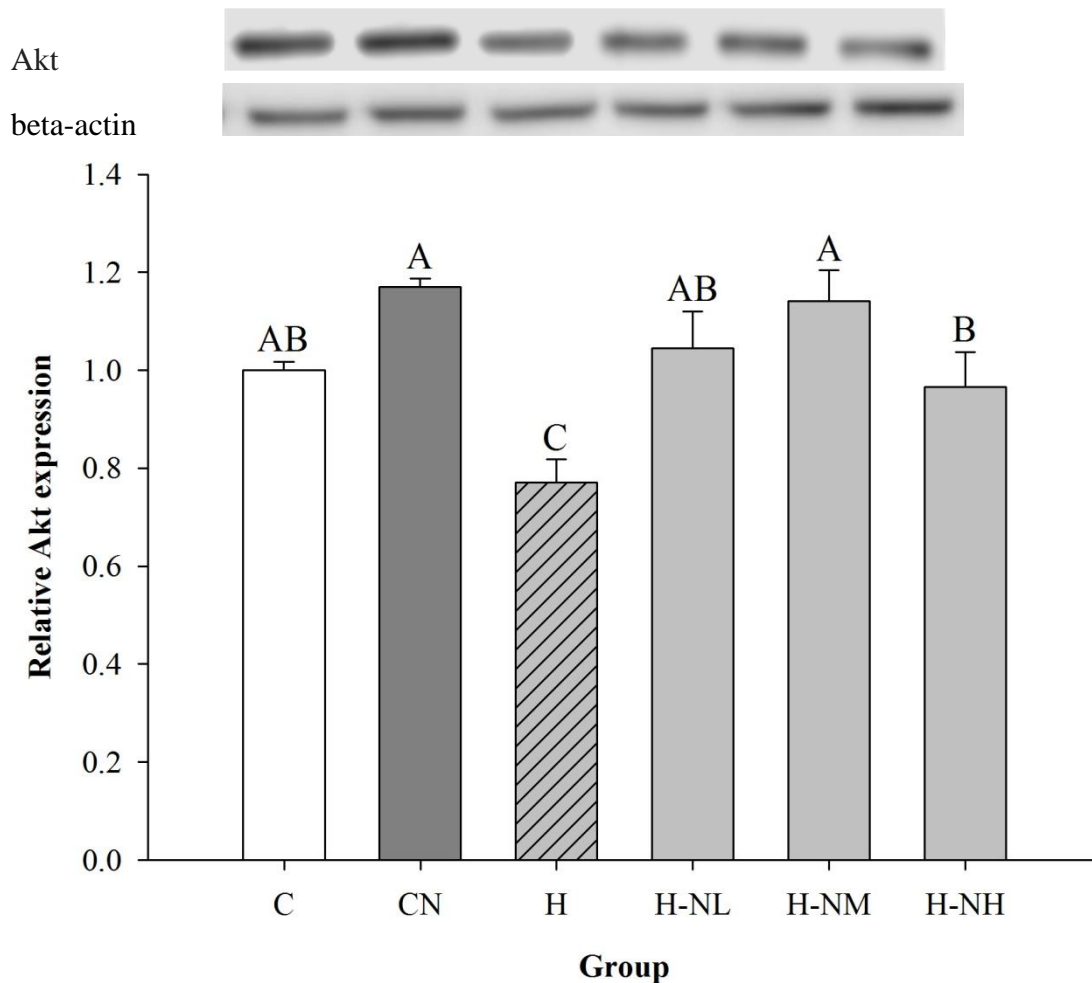
蛋白質抽取定量後，取 20 μ g 組織蛋白質進行西方轉漬，並分析 LDLRAP1 蛋白質相對表現量，並以 beta-actin 蛋白質表現量作為內部對照。各組之目標蛋白質於校正後，以相對表現量表示，所有數值取趨勢相同之兩重複進行統計分析。數據以平均值 \pm 標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異 ($p < 0.05$)。(1) 正常控制組 (C, $n=6$)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組 (CN, $n=6$)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組 (H, $n=6$)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組 (H-NL, $n=6$)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組 (H-NM, $n=6$)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組 (H-NH, $n=6$)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖三十九、肝臟中磷酸肌-3-激酶(PI3K)蛋白質相對含量

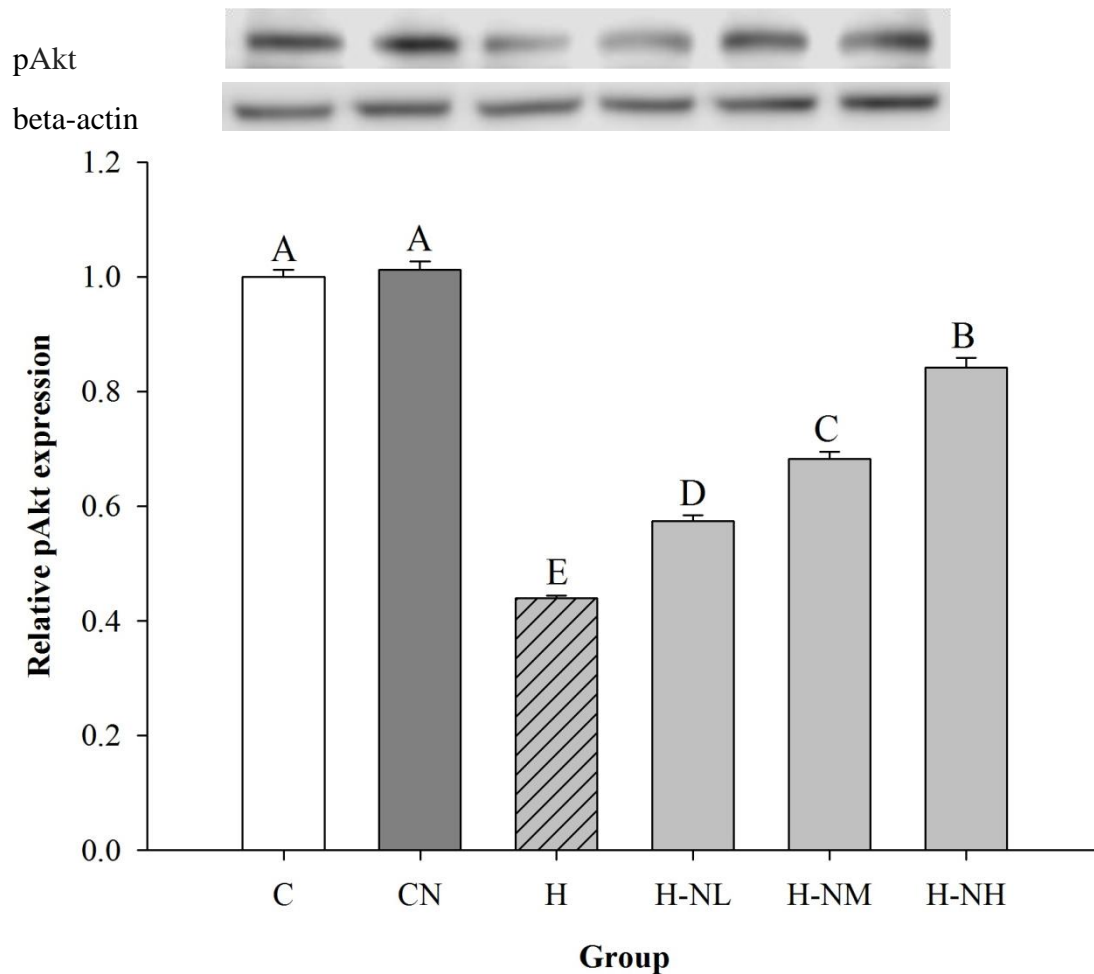
Fig. 39 Relative protein content of phosphatidylinositide 3-kinases in liver.

蛋白質抽取定量後，取 20 μ g 組織蛋白質進行西方轉漬，並分析 PI3K 蛋白質相對表現量，並以 beta-actin 蛋白質表現量作為內部對照。各組之目標蛋白質於校正後，以相對表現量表示，所有數值取趨勢相同之兩重複進行統計分析。數據以平均值 \pm 標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



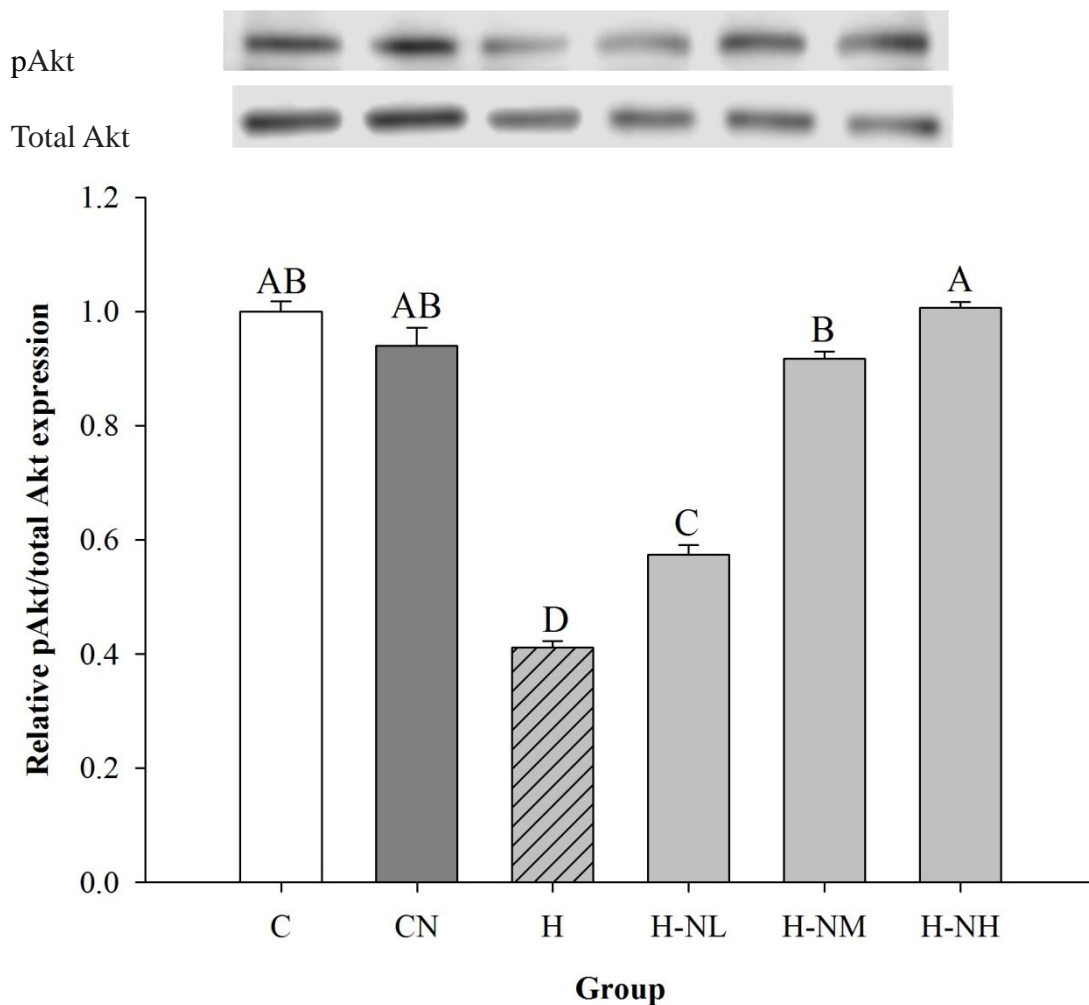
圖四十、肝臟中蛋白激酶 B (Akt) 蛋白質相對含量
 Fig. 40 Relative protein content of protein kinase B in liver.

蛋白質抽取定量後，取 20 μ g 組織蛋白質進行西方轉漬，並分析 Akt 蛋白質相對表現量，並以 beta-actin 蛋白質表現量作為內部對照。各組之目標蛋白質於校正後，以相對表現量表示，所有數值取趨勢相同之兩重複進行統計分析。數據以平均值 \pm 標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖四十一、肝臟中磷酸化蛋白激酶 B (pAkt) 蛋白質相對含量
 Fig. 41 Relative protein content of phosphorylated protein kinase B in liver.

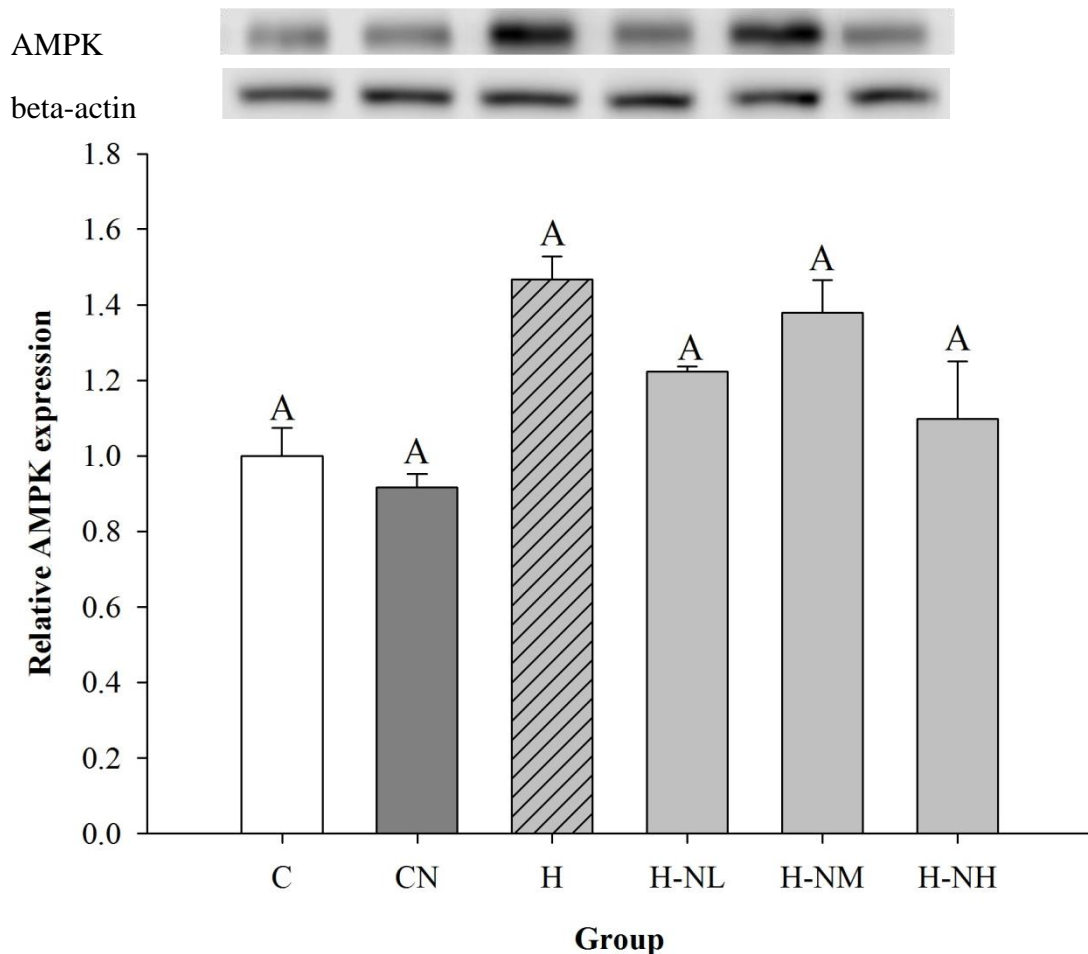
蛋白質抽取定量後，取 20 μ g 組織蛋白質進行西方轉漬，並分析 pAkt 蛋白質相對表現量，並以 beta-actin 蛋白質表現量作為內部對照。各組之目標蛋白質於校正後，以相對表現量表示，所有數值取趨勢相同之兩重複進行統計分析。數據以平均值 \pm 標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1) 正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2) 正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3) 高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4) 低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5) 中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6) 高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖四十二、肝臟中磷酸化蛋白激酶 B (pAkt) 在整體蛋白激酶 B (total Akt) 中磷酸化之比例

Fig. 42 Ratio of phosphorylated Akt to relative phosphorylation in whole Akt in liver.

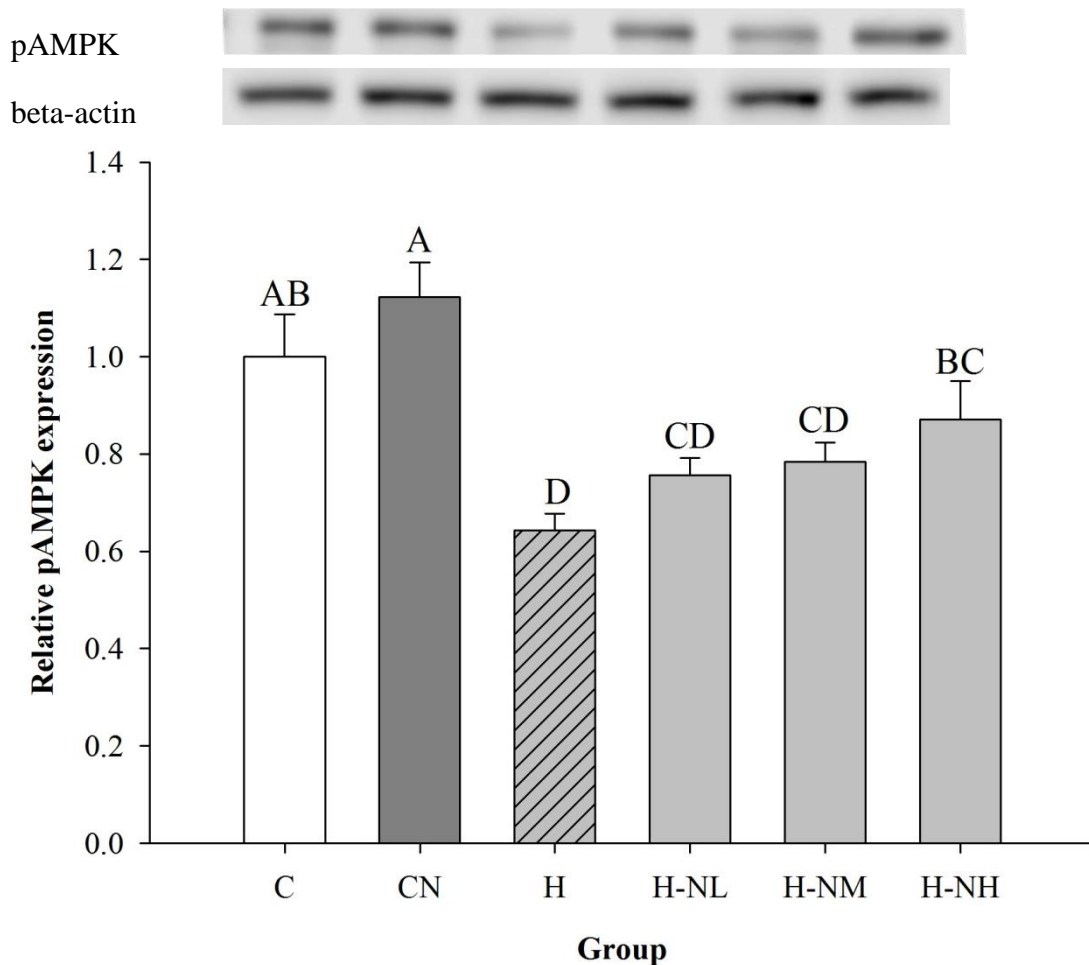
蛋白質抽取定量後，取 20 μ g 組織蛋白質進行西方轉漬，並分析 pAkt 與 Akt 蛋白質相對表現量，並以 beta-actin 蛋白質表現量作為內部對照。各組之目標蛋白質於校正後，以 pAkt/total Akt 之相對表現量表示，所有數值取趨勢相同之兩重複進行統計分析。數據以平均值 \pm 標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45% 高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖四十三、肝臟中磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMPK)蛋白質相對含量

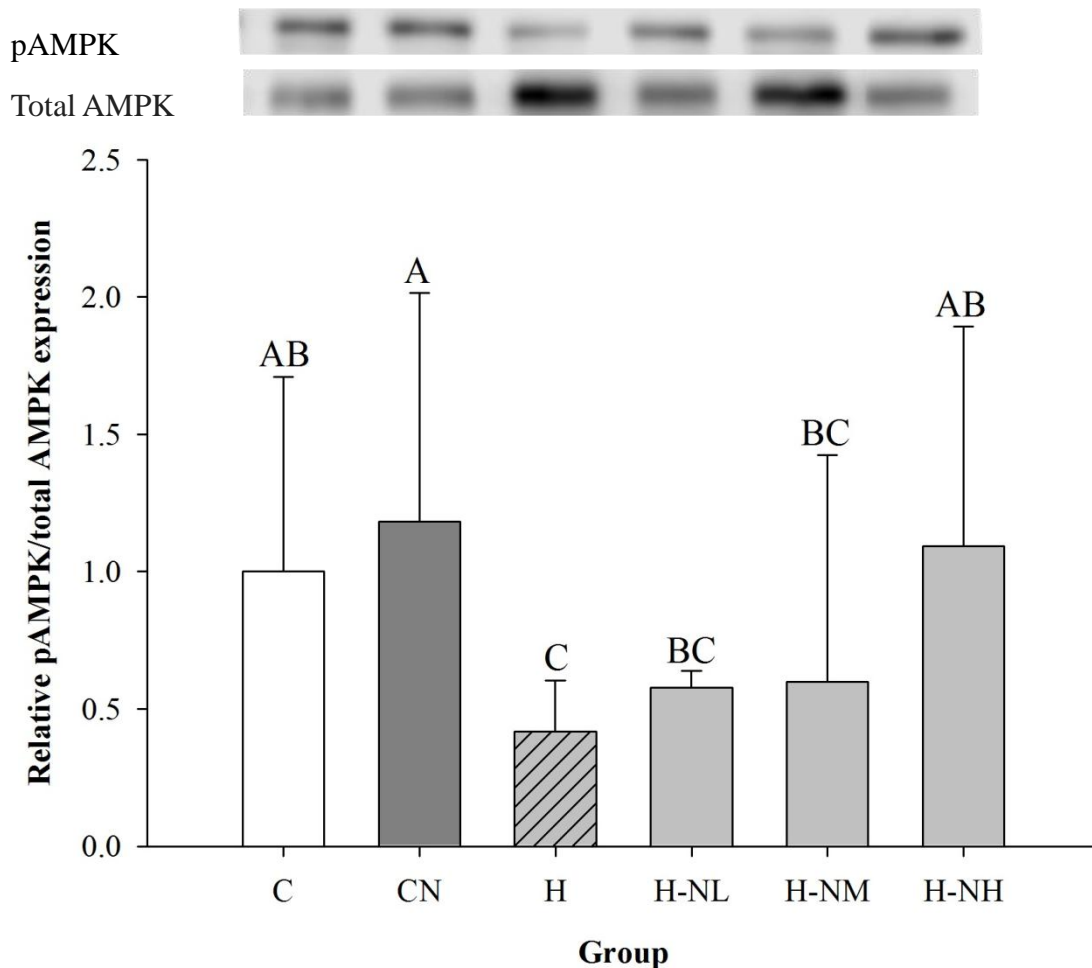
Fig. 43 Relative protein content of AMP-activated protein kinase in liver.

蛋白質抽取定量後，取 20 μ g 組織蛋白質進行西方轉漬，並分析 AMPK 蛋白質相對表現量，並以 beta-actin 蛋白質表現量作為內部對照。各組之目標蛋白質於校正後，以相對表現量表示，所有數值取趨勢相同之兩重複進行統計分析。數據以平均值 \pm 標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖四十四、肝臟中磷酸化磷酸腺苷激活蛋白激酶(pAMPK)蛋白質相對含量
 Fig. 45 Relative protein content of phosphorylated AMP-activated protein kinase in liver.

蛋白質抽取定量後，取 20 μ g 組織蛋白質進行西方轉漬，並分析 pAMPK 蛋白質相對表現量，並以 beta-actin 蛋白質表現量作為內部對照。各組之目標蛋白質於校正後，以相對表現量表示，所有數值取趨勢相同之兩重複進行統計分析。數據以平均值 \pm 標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。



圖四十五、肝臟中磷酸化磷酸腺苷激活蛋白激酶(pAMPK)在整體磷酸腺苷激活蛋白激酶(total AMPK)中磷酸化之比例

Fig. 46 Ratio of phosphorylated AMPK to relative phosphorylation in whole AMPK in liver.

蛋白質抽取定量後，取 20 μ g 組織蛋白質進行西方轉漬，並分析 pAMPK 與 AMPK 蛋白質相對表現量，並以 beta-actin 蛋白質表現量作為內部對照。各組之目標蛋白質於校正後，以 pAMPK/total AMPK 之相對表現量表示，所有數值取趨勢相同之兩重複進行統計分析。數據以平均值 \pm 標準差表示，並以 SAS 9.4 統計軟體進行 one-way ANOVA 及鄧肯新多變域分析檢定，所標示大寫字母不同則表示各組間具有顯著差異($p < 0.05$)。(1)正常控制組(C, n=6)，不經任何處理之組別；(2)正常果粉餵食組(CN, n=6)，不經任何處理但管餵 0.2g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(3)高脂誘導之對照組(H, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵滅菌蒸餾水 10mL/kg/BW；(4)低劑量諾麗果粉組(H-NL, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.1g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(5)中劑量諾麗果粉組(H-NM, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.25g/kg/BW 諾麗果粉之組別；(6)高劑量諾麗果粉組(H-NH, n=6)，以 45%高脂飼料誘導，並管餵 0.5g/kg/BW 諾麗果粉之組別。

第六章、討論

本研究為模擬現代人飲食習慣，利用以脂質提供 45% 熱量之高脂飼料誘導小鼠產生肥胖現象，配合管餵低劑量諾麗果粉(0.1g/kg/BW)、中劑量諾麗果粉(0.25g/kg/BW)及高劑量諾麗果粉(0.5g/kg/BW)，並於另一正常飲食組搭配餵食諾麗果粉 0.2 g/kg/BW，經十四週的誘導餵食後犧牲，於其間每週測定小鼠體重、攝食、攝水量，並於研究前、中、後期進行空腹血糖測定及葡萄糖耐受性試驗。犧牲後記錄小鼠的總增重、肝臟重、脾臟重、腎臟重、腹部脂肪重、副睪脂肪重及腎周脂肪重，採集血液測定天門冬胺酸轉胺酶、丙胺酸轉胺酶、肌酸酐、尿酸、三酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇。犧牲後將一部份肝臟及腹部脂肪組織進行石蠟及冷凍包埋並切片，進行 H&E 染色觀察脂肪空泡及組織細胞型態，Oil-Red-O 染色觀察脂肪油滴堆積情況；另一部份肝臟及腹部脂肪組織進行均漿並測定 mRNA 基因表現量及蛋白質含量。

6-1 諾麗果粉對體重及攝食、攝水量之影響

表一為以 45% 高脂飲食誘導後，小鼠的體重、攝食攝水量及食物利用率。對照組最終體重明顯高出控制組 24.58%，而攝食量卻低於控制組 18.90%，雖然對照組每日攝食量低於控制組，但藉由附表九及附表十可得知，高脂飼料(D12451)之單位熱量(4.73kcal/g)，正常飼料之(1324 TPF)單位熱量(3.154kcal/g)，而對照組與控制組的每日攝食量分別為 2.96 ± 0.81 及 3.65 ± 1.04 g/day，所以每日能量攝取分別約為 11.51 及 14.00 kcal/day，由此可知，對照組因每日能量攝取量較多而導致體重上升。試驗組攝食量與對照組無顯差，而攝水量部分只有中劑量組低於對照組，其他組別與對照組無顯差，推測是因為飲水設備較為老舊，在置換水瓶當下或小鼠活動使籠架晃動時皆會導致水瓶有些許滲漏，導致在測量攝水量時有些許差異。餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組最終體重分別下降 13.40、11.75 及 10.27%，

顯示諾麗果粉可減緩因高脂飲食誘導產生的體重增加，在對照組與試驗組攝食量無顯差情況之下，推測諾麗果粉可能藉增加個體能量消耗來減緩高脂飲食帶來的大量能量攝入。正常果粉餵食組的最終體重與控制組無顯差，顯示正常飲食下食用諾麗果粉可維持體重不易上升。綜上所述，正常飲食下食用諾麗果粉可維持體重不易增加，而食用低、中、高劑量之諾麗果粉可減緩因高脂飲食誘導產生的體重上升。

6-2 諾麗果粉對臟器重量之影響

表二為經 45% 高脂飲食誘導後小鼠之臟器重量。肝臟部分，對照組重量較控制組輕但無顯差，有研究指出當肝臟處於發炎或發炎狀態時，會啟動肝臟自我修復機制(Yamada and Fausto, 1998)。本結果推測高脂飲食帶來大量能量進入小鼠體內而造成體重上升，但對於肝臟的發炎或損傷未達嚴重程度，其尚可自行修復，導致在肝臟重量上沒有明顯變化。餵食諾麗果粉後，低、中劑量組重量分別下降 21.48 及 14.82%，但高劑量組只下降 9.57%，與對照組無顯差，推測是因個體差異造成。正常果粉餵食組重量明顯低於控制組，推測是個體差異。脾臟部分，對照組重量明顯高出控制組 19.79%，推測高脂飲食誘導使體內脂肪組織肥大增加，脂泌素分泌異常而使體內處於促發炎狀態，全身性發炎會使脾臟產生腫脹而使重量增加。餵食諾麗果粉後，低、中劑量組重量分別下降 13.11 及 9.84%，但高劑量組只下降 1.64%，與對照組無顯差，顯示腫脹情況相似。正常果粉餵食組重量與控制組無顯差，顯示正常飲食下食用諾麗果粉不會造成脾臟負擔。綜上所述，正常飲食下食用諾麗果粉不會影響臟器重量，而食用低、中劑量諾麗果粉會降低因高脂飲食誘導產生的肝臟與脾臟之腫脹現象。

6-3 諾麗果粉對體脂肪之影響

研究指出內臟脂肪含量過多會增加肥胖、胰島素阻抗、心血管疾病等併發症之風險(Gerald *et al.*, 2013)。犧牲後取腹部、腎周及副睪三處脂肪組

織並計算內臟脂肪重量。結果如表三所示，對照組內臟脂肪重量高出控制組 7 倍之多，顯示高脂飲食經腸道消化吸收後，大量三酸甘油酯攝入體內，而多餘未經利用的三酸甘油酯會儲存於脂肪組織，長期下來會使脂肪組織重量增加。餵食諾麗果粉後，試驗組的內臟脂肪重量分別下降 49.74、50.87 及 39.84%，顯示諾麗果粉可降低因高脂飲食誘導產生的脂肪累積現象。正常果粉餵食組內臟脂肪重量與控制組無顯差，顯示正常飲食下食用諾麗果粉可維持脂肪組織重量不受飲食影響。

腹部脂肪組織切片 H&E 染色觀察組織排列整齊程度及體積大小變化，如圖十八及圖十九所示，經高脂飲食誘導的對照組，其脂肪細胞體積明顯大於控制組，顯示長期高脂飲食誘導，使大量能量進入體內，當吸收的能量多於消耗的能量之情況下，會將多餘能量轉化成三酸甘油酯形式儲存於脂肪組織中，使脂肪細胞體積增大。餵食不同劑量諾麗果粉後，脂肪細胞體積明顯縮小，顯示諾麗果粉可降低因高脂飲食誘導產生的脂肪細胞體積增大之現象。正常果粉餵食組的脂肪細胞體積及排列整齊程度與控制組無差，顯示正常飲食下食用諾麗果粉對脂肪細胞體積不受飲食影響。

綜上所述，在正常飲食下食用諾麗果粉，可維持體內脂肪組織重量與體積，而食用低、中、高劑量諾麗果粉可降低因高脂飲食而產生的脂肪組織累積與體積增大之現象，進而達到減少體脂肪之效果。

6-4 諾麗果粉對肝機能之影響

肝指數高低代表著肝功能是否有異常，結果如表四所示。控制組與合併果粉餵食組 AST 及 ALT 皆無顯差，顯示正常飲食下食用諾麗果粉不會影響肝功能；經高脂誘導後，對照組並未增加小鼠 AST 及 ALT，顯示高脂飲食未促進肝臟嚴重發炎及損傷。餵食不同劑量諾麗果粉後，試驗組 AST 與對照組無顯差，而 ALT 部分以低劑量組最明顯下降，中、高劑量組則與對照組無顯差但略微下降，整體來說無肝炎症狀。本試驗的高脂飲食誘導對於小鼠肝炎症狀之顯現並無以往顯著，甚至 ALT 有低於控制組之

現象，導致其因素可能有兩個，其一是採血、取血清及檢測過程中，可能操作手法不純熟、放置檢體的溫度、時間等因子，導致血清中數值有所波動而導致結果不如預期；其二是肝臟本體之機能與組織受損程度無法完全只由肝指數高低顯現出來。有文獻指出 AST 及 ALT 濃度增加是因為大量肝細胞受到損傷而釋放至血清中，在急性肝炎或慢性肝炎突發時會明顯上升，甚至可達數百單位以上。但當肝臟細胞持續受損但不嚴重時，血清中 AST 及 ALT 濃度會維持在正常範圍之內，且 AST 為略高於 ALT (Mofrad *et al.*, 2003)。亦有文獻指出以正常飼料與高脂飼料餵養 C57BL/6J 雄性小鼠 12 週，發現高脂組表現出與正常組無顯差的 AST 及 ALT 數值，但肝臟切片結果顯示出高脂組的肝脂肪變性程度卻明顯嚴重於正常組 (Toita *et al.*, 2018)。由此顯示肝指數高低不能完全代表肝臟組織損傷狀態，須配合肝臟切片或其他血清生化數值來評估肝臟整體機能。

從巨觀與微觀之角度來看肝臟之狀況，巨觀部分可藉肝臟病理外觀之色澤、大小做為判斷是否病變之依據，如圖十三所示。而微觀部分則是觀察肝臟切片 H&E 染色，觀察組織排列整齊程度，如圖十四與十五所示。控制組肝臟外觀呈現紅潤色澤且肝細胞組織排列緊密，而高脂飲食誘導之對照組肝臟外觀呈現乳白色，切片中明顯出現大量白色小空泡，且組織排列較為鬆散，推測高脂飲食會造成肝臟脂質堆積而使外觀色澤改變，且使肝組織中出現脂肪空泡而造成組織排列鬆散。餵食諾麗果粉後，試驗組自中劑量組開始，其肝臟色澤趨近於控制組，且肝組織切片的白色空泡亦有明顯減少，顯示諾麗果粉可改善高脂飲食誘導產生的肝臟外觀色澤異常、脂肪空泡數目與體積大小。而正常果粉餵食組之肝臟病理外觀及肝組織切片，與控制組無明顯差別，顯示正常飲食下食用諾麗果粉對肝臟外觀及組織細胞之排列與型態無具體影響。

綜上所述，高脂飲食誘導對肝臟所造成之損傷雖未明顯呈現於肝指數，但經肝臟病理觀察及 H&E 切片染色的結果顯示，可看出高脂飲食誘導確實在肝臟中造成一定程度的損害。本試驗結果顯示，在正常飲食下食用諾

麗果粉，不會影響肝臟機能與其內外組織之型態，而於高脂飲食下食用諾麗果粉可減少肝臟外觀色澤異常及組織中的脂肪空泡，進而達到減少肝損傷之效果。

6-5 諾麗果粉對血脂之影響

已有許多研究指出血中的總膽固醇或低密度脂蛋白過高，是導致動脈粥狀硬化疾病等心血管疾病的正相關因子，且總膽固醇過高亦是導致高血脂症因子之一(Trinick and Duly, 2005；Colpo, 2005)。高脂飲食誘導期間，以臉頰採血並取血清測定血中三酸甘油酯(TG)、總膽固醇(TC)、高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)濃度，配合體重變化以確認誘導模式是否造型成功，如表五所示，對照組 TC 與 LDL-C 數值明顯高出控制組 77.04 及 97.09%，顯示高脂飲食確實誘發高膽固醇血症等血脂異常現象。犧牲後取其血清檢測相同指標並計算動脈硬化指數(AI)，如表六所示，對照組血中 TG、TC、LDL-C 及 AI 值，明顯高於控制組 55.83、74.98、223.84 及 70%，且相較誘導期間測定數值亦有提升，尤其以 LDL-C 最明顯，提升了 30.01%，這不僅顯示高脂誘導肥胖模式仍持續惡化，更顯示長期高脂飲食使大量脂質經消化吸收進入循環中導致脂質指標濃度上升，進而誘發高血脂症及提高動脈粥狀硬化風險。餵食諾麗果粉後，試驗組血中 TG、TC、LDL-C 及 AI 數值皆有下降，其中高劑量組下降幅度最明顯，分別為 22.55、27.41、54.35 及 35.29%，顯示諾麗果粉可降低因高脂飲食誘導產生血脂異常現象。正常果粉餵食組血中 TG、TC、LDL-C 及 AI 皆與控制組無顯差，顯示正常飲食下食用諾麗果粉對可維持正常血脂狀態。綜上所述，於正常飲食下食用諾麗果粉可維持正常血脂指標，而食用高劑量諾麗果粉可減少因高脂飲食誘發血液中 TG、TC、LDL-C 濃度上升，並減少動脈硬化之風險，而達到改善血脂異常之效果。

6-6 諾麗果粉對肝臟脂質恆定之影響

病理學研究指出，一般健康人每 100 克肝組織含有脂質約 4~5 公克，當肝內脂質超過 5% 肝重，或出現脂肪變性，則可稱作脂肪肝(Cave *et al.*, 2007)。犧牲後取部分肝臟進行脂質萃取，並以套組測定脂質濃度，如表七所示，對照組肝臟三酸甘油酯(TG)與總膽固醇(TC)高於控制組 41 及 19.7%，顯示高脂飲食會使大量油脂進入循環中進而送至肝臟，肝細胞將其轉化成 TG 而儲存於肝中，使得肝臟中脂質含量增加。餵食諾麗果粉後，試驗組肝臟 TG 及 TC 皆有下降，TG 為 18.51、28.28 及 21.82%，TC 為 18.49、26.02 及 3.39%，兩部分皆以中劑量組下降幅度最大，顯示諾麗果粉可降低因高脂飲食誘導產生的肝臟脂質蓄積現象。正常果粉餵食組肝臟 TC、TG 與控制組無顯差，顯示正常飲食下食用諾麗果粉可維持正常肝臟脂質穩態。

透過 Oil-Red-O 染色可觀察肝組織中脂質堆積程度，紅色部分為脂肪油滴，如圖十六與十七所示，控制組中肝臟無油滴堆積現象產生，而對照組中肝臟油滴大量堆積，顯示高脂飲食確實會引發小鼠肝臟油滴蓄積。餵食諾麗果粉後，低劑量組油滴堆積數量與體積明顯減少，而中、高劑量組與控制組無太大差別，顯示諾麗果粉可降低因高脂飲食誘導產生的肝臟油滴蓄積。而正常果粉餵食組肝臟油滴蓄積程度與控制組一般，顯示正常飲食下諾麗果粉可維持正常肝臟脂質含量。

綜上所述，於正常飲食下食用諾麗果粉可減少肝臟脂質累積，而食用諾麗果粉可減少因高脂飲食誘導產生的肝組織脂質蓄積及油滴堆積，進而達到肝臟脂質平衡之效果。

6-7 諾麗果粉對胰島素調控血糖恆定能力之影響

空腹血糖數值可顯現日常未進食前之血糖值是否異常高漲。將小鼠禁食 14~16 小時，取其尾部靜脈血 5 μ L，並取得空腹血糖數值，如圖五所示，對照組空腹血糖明顯高出控制組 56.03%，顯示高脂飲食確實引發血糖異常

高漲現象。餵食諾麗果粉後，試驗組空腹血糖自低劑量組就有明顯調降，顯示諾麗果粉可降低因高脂飲食誘導產生的高血糖現象；正常果粉餵食組空腹血糖值與控制組無顯差，顯示正常飲食下食用諾麗果可維持正常血糖穩態。此外，口服葡萄糖耐受性試驗是常見用於檢測胰島素調控血糖恆定能力方法之一。給予小鼠葡萄糖(2.0g/kg)後，在口服前與之後的第 30、60、90 及 120 分鐘時，取其尾部靜脈血約 5 μ L，進行葡萄糖耐受性試驗，結果如圖八所示，對照組五個時間點的血糖值濃度皆明顯高於控制組，且其下降幅度較為平緩，顯示給與對照組葡萄糖後，胰島素調控葡萄糖進入細胞能力差，無法使血糖有效的下降至正常狀態而導致高血糖。諾麗果粉組於五個時間點血糖值均低於對照組，下降幅度也較快速；正常果粉餵食組五個時間點的血糖值與控制組無顯差。計算曲線下面積之結果如圖十一所示，對照組面積明顯高出控制組 71.93%，顯示高脂飲食導致胰島素阻抗現象產生。諾麗果粉組面積均明顯下降，分別為 27.51、26.48 及 35.73%，其中高劑量組與控制組無顯差，顯示三種劑量諾麗果粉均有調控因高脂飲食誘導產生的異常高血糖及胰島素阻抗作用；正常果粉餵食組曲線下面積與控制組無顯差，顯示正常飲食下食用諾麗果粉亦維持胰島素敏感性。

脂泌素之一的脂聯素，其分泌是否正常也是影響胰島素產生阻抗現象的因素之一，其濃度高低與肥胖形成亦有相關(Arita *et al.*, 1999)。脂聯素可提升胰島素作用以及肝臟與周邊組織胰島素敏感性(Berg *et al.*, 2001)。小鼠犧牲取出腹部脂肪後，抽取 mRNA 並測定脂聯素基因表現量，結果如圖十二所示，經高脂誘導之對照組脂聯素 mRNA 表現量明顯低於控制組 0.98 倍。餵食諾麗果粉後，試驗組脂聯素 mRNA 表現量均明顯提升，分別高出對照組 78.63、138.61 及 27.18 倍，顯示諾麗果粉可調控因高脂飲食誘導產生的脂聯素 mRNA 表現量低下現象。正常果粉餵食組脂聯素 mRNA 表現量明顯高出控制組 0.43 倍，顯示正常飲食下食用諾麗果粉可提升脂聯素 mRNA 表現量，進而改善其分泌量低下之現象。

綜上所述，正常飲食下食用諾麗果粉可維持血糖及胰島素敏感性之穩

定，並促進脂聯素 mRNA 表現量，而食用諾麗果粉可抑制因高脂飲食所產生之高血糖、胰島素阻抗及脂聯素分泌量低下之狀況，進而達到調控血糖之效果。

肥胖與胰島素阻抗之成因除了基因遺傳之外，亦會受到外界影響而導致病症產生。長期高脂高糖飲食之攝入，造成大量游離脂肪酸、三酸甘油酯及膽固醇進入體內，造成脂肪組織累積、增大，使脂泌素分泌異常及發炎現象產生，這些都會導致胰島素阻抗發生。而胰島素阻抗致病機制是隨著周邊組織胰島素敏感性下降，造成高血糖及後續高胰島素血症，而過多胰島素會抑制三酸甘油酯合成與代謝，進而使脂肪細胞增大、增加，產生肥胖症。肥胖與胰島素阻抗彼此互相影響並產生惡性循環。有研究指出諾麗果有降血糖及降血脂之功效，但調控機制未完全顯露，因此本研究經十四週試驗後犧牲小鼠，取肝臟並抽取 mRNA 及蛋白質，探討肥胖與胰島素阻抗之調控機制。

6-8 諾麗果粉對能量調控樞紐之影響

AMPK 被視為感應細胞能量代謝的關鍵分子，當細胞能量缺乏時會啟動 AMPK 的磷酸化，其磷酸化後會活化並進行能量攝入之調控，如參與葡萄糖攝入、脂肪酸氧化，並同時抑制膽固醇及脂肪合成，顯示其對於體內能量代謝之重要性(Yamauchi *et al.*, 2002)。本試驗之 AMPK 及 pAMPK 蛋白質含量，與佔整體 AMPK 磷酸化比例結果如圖四十三、四十四及四十五所示，餵食諾麗果粉後，試驗組 AMPK 蛋白質含量與對照組無顯差，而試驗組 pAMPK 蛋白質含量中以高劑量組提升幅度最大，提升了 0.35 倍；而兩部分的正常果粉餵食組之蛋白質含量與控制組皆無顯差。最後 pAMPK 佔整體 AMPK 磷酸化比例中，高劑量組高出對照組 1.61 倍，而正常果粉餵食組與控制組無顯差。綜上所述，正常飲食下食用諾麗果粉不會影響 AMPK、pAMPK 蛋白質含量及 pAMPK 佔整體 AMPK 磷酸化比例。而於

高脂飲食下食用高劑量諾麗果粉可提升 pAMPK 蛋白質含量及其佔整體 AMPK 磷酸化比例，進而提升能量代謝之效率來減少肥胖產生。

6-9 諾麗果粉對三酸甘油酯生成代謝之影響

當肥胖或胰島素抵抗現象產生時，肝細胞會提升 SREBP1c 表現量，使 SREBP1c 調控脂肪生成相關基因之表現，導致肝臟自體脂肪生成量增加 (Shimomura *et al.*, 1998)。SREBP1c 結果如圖二十及圖三十四所示，基因表現量部分，經餵食諾麗果粉後，試驗組 SREBP1c 表現量均下降，其中以中劑量組幅度最大，下降了 84.39%，而正常果粉餵食組與控制組無顯差。蛋白質含量部分，經餵食諾麗果粉後，試驗組 SREBP1 表現量均下降，以高劑量組幅度最大，下降了 74.85%，而正常果粉餵食組高出控制組 32.13%。由基因與蛋白質結果顯示，正常飲食下食用諾麗果粉可維持正常 SREBP1c 基因表現量及提升 SREBP1c 蛋白質含量，而高脂飲食下食用低、中、高劑量諾麗果粉可分別抑制 SREBP1c 基因表現量及蛋白質含量。

當 SREBP1c 受到活化時，會調控下游脂肪生成基因如 ACC、FAS 等基因，以合成脂肪酸進行後續代謝反應 (Jensen-Urstad *et al.*, 2012)，且 FAS 本身亦受 AMPK 之調控，以調節脂肪酸之生成。FAS 基因表現量結果如圖二十一所示，餵食諾麗果粉後，試驗組均有下降，其中以低劑量組幅度最大，下降了 83.31%，而正常果粉餵食組與控制組無顯差，顯示正常飲食下食用諾麗果粉可維持正常 FAS 基因表現量，而高脂飲食下食用低、中、高劑量諾麗果粉可抑制 FAS 基因表現量。

PPAR α 於肝臟分布最多，負責調控脂質代謝。當 PPAR α 活化時會調控下游脂肪酸代謝相關基因，將脂肪酸作為能量來源。文獻指出 PPAR α 表現量下降會導致肝臟脂質的累積而產生脂肪肝等病症 (Seedorf and Assmann, 2001)。PPAR α 結果如圖二十二及圖三十五所示，基因表現量部分，餵食諾麗果粉後，試驗組 PPAR α 表現量均上升，其中以中劑量組幅度最大，提升了 23.94 倍，而正常果粉餵食組高出控制組 2.64 倍。蛋白質

含量部分，試驗組以高劑量組幅度最大，上升了 1.47 倍，而正常果粉餵食組與控制組無顯差。由基因與蛋白質結果顯示，正常飲食下食用諾麗果粉可提升 PPAR α 基因表現量並維持正常 PPAR α 蛋白質含量，而高脂飲食下食用中、高劑量諾麗果粉可提升 PPAR α 基因表現量及蛋白質含量。

當 PPAR α 受到活化時，會調控下游脂肪酸代謝基因如 CPT1a，促進脂肪酸 β 氧化以減少肝臟脂質累積(Yu *et al.*, 2003)。CPT1a 基因表現量結果如圖二十三所示，餵食諾麗果粉後，試驗組均有提升，其中以中劑量組幅度最大，上升了 3.21 倍，正常果粉餵食組較控制組高出 0.81 倍。結果顯示，正常飲食下食用諾麗果粉可提升 CPT1a 基因表現量，而高脂飲食下食用低、中、高劑量諾麗果粉可提升 CPT1a 基因表現量。

綜上所述，於正常飲食下食用諾麗果粉不影響 SREBP1c 及 FAS，並提升 PPAR α 及 CPT1a，而於高脂飲食下食用諾麗果粉可抑制 SREBP1c 及 FAS，並提升 PPAR α 及 CPT1a，以上結果搭配肝臟脂質含量測定及 Oil-Red-O 切片染色之結果，顯示諾麗果粉調控三酸甘油酯之機制是抑制肝臟自體脂肪生成，並促進肝臟脂肪酸代謝，以達到減少肝臟脂肪的累積。

6-10 諾麗果粉對膽固醇生成代謝之影響

SREBP2 參與膽固醇生成與代謝之基因調控，藉由調控 HMGCR 及 LDL-R 來維持膽固醇穩態(Nohturfft *et al.*, 1999)。SREBP2 基因表現量結果如圖二十四所示，餵食諾麗果粉後，試驗組均有下降，其中以高劑量組幅度最大，下降了 51.23%，而正常果粉餵食組低於控制組 55.64%，顯示正常飲食下食用諾麗果粉可抑制 SREBP2 基因表現量，而高脂飲食下食用低、中、高諾麗果粉可抑制 SREBP2 基因表現量。

當 SREBP2 活化時會調控膽固醇生成基因如 HMGCR，以合成膽固醇於後續使用，且 HMGCR 本身亦受到 AMPK 調控，以調節膽固醇之生成。HMGCR 結果如圖二十五及圖三十六所示，基因表現量部分，餵食諾麗果

粉後，試驗組 HMGCR 表現量均下降，其中以高劑量組幅度最大，下降了 77.94%，而正常果粉餵食組與控制組無顯差。蛋白質含量部分，試驗組均有下降，以低劑量組幅度最大，下降了 23.96%，而正常果粉餵食組低於控制組 23.33%。由基因與蛋白質結果顯示，正常飲食下食用諾麗果粉可抑制 HMGCR 基因表現量及蛋白質含量，而高脂飲食下食用高劑量諾麗果粉可抑制 HMGCR 基因表現量及蛋白質含量。

LDL-R 作為肝臟表面受體，其亦受 SREBP2 調控。LDL-R 將含有膽固醇之脂蛋白內吞至肝臟中，過程中會與 LDLRAP1 結合，協助內化並釋放膽固醇，是協助去除循環中多餘膽固醇之途徑之一(Paththinige *et al.*, 2017)。LDL-R 基因表現量結果如圖二十七所示，餵食諾麗果粉後，試驗組均有提升，其中以高劑量幅度最大，上升了 33.17 倍，而正常果粉餵食組高出控制組 5.32 倍，顯示正常飲食下食用諾麗果粉可提升 LDL-R 基因表現量，而高脂飲食下食用低、中、高劑量諾麗果粉可提升 LDL-R 基因表現量。而 LDLRAP1 蛋白質含量如圖三十八所示，餵食諾麗果粉後，試驗組均有提升，其中以中劑量幅度最大，上升了 0.48 倍，而正常果粉餵食組與控制組無顯差，顯示正常飲食下食用諾麗果粉可提升 LDLRAP1 蛋白質含量，而高脂飲食下食用低、中、高劑量諾麗果粉可提升 LDLRAP1 蛋白質含量。

SR-B1 作為肝臟表面受體，其對 HDL 有高度親和力。SR-B1 表現量會影響膽固醇反向運輸，進而維持膽固醇之恆定(Gu *et al.*, 1998)。SR-B1 結果如圖二十六及圖三十七所示，基因表現量部分，餵食諾麗果粉後，試驗組 SR-B1 表現量均提升，其中以中劑量組幅度最大，上升了 8.74 倍，而正常果粉餵食組高出控制組 0.21 倍。蛋白質含量部分，試驗組均有提升，以中劑量組幅度最大，上升了 0.71 倍，而正常果粉餵食組高於控制組 0.16 倍。由基因與蛋白質結果顯示，正常飲食下食用諾麗果粉可提升 SR-B1 基因表現量及蛋白質含量，而高脂飲食下食用中劑量諾麗果粉可提升 SR-B1 基因表現量及蛋白質含量。

CYP7A1 為肝臟將膽固醇轉化成膽酸的限速酶，為膽酸生成與膽固醇

代謝的重要調控點(Chiang, 2013)。CYP7A1 基因表現量結果如圖二十八所示，餵食諾麗果粉後，試驗組均有提升，其中以高劑量組幅度最大，上升了 2.02 倍，正常果粉餵食組較控制組高出 0.56 倍。結果顯示，正常飲食下食用諾麗果粉可提升 CYP7A1 基因表現量，而高脂飲食下食用低、中、高劑量諾麗果粉可提升 CYP7A1 基因表現量。這部分較為可惜的是未實際檢測小鼠糞便膽酸之排放量，因此只能以基因表現量之數據來推測。

綜上所述，於正常飲食下食用諾麗果粉抑制 SREBP2 及 HMGCR，並提升 LDL-R、SR-B1 及 CYP7A1。而於高脂飲食下食用諾麗果粉可抑制 SREBP2 及 HMGCR，並提升 LDL-R、LDLRAP1、SR-B1 及 CYP7A1，搭配肝臟脂質含量測定及血中脂質相關指標測定結果，顯示諾麗果粉調控膽固醇之機制是抑制內生性膽固醇生成，並促進肝臟回收循環中多餘膽固醇與膽酸形成之效率，以達到體內膽固醇之恆定。

6-11 諾麗果粉對葡萄糖代謝之影響

胰島素與 IR 結合後自體磷酸化自身 β 次單元，促使 GLUT2 帶入葡萄糖進入細胞中，進而達到降低血糖之作用。IR 基因表現量結果如圖三十所示，餵食諾麗果粉後，試驗組中以中劑量組提升幅度最大，上升了 17.2 倍，正常果粉餵食組與控制組無顯差。結果顯示，正常飲食下食用諾麗果粉不影響 IR 基因表現量，而高脂飲食下食用低、中、高劑量諾麗果粉可提升 IR 基因表現量。GLUT2 基因表現量結果如圖二十九所示，餵食諾麗果粉後，試驗組均有提升，其中以高劑量組幅度最大，上升了 9.91 倍，正常果粉餵食組與控制組無顯差。結果顯示，正常飲食下食用諾麗果粉不影響 GLUT2 基因表現量，而高脂飲食下食用中、高劑量諾麗果粉可提升 GLUT2 基因表現量。

IR 結合到胰島素後，產生一連串的磷酸化及傳訊過程後，進而使 PI3K 啟動下游 Akt 磷酸化活化。Akt 是參與大多胰島素引起的代謝調控，如葡萄糖、蛋白質及脂質代謝，因此 PI3K 是胰島素調控醣類與脂質代謝的重

要樞紐(Khamzina *et al.*, 2003)。PI3K 結果如圖三十一及圖三十九所示，基因表現量部分，餵食諾麗果粉後，試驗組 PI3K 表現量均提升，其中以低劑量組幅度最大，上升了 12.71 倍，而正常果粉餵食組高出控制組 4.13 倍。蛋白質含量部分，試驗組均有提升，以中劑量組幅度最大，上升了 1.64 倍，而正常果粉餵食組高於控制組 0.85 倍。由基因與蛋白質結果顯示，正常飲食下食用諾麗果粉可提升 PI3K 基因表現量及蛋白質含量，而高脂飲食下食用中、高劑量諾麗果粉可提升 PI3K 基因表現量及蛋白質含量。

Akt 則是存在於對胰島素敏感之器官，如肌肉、脂肪組織，Akt 活性對血糖調控之恆定非常重要(Garofalo *et al.*, 2003)。Akt 基因表現量及蛋白質含量結果如圖三十二及圖四十所示，食用諾麗果粉後，試驗組 Akt 基因表現量與對照組無顯差，正常果粉餵食組 Akt 基因表現量高出控制組 0.59 倍。而蛋白質含量試驗組均提升，以中劑量組幅度最大，提升了 0.48 倍。pAkt 蛋白質含量與佔整體 Akt 磷酸化比例結果如圖四十一及四十二所示，餵食諾麗果粉後，試驗組 pAkt 蛋白質含量及佔整體 Akt 磷酸化比例皆有上升，其中以高劑量組幅度最大，分別上升了 0.92 倍及 1.45 倍，而兩部分的正常果粉餵食組與控制組無顯差。結果顯示，正常飲食下食用諾麗果粉可提升 Akt 基因表現量，而高脂飲食下食用低、中、高劑量諾麗果粉可提升 Akt、pAkt 蛋白質含量及佔整體 Akt 磷酸化比例。

Akt 磷酸化後會抑制下游基因之表現，進而調控糖質新生的關鍵酵素 PEPCK 之表現量，以降低葡萄糖之生成。PEPCK 基因表現量結果如圖三十三所示，餵食諾麗果粉後，試驗組均有下降，其中以中劑量組幅度最大，下降了 64.17%，而正常果粉餵食組與控制組無顯差，顯示正常飲食下食用諾麗果粉可維持 PEPCK 基因表現量，而高脂飲食下食用中劑量諾麗果粉可抑制 PEPCK 基因表現量。

綜上所述，於正常飲食下食用諾麗果粉維持 PEPCK，並提升 IR、GLUT2、PI3K，亦提升 Akt、pAkt 蛋白質含量及佔整體 Akt 磷酸化比例。而於高脂飲食下食用諾麗果粉可抑制 PEPCK，並提升 IR、GLUT2、PI3K，Akt、pAkt

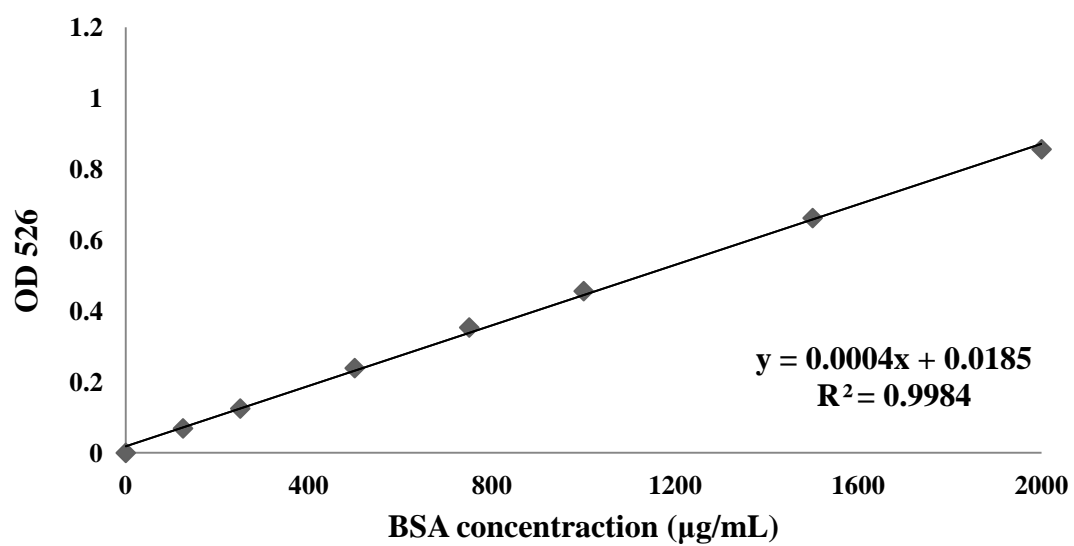
蛋白質含量及占整體 Akt 磷酸化比例，搭配空腹血糖、葡萄糖耐受性試驗及腹部脂肪脂聯素 mRNA 表現量結果，顯示諾麗果粉調控葡萄糖代謝之機制是抑制肝臟糖質新生作用，並增加胰島素傳訊及葡萄糖帶入之效率，以達到調控血糖之功效。



第七章、結論

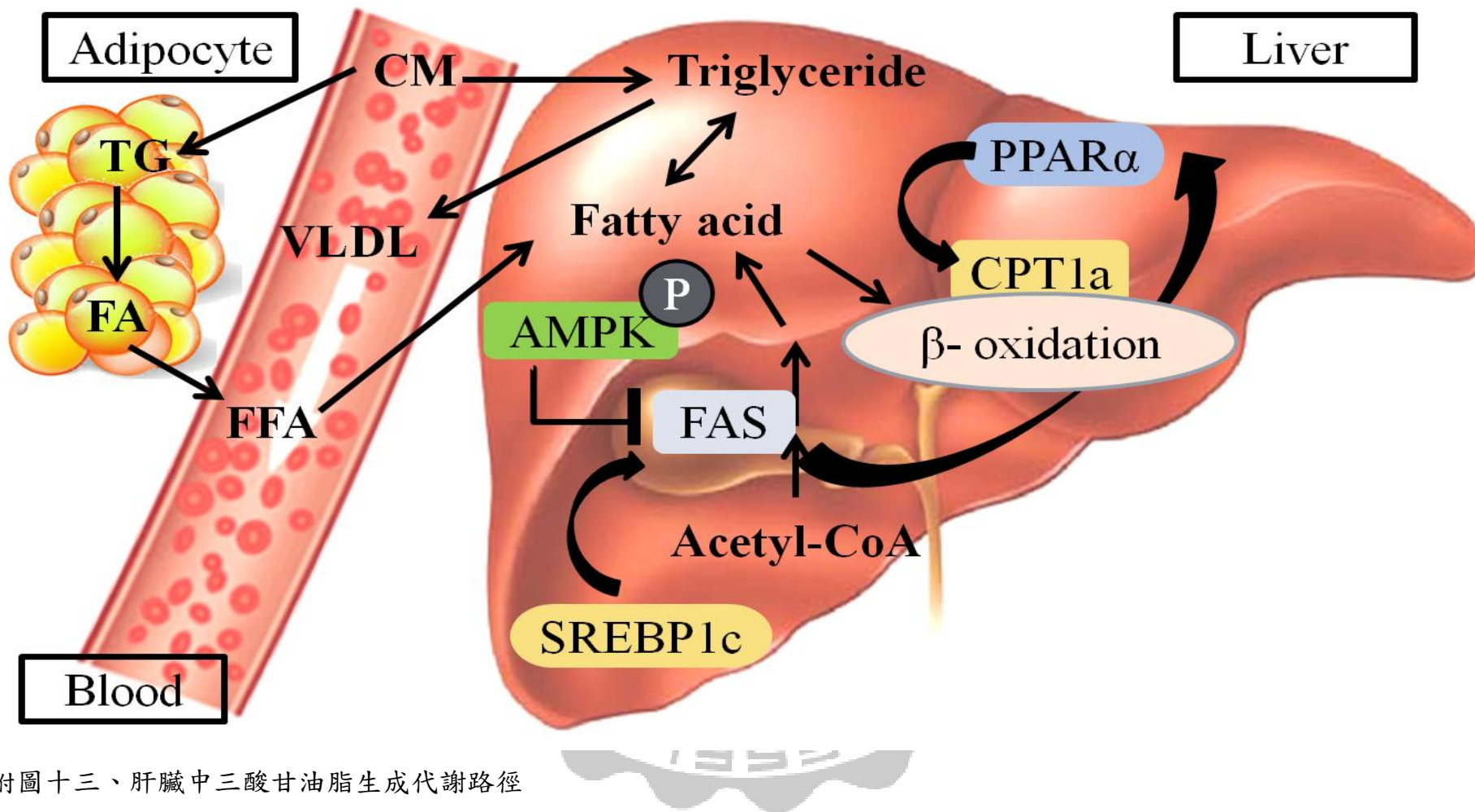
整體而言，諾麗果粉確實可調控肥胖小鼠體脂、血脂及血糖之異常。首先，體脂部分可藉由降低增重百分率及內臟脂肪重量，減緩體重上升進而改善肥胖。血脂則是降低血中 TG、TC、LDL-C 及動脈硬化指數，調控血脂使其恢復正常。血糖部分是藉由促進胰島素敏感性及抑制血糖異常高張，而達到調控血糖之作用。此外，肝臟中 TG 及 TC 亦受調降，並於肝臟切片 H&E 及 Oil-Red-O 染色中，觀察到肝臟脂肪空泡及油滴明顯減少。最後，諾麗果粉對肝臟三酸甘油酯、膽固醇之生成代謝及葡萄糖代謝路徑之調控也有好的表現。三酸甘油酯部分，藉抑制 SREBP1c 及 FAS 並提升 PPAR α 及 CPT1a 之活性，來減少肝臟自體脂肪生成並促進肝臟脂肪酸代謝，以達到減少肝臟脂肪的累積。膽固醇部分，抑制 SREBP2 及 HMGCR 並提升 LDL-R、LDLRAP1、SR-B1 及 CYP7A1 之活性，來減少內生性膽固醇生成，並促進肝臟回收循環中多餘膽固醇與膽酸形成之效率，以達到體內膽固醇之恆定。葡萄糖部分，抑制 PEPCCK 並提升 IR、GLUT2、PI3K 之活性，並增加 Akt 及 AMPK 磷酸化增強訊號，來減少肝臟糖質新生作用，並增加胰島素傳訊及葡萄糖帶入之效率，以達到調控血糖之功效。

綜上所述，於正常飲食下食用諾麗果粉可促進保健功效，維持正常生理機能；於高脂飲食下食用諾麗果粉可減少肥胖引發的體脂、血脂及血糖異常，並藉調控三酸甘油酯、膽固醇之生成代謝及葡萄糖代謝路徑，遠離代謝症候群之風險。

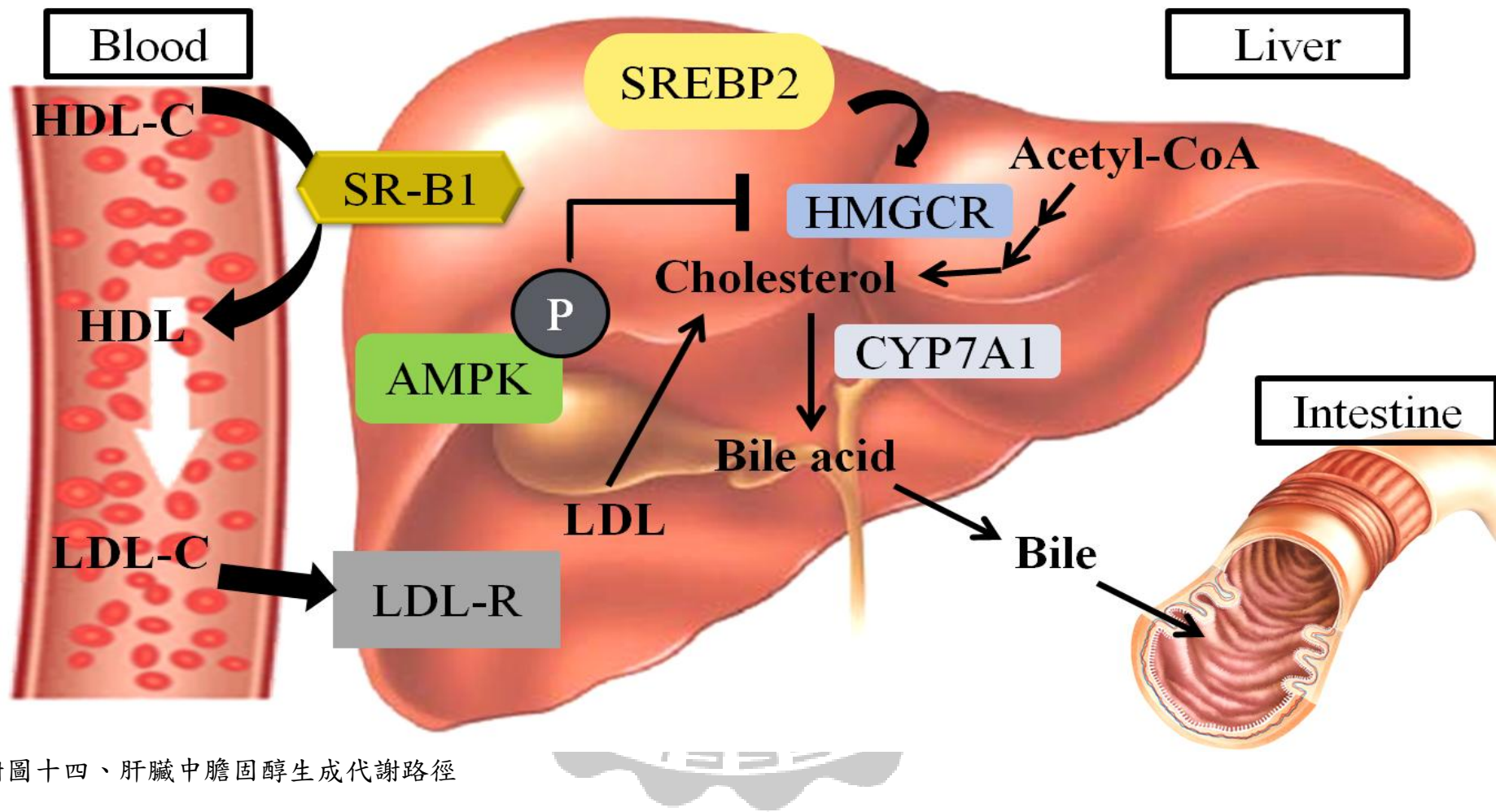


附圖十二、總蛋白質含量測定之標準曲線

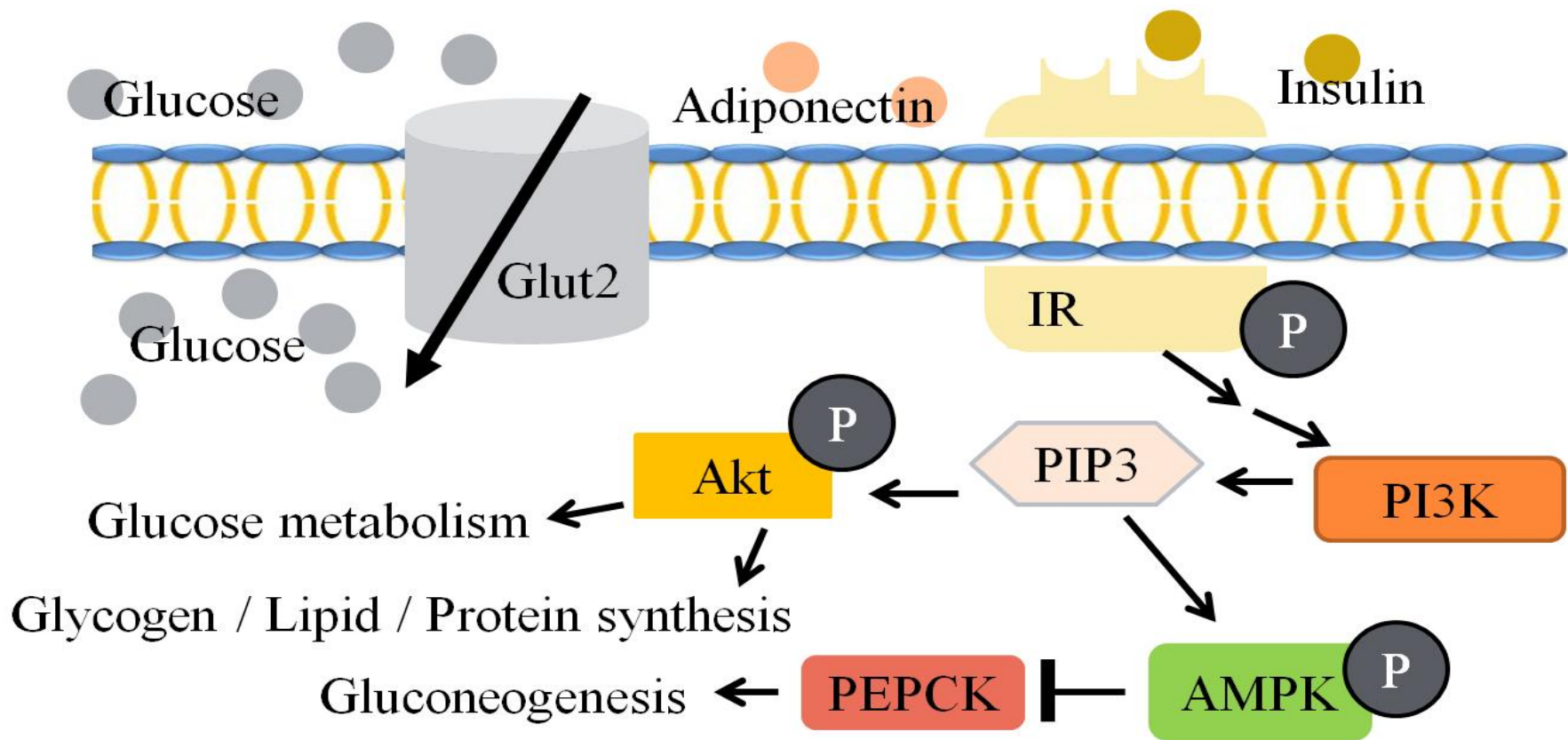




附圖十三、肝臟中三酸甘油酯生成代謝路徑



附圖十四、肝臟中膽固醇生成代謝路徑



附圖十五、肝臟中胰島素傳訊與葡萄糖代謝路徑

附表五、同步定量聚合酶連鎖反應用於擴增肝臟組織中三酸甘油酯與膽固醇合成代謝相關基因之引子序列

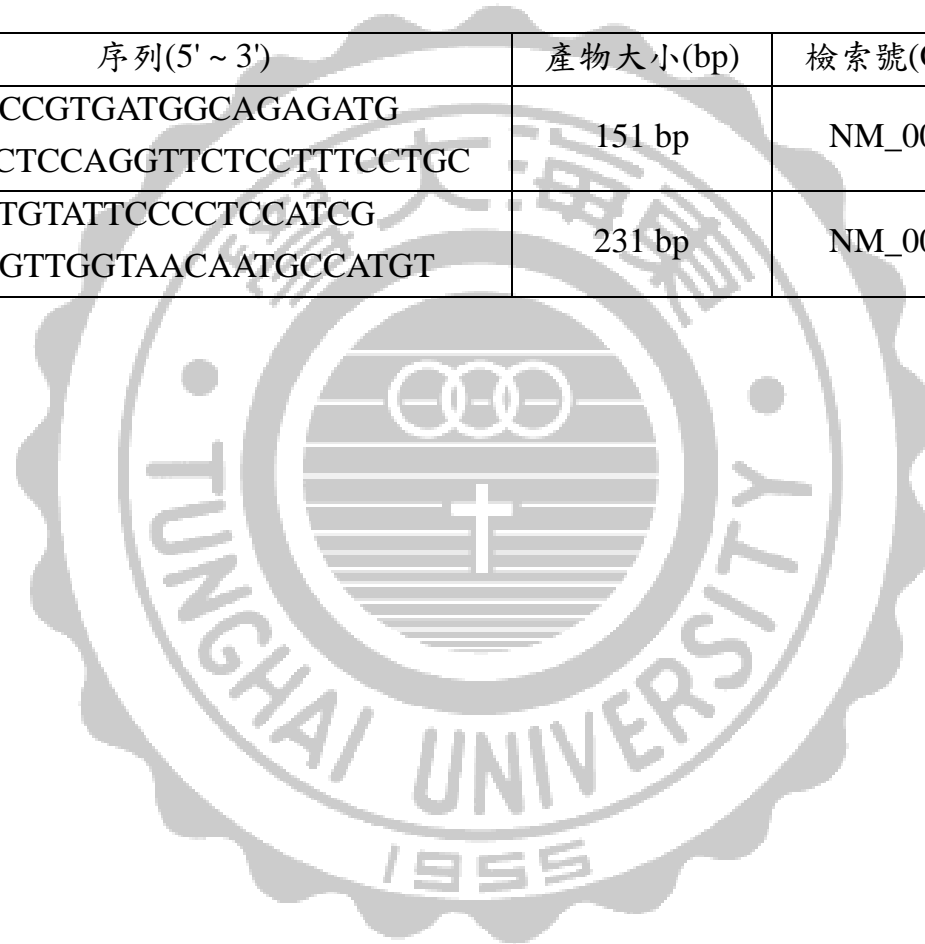
基因名稱	序列(5' ~ 3')	產物大小(bp)	檢索號 (Genbank)	黏合溫度(°C)
SR-BI	F : TGGACAAATGGAACGGACTC R : GTGAAGCGATACGTGGGAAT	205 bp	NM_016741	60°C
FAS	F : AGGTGGTGATAGCCGGTATGT R : TGGGTAATCCATAGAGCCCAG	138 bp	NM_007988	60°C
LDL-R	F : AGTGGCCCCGAATCATTGAC R : CTAACATAACACCAGACAGAGGC	107 bp	NM_010700	60°C
CPT1a	F : GATGACGGCTATGGTGTTCCTAC R : TCCCAAAGCGGTGTGAGTCTG	106 bp	NM_013495.2	60°C
HMGCR	F : TGTTACCGGCAACAACAAGA R : CCGCGTTATCGTCAGGATGA	101 bp	NM_008255	60°C
SREBP2	F : GTTGACCACGCTGAAGACAGA R : CACCAGGGTTGGCACTTGAA	95 bp	NM_033218	60°C
PPAR α	F : TGTGGCTGCTATAATTTGCTGTGG R : CCCTCCTGCAACTTCTCAATGTAG	75 bp	NM_011144.3	60°C
beta-actin	F : GGCTGTATCCCCTCCATCG R : CCAGTTGGTAACAATGCCATGT	231 bp	NM_007393.5	60°C

附表六、同步定量聚合酶連鎖反應用於擴增肝臟組織中葡萄糖合成代謝相關基因之引子序列

基因名稱	序列(5' ~ 3')	產物大小(bp)	檢索號(Genbank)	黏合溫度(°C)
Glut2	F : ACATTTTCGTCCTCGAACCAGCTCA R : TGCTGATTTTCAGACAGACTGGGCA	149 bp	NM_012879	60°C
IR	F : GATTTCCCAACGTCTCCTCT R : TCAATGCGGTACCCAGTGAA	128 bp	NM_010568.2	60°C
PI3 Kinase p38	F : TGTGGCCCAGATGCTCTATT R : TTCCGAAGGGACTTGATGGC	157 bp	NM_001164052	60°C
Akt	F : ATCCCCTCAACAACCTTCTCAGT R : CTTCCGTCCACTCTTCTCTTTC	156 bp	NM_011785.3	60°C
PEPCK	F : CCCTGGGAGATGGGGAGTTC R : CCCACCATATCCGTCTCCAA	164 bp	NM_011044.2	60°C
beta-actin	F : GGCTGTATTCCCCTCCATCG R : CCAGTTGGTAACAATGCCATGT	231 bp	NM_007393.5	60°C

附表七、同步定量聚合酶連鎖反應用於擴增腹部脂肪組織基因之引子序列

基因名稱	序列(5' ~ 3')	產物大小(bp)	檢索號(Genbank)	黏合溫度(°C)
Adiponectin	F : AGGCCGTGATGGCAGAGATG R : CTTCTCCAGGTTCTCCTTTCCTGC	151 bp	NM_009605.4	60°C
beta-actin	F : GGCTGTATTCCCCTCCATCG R : CCAGTTGGTAACAATGCCATGT	231 bp	NM_007393.5	60°C



附表八、西方轉漬使用之一級、二級抗體

抗體名稱	分子量大小	稀釋倍率	廠牌	貨號
Akt	60kDa	1:1000	Cell signaling	# 4691
Phospho-Akt	60kDa	1:1000	Cell signaling	# 9271
AMPK	62 kDa	1:1000	Cell signaling	# 2532
Phospho-AMPK	62 kDa	1:1000	Cell signaling	# 2535
PI3 Kinase p85	85kDa	1:1000	Cell signaling	# 4257
HMGCR	97 kDa	1:1000	Thermo Fisher	PA5-37367
SR-BI	75 kDa	1:1000	Thermo Fisher	PA1-31405
SREBP1	70 kDa	1:1000	Thermo Fisher	MA5-16124
PPAR α	58 kDa	1:1000	Thermo Fisher	42-4600
LDLRAP1	40 kDa	1:1000	St John's	STJ29173
beta-actin	42kDa	1:5000	NOVUS	NB600-501
Anti-rabbit IgG HRP-linked antibody		1:10000	Cell signaling	# 7074
Anti-mouse IgG HRP-linked antibody		1:10000	Cell signaling	# 7076

附表九、正常飼料粗成分與熱量比重

	1324 TPF	Tolerances*
Moisture [%]	10.0	< 11.0
Crude protein [%]	19.0	17.0 - 22.0
Crude fat [%]	4.0	3.2 - 5.2
Crude fibre [%]	6.0	4.65 - 6.9
Crude ash [%]	7.0	4.9 - 7.7
Metabolizable energy	13.2 MJ/kg (3154 kcal/kg)	
Calories of protein*	27%	
Calories of fat*	19%	
Calories of carbohydrates*	54%	

附表十、45%高脂飼料粗成份與熱量比重

(DIO) Formulas				
Product #	D12451		D12492	
	gm%	kcal%	gm%	kcal%
Protein	24	20	26	20
Carbohydrate	41	35	26	20
Fat	24	45	35	60
Total		100		100
kcal/gm	4.73		5.24	

附表十一、肝臟中三酸甘油酯、膽固醇之生成代謝及葡萄糖代謝路徑之 mRNA 基因表現量

	CN	H-NL	H-NM	H-NH
SREBP1c	+140 %	-83 %	-84 %	-33 %
FAS	-28 %	-83 %	-75 %	-30 %
PPAR α	+260 %	+570 %	+2400 %	+740 %
CPT1a	+81 %	+80 %	+320 %	+170 %
SREBP2	-56 %	-50 %	-51 %	-51 %
HMGCR	+27 %	-6 %	-23 %	-78 %
SR-B1	+21 %	+130 %	+870 %	+160 %
LDL-R	+530 %	+1200 %	+2700 %	+3300 %
CYP7A1	+56 %	+130 %	+200 %	+200 %
Adiponectin	+43 %	+7900%	+14000 %	+2700 %
GLUT2	+15 %	+190 %	+420 %	+990 %
IR	+28 %	+1000 %	+1700 %	+790 %
PI3K	+410 %	+1300 %	+590 %	+370 %
Akt	+59 %	-26 %	+120 %	+52 %
PEPCK	+2 %	-45 %	-64 %	-45 %

附表十二、肝臟中三酸甘油酯、膽固醇之生成代謝及葡萄糖代謝路經之蛋白質含量

	CN	H-NL	H-NM	H-NH
SREBP1	↑ +32 %	↓ -46 %	↓ -71 %	↓ -75 %
PPAR α	▭ -2 %	▬ +5 %	↑ +150 %	↑ +150 %
HMGCR	↓ -23 %	↓ -24 %	↓ -20 %	↓ -21 %
SR-B1	↑ +16 %	↑ +30 %	↑ +71 %	↑ +71 %
LDLRAP1	▭ +4 %	↑ +27 %	↑ +48 %	↑ +37 %
PI3K	↑ +85 %	▬ +1 %	↑ +160 %	↑ +110 %
Akt	▭ +17 %	↑ +36 %	↑ +48 %	↑ +25 %
pAkt	▭ +1 %	↑ +31 %	↑ +55 %	↑ +92 %
pAkt/ Total Akt	▭ -6 %	↑ +40 %	↑ +120 %	↑ +150 %
AMPK	▭ -8 %	▬ -17 %	▬ -6 %	▬ -25 %
pAMPK	▭ +12 %	▬ +18 %	▬ +22 %	↑ +35 %
pAMPK/ Total AMPK	▭ +18 %	▬ +38 %	▬ +43 %	↑ +160 %

參考文獻

- 張慧敏. 2007. 諾麗(NONI)今日預防醫學之星 (正義出版事業有限公司).
- 楊宜青, 張智仁. 2007. '代謝症候群, 肥胖和糖尿病', 台灣醫學, 11: 370-80.
- 羅宇展. 2009. '檫樹(諾麗)果實自然發酵過程中果汁與乾燥果肉所含酚類化合物之變化', 國立臺灣大學.
- Abdelaal, M., C. W. le Roux, and N. G. Docherty. 2017. 'Morbidity and mortality associated with obesity', *Annals of translational medicine*, 5.
- Acton, S., A. Rigotti, K. T. Landschulz, S. Xu, H. H. Hobbs, and M. Krieger. 1996. 'Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor', *Science*, 271: 518-20.
- Aledo, R., R. Alonso, P. Mata, V. Llorente-Cortés, T. Padró, and L. Badimon. 2012. 'LRP1 gene polymorphisms are associated with premature risk of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia', *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 65: 807-12.
- Alessi, D. R., M. Andjelkovic, B. Caudwell, P. Cron, N. Morrice, P. Cohen, and B. Hemmings. 1996. 'Mechanism of activation of protein kinase B by insulin and IGF-1', *The EMBO journal*, 15: 6541-51.
- Argo, C. K., P. G. Northup, A. M. Al-Osaimi, and S. H. Caldwell. 2009. 'Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis', *Journal of hepatology*, 51: 371-79.
- Arita, Y., S. Kihara, N. Ouchi, M. Takahashi, K. Maeda, J.-i. Miyagawa, K. Hotta, I. Shimomura, T. Nakamura, and K. Miyaoka. 1999. 'Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity', *Biochemical and biophysical research communications*, 257: 79-83.
- Arora, R., N. Agarwal, S. Arora, and A. Pandey. 1992. 'Dietary cholesterol induced changes in serum lipoproteins in healthy females', *Materia medica Polona. Polish journal of medicine and pharmacy*, 24: 17-19.
- Avramoglu, R. K., H. Basciano, and K. Adeli. 2006. 'Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states', *Clinica chimica acta*, 368: 1-19.
- Ballantyne, C. M., A. Corsini, M. H. Davidson, H. Holdaas, T. A. Jacobson, E. Leitersdorf, W. März, J. P. Reckless, and E. A. Stein. 2003. 'Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients', *Archives of internal medicine*, 163: 553-64.
- Berg, A. H., T. P. Combs, X. Du, M. Brownlee, and P. E. Scherer. 2001. 'The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action', *Nature medicine*, 7: 947.
- Bombo, R. P., M. S. Afonso, R. M. Machado, M. S. F. Lavrador, V. S. Nunes, E. R. Quintão, M. Koike, S. Catanozi, C. J. Lin, and E. R. Nakandakare. 2013. 'Dietary phytosterol does not accumulate in the arterial wall and prevents atherosclerosis of LDLr-KO mice', *Atherosclerosis*, 231: 442-47.
- Bratanova-Tochkova, T. K., H. Cheng, S. Daniel, S. Gunawardana, Y.-J. Liu, J. Mulvaney-Musa, T. Schermerhorn, S. G. Straub, H. Yajima, and G. W. Sharp. 2002. 'Triggering and augmentation mechanisms, granule pools, and biphasic insulin secretion', *Diabetes*, 51: S83-S90.
- Burg, J. S., and P. J. Espenshade. 2011. 'Regulation of HMG-CoA reductase in mammals and yeast', *Progress in lipid research*, 50: 403-10.
- Calabrò, M. L., S. Tommasini, P. Donato, R. Stancanelli, D. Raneri, S. Catania, C. Costa, V. Villari, P. Ficarra, and R. Ficarra. 2005. 'The rutin/ β -cyclodextrin

- interactions in fully aqueous solution: spectroscopic studies and biological assays', *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 36: 1019-27.
- Calvo, D., D. Gómez-Coronado, Y. Suárez, M. A. Lasunción, and M. A. Vega. 1998. 'Human CD36 is a high affinity receptor for the native lipoproteins HDL, LDL, and VLDL', *Journal of lipid research*, 39: 777-88.
- Carling, D. 2004. 'The AMP-activated protein kinase cascade—a unifying system for energy control', *Trends in biochemical sciences*, 29: 18-24.
- Caterson, I. D., and T. P. Gill. 2002. 'Obesity: epidemiology and possible prevention', *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 16: 595-610.
- Cave, M., I. Deaciuc, C. Mendez, Z. Song, S. Joshi-Barve, S. Barve, and C. McClain. 2007. 'Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition', *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 18: 184-95.
- Chan-Blanco, Y., F. Vaillant, A. Mercedes Perez, M. Reynes, J.-M. Brillouet, and P. Brat. 2006. 'The noni fruit (*Morinda citrifolia* L.): A review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties', *Journal of Food Composition and Analysis*, 19: 645-54.
- Chang, Y.-Y., Y.-L. Lin, D.-J. Yang, C.-W. Liu, C.-L. Hsu, B.-S. Tzang, and Y.-C. Chen. 2013. 'Hepatoprotection of Noni Juice against Chronic Alcohol Consumption: Lipid Homeostasis, Antioxidation, Alcohol Clearance, and Anti-inflammation', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61: 11016-24.
- Chiang, J. Y. 2009. 'Bile acids: regulation of synthesis', *J Lipid Res*, 50: 1955-66.
- Chiang, J. Y. 2013. 'Bile acid metabolism and signaling', *Comprehensive Physiology*.
- Chinn, S., S. H. Downs, J. M. Anto, M. W. Gerbase, B. Leynaert, R. de Marco, C. Janson, D. Jarvis, N. Künzli, and J. Sunyer. 2006. 'Incidence of asthma and net change in symptoms in relation to changes in obesity', *European Respiratory Journal*, 28: 763-71.
- Cho, H., J. Mu, J. K. Kim, J. L. Thorvaldsen, Q. Chu, E. B. Crenshaw, K. H. Kaestner, M. S. Bartolomei, G. I. Shulman, and M. J. Birnbaum. 2001. 'Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB β)', *Science*, 292: 1728-31.
- Collier, J. J., and D. K. Scott. 2004. 'Sweet changes: glucose homeostasis can be altered by manipulating genes controlling hepatic glucose metabolism', *Molecular Endocrinology*, 18: 1051-63.
- Colpo, A. 2005. 'LDL Cholesterol: "Bad" Cholesterol or Bad Science?', *Journal of American Physicians and Surgeons*, 10: 83.
- Cote, M., P. Mauriège, J. Bergeron, N. Almeras, A. Tremblay, I. Lemieux, and J.-P. Despres. 2005. 'Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90: 1434-39.
- de Carvalho, J. B. M., G. S. B. Viana, J. G. M. da Costa, T. F. Marques, A. C. Moreira, Ú. T. de Sousa, J. V. R. Lacerda, E. S. Santos, Í. C. Moreira, M. J. P. Lopes, and M. N. T. de Souza. 2015. 'Morinda citrifolia l. treatments (noni) reduce glycemia in the model of aloxan-induced diabetes in rats', *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 7: A45-A45.
- de Guzman, G. Q., M. C. Ysrael, A. T. L. Dacanay, and J. Q. Dimaano. 2013. 'Comparative hypolipidemic properties between the lyophilized fruit juice of *Morinda citrifolia* L.(Rubiaceae) and lyophilized commercial noni juice in triton and atherogenic diet-induced dyslipidemic rats', *International Journal of Pharmacy Teaching & Practices*, 4: 631-35.

- Demaugre, F., J.-P. Bonnefont, G. Mitchell, N. Nguyen-Hoang, A. Pelet, M. Rimoldi, S. Di Donato, and J.-M. Saudubray. 1988. 'Hepatic and muscular presentations of carnitine palmitoyl transferase deficiency: two distinct entities', *Pediatric research*, 24: 308.
- Demignot, S., F. Beilstein, and E. Morel. 2014. 'Triglyceride-rich lipoproteins and cytosolic lipid droplets in enterocytes: key players in intestinal physiology and metabolic disorders', *Biochimie*, 96: 48-55.
- Denis, G. V., and M. S. Obin. 2013. 'Metabolically healthy obesity': origins and implications', *Molecular aspects of medicine*, 34: 59-70.
- Després, J.-P. 1991. 'Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution', *Current opinion in Lipidology*, 2: 5-15.
- Després, J.-P., and I. Lemieux. 2006. 'Abdominal obesity and metabolic syndrome', *Nature*, 444: 881.
- Després, J. P. 2006. 'Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?', *Annals of medicine*, 38: 52-63.
- Dimitriadis, G., P. Mitrou, V. Lambadiari, E. Maratou, and S. A. Raptis. 2011. 'Insulin effects in muscle and adipose tissue', *Diabetes research and clinical practice*, 93: S52-S59.
- Dixon, A. R., H. McMillen, and N. L. Etkin. 1999. 'Ferment this: the transformation of Noni, a traditional Polynesian medicine (*Morinda citrifolia*, Rubiaceae)', *Economic Botany*, 53: 51-68.
- Dodson, G., and D. Steiner. 1998. 'The role of assembly in insulin's biosynthesis', *Current opinion in structural biology*, 8: 189-94.
- Dong, C., H. Zhou, C. Shen, L.-G. Yu, Y. Ding, Y.-H. Zhang, and Z.-R. Guo. 2015. 'Role of peroxisome proliferator-activated receptors gene polymorphisms in type 2 diabetes and metabolic syndrome', *World journal of diabetes*, 6: 654.
- Dreyer, C., H. Keller, A. Mahfoudi, V. Laudet, G. Krey, and W. Wahli. 1993. 'Positive regulation of the peroxisomal β -oxidation pathway by fatty acids through activation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)', *Biology of the Cell*, 77: 67-74.
- Dubois, S. G., L. K. Heilbronn, S. R. Smith, J. B. Albu, D. E. Kelley, E. Ravussin, and L. A. A. R. Group. 2006. 'Decreased expression of adipogenic genes in obese subjects with type 2 diabetes', *Obesity*, 14: 1543-52.
- Dubois, V., J. Eeckhoutte, P. Lefebvre, and B. Staels. 2017. 'Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis', *The Journal of clinical investigation*, 127: 1202-14.
- Dussossoy, E., P. Brat, E. Bony, F. Boudard, P. Poucheret, C. Mertz, J. Giaimis, and A. Michel. 2011. 'Characterization, anti-oxidative and anti-inflammatory effects of Costa Rican noni juice (*Morinda citrifolia* L.)', *Journal of Ethnopharmacology*, 133: 108-15.
- Ehrmann, D. A. 2005. 'Polycystic ovary syndrome', *New England Journal of Medicine*, 352: 1223-36.
- Esposito, K., F. Giugliano, C. Di Palo, G. Giugliano, R. Marfella, F. D'andrea, M. D'armiento, and D. Giugliano. 2004. 'Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial', *Jama*, 291: 2978-84.
- Fasshauer, M., and R. Paschke. 2003. 'Regulation of adipocytokines and insulin resistance', *Diabetologia*, 46: 1594-603.
- Fayard, E., G. Xue, A. Parcellier, L. Bozulic, and B. A. Hemmings. 2010. 'Protein kinase B (PKB/Akt), a key mediator of the PI3K signaling pathway.' in, *Phosphoinositide 3-kinase in Health and Disease* (Springer).

- Florenzano, F., and P. Salman. 2007. 'Carvedilol for anthracycline cardiomyopathy prevention', *Journal of the American College of Cardiology*, 49: 2142.
- Fondevilla, R., R. Holgado, H. N. Lopez, J. Rodriguez, C. Trinidad, and J. Velasquez. 2010. 'Effect of *Morinda citrifolia* (Noni) fruit powder in the lipid profile of Sprague-Dawley rats'.
- Fontaine, M., A.-F. Dessein, C. Douillard, D. Dobbelaere, M. Brivet, A. Boutron, M. Zater, K. Mention-Mulliez, A. Martin-Ponthieu, and C. Vianey-Saban. 2012. 'A novel mutation in CPT1A resulting in hepatic CPT deficiency.' in, *JIMD Reports-Case and Research Reports*, 2012/3 (Springer).
- Foretz, M., C. Pacot, I. Dugail, P. Lemarchand, C. Guichard, X. le Lièpvre, C. Berthelier-Lubrano, B. Spiegelman, J. B. Kim, and P. Ferré. 1999. 'ADD1/SREBP-1c is required in the activation of hepatic lipogenic gene expression by glucose', *Molecular and cellular biology*, 19: 3760-68.
- Fungwe, T. V., L. Cagen, H. Wilcox, and M. Heimberg. 1992. 'Regulation of hepatic secretion of very low density lipoprotein by dietary cholesterol', *Journal of lipid research*, 33: 179-91.
- Garofalo, R. S., S. J. Orena, K. Rafidi, A. J. Torchia, J. L. Stock, A. L. Hildebrandt, T. Coskran, S. C. Black, D. J. Brees, and J. R. Wicks. 2003. 'Severe diabetes, age-dependent loss of adipose tissue, and mild growth deficiency in mice lacking Akt2/PKB β ', *The Journal of clinical investigation*, 112: 197-208.
- Ghosh, S., A. K. Singh, B. Aruna, S. Mukhopadhyay, and N. Z. Ehtesham. 2003. 'The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin: functional implications', *Gene*, 305: 27-34.
- Giannini, E. G., R. Testa, and V. Savarino. 2005. 'Liver enzyme alteration: a guide for clinicians', *Canadian medical association journal*, 172: 367-79.
- Goedeke, L., N. Rotllan, A. Canfrán-Duque, J. F. Aranda, C. M. Ramírez, E. Araldi, C.-S. Lin, N. N. Anderson, A. Wagschal, and R. De Cabo. 2015. 'MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels', *Nature medicine*, 21: 1280.
- Goldstein, J. L., S. K. Basu, and M. S. Brown. 1983. '[19] Receptor-mediated endocytosis of low-density lipoprotein in cultured cells.' in, *Methods in Enzymology* (Elsevier).
- Goldstein, J. L., R. A. DeBose-Boyd, and M. S. Brown. 2006. 'Protein Sensors for Membrane Sterols', *Cell*, 124: 35-46.
- Gremlich, S., C. Bonny, G. Waeber, and B. Thorens. 1997. 'Fatty acids decrease IDX-1 expression in rat pancreatic islets and reduce GLUT2, glucokinase, insulin, and somatostatin levels', *Journal of Biological chemistry*, 272: 30261-69.
- Grundy, S. M. 2012. 'Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk', *Journal of the American College of Cardiology*, 59: 635-43.
- Grundy, S. M., H. B. Brewer, J. I. Cleeman, S. C. Smith, and C. Lenfant. 2004. 'Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition', *Circulation*, 109: 433-38.
- Gu, X., B. Trigatti, S. Xu, S. Acton, J. Babitt, and M. Krieger. 1998. 'The efficient cellular uptake of high density lipoprotein lipids via scavenger receptor class B type I requires not only receptor-mediated surface binding but also receptor-specific lipid transfer mediated by its extracellular domain', *Journal of Biological chemistry*, 273: 26338-48.
- Guerre-Millo, M. 2002. 'Adipose tissue hormones', *Journal of Endocrinological*

- Investigation, 25: 855-61.
- Hadijah, H., M. Ayub, H. Zaridah, and A. Normah. 2008. 'Hypolipidemic activity of an aqueous extract of *Morinda citrifolia* fruit in normal and streptozotocin-induced diabetic rats', *J. Trop. Agric. and Fd. Sc*, 36: 77-85.
- Halaas, J., and J. Friedman. 1997. 'Leptin and its receptor', *Journal of endocrinology*, 155: 215-16.
- Hirazumi, A., and E. Furusawa. 1999. 'An immunomodulatory polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia*(noni) with antitumour activity', *Phytotherapy Research*, 13: 380-87.
- Hirazumi, A., E. Furusawa, S. Chou, and Y. Hokama. 1993. "Anticancer activity of *Morinda citrifolia* (noni) on intraperitoneally implanted Lewis lung carcinoma in syngeneic mice." In *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 145-46.
- Horton, J. D., J. L. Goldstein, and M. S. Brown. 2002. 'SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver', *The Journal of clinical investigation*, 109: 1125-31.
- Horton, J. D., I. Shimomura, M. S. Brown, R. E. Hammer, J. L. Goldstein, and H. Shimano. 1998. 'Activation of cholesterol synthesis in preference to fatty acid synthesis in liver and adipose tissue of transgenic mice overproducing sterol regulatory element-binding protein-2', *The Journal of clinical investigation*, 101: 2331-39.
- Hotamisligil, G. S., N. S. Shargill, and B. M. Spiegelman. 1993. 'Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance', *Science*, 259: 87-91.
- Hu, P., A. Mondino, E. Skolnik, and J. Schlessinger. 1993. 'Cloning of a novel, ubiquitously expressed human phosphatidylinositol 3-kinase and identification of its binding site on p85', *Molecular and cellular biology*, 13: 7677-88.
- Hwang, L.-C., C.-H. Bai, and C.-J. Chen. 2006. 'Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Taiwan', *Journal of the Formosan Medical Association*, 105: 626-35.
- Inada, A. C., P. S. Figueiredo, R. A. dos Santos-Eichler, K. d. C. Freitas, P. A. Hiane, A. P. de Castro, and R. d. C. A. Guimarães. 2017. '*Morinda citrifolia* Linn. (Noni) and Its Potential in Obesity-Related Metabolic Dysfunction', *Nutrients*, 9: 540.
- Ishibashi, Y., T. Matsui, F. Isami, Y. Abe, T. Sakaguchi, Y. Higashimoto, and S.-i. Yamagishi. 2017. 'N-butanol extracts of *Morinda citrifolia* suppress advanced glycation end products (AGE)-induced inflammatory reactions in endothelial cells through its anti-oxidative properties', *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17: 137.
- Istvan, E. S., and J. Deisenhofer. 2001. 'Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase', *Science*, 292: 1160-64.
- Jainkittivong, A., T. Butsarakamruha, and R. P. Langlais. 2009. 'Antifungal activity of *Morinda citrifolia* fruit extract against *Candida albicans*', *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 108: 394-98.
- Janke, J., S. Engeli, K. Gorzelnik, F. C. Luft, and A. M. Sharma. 2002. 'Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance', *Obesity*, 10: 1-5.
- Jayaraman, S. K., M. S. Manoharan, and S. Illanchezian. 2008. 'Antibacterial, antifungal and tumor cell suppression potential of *Morinda citrifolia* fruit extracts', *International journal of integrative biology*, 3: 44-49.

- Jensen-Urstad, A. P., and C. F. Semenkovich. 2012. 'Fatty acid synthase and liver triglyceride metabolism: housekeeper or messenger?', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1821: 747-53.
- Ju, T., K. Brewer, A. D'Souza, R. D. Cummings, and W. M. Canfield. 2002. 'Cloning and expression of human core 1 β 1, 3-galactosyltransferase', *Journal of Biological chemistry*, 277: 178-86.
- Kahn, B. B., T. Alquier, D. Carling, and D. G. Hardie. 2005. 'AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism', *Cell metabolism*, 1: 15-25.
- Kalay, N., E. Basar, I. Ozdogru, O. Er, Y. Cetinkaya, A. Dogan, A. Oguzhan, N. K. Eryol, R. Topsakal, and A. Ergin. 2006. 'Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy', *Journal of the American College of Cardiology*, 48: 2258-62.
- Kaur, J. 2014. 'A comprehensive review on metabolic syndrome', *Cardiology research and practice*, 2014.
- Kendall, D. M., and A. P. Harmel. 2002. 'The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance', *American Journal of Managed Care*, 8: S635-S53.
- Kent, A. P., and I. M. Stylianou. 2011. 'Scavenger receptor class B member 1 protein: hepatic regulation and its effects on lipids, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis', *Hepatic medicine: evidence and research*, 3: 29.
- Khamzina, L., P. A. Gruppuso, and J. R. Wands. 2003. 'Insulin signaling through insulin receptor substrate 1 and 2 in normal liver development', *Gastroenterology*, 125: 572-85.
- Kim, H.-J., S.-H. Hong, S.-H. Chang, S. Kim, A. Y. Lee, Y. Jang, O. Davaadamdin, K.-N. Yu, J.-E. Kim, and M.-H. Cho. 2016. 'Effects of feeding a diet containing *Gymnema sylvestre* extract: Attenuating progression of obesity in C57BL/6J mice', *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 9: 437-44.
- Kleiner, D. E., E. M. Brunt, M. Van Natta, C. Behling, M. J. Contos, O. W. Cummings, L. D. Ferrell, Y. C. Liu, M. S. Torbenson, and A. Unalp-Arida. 2005. 'Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease', *Hepatology*, 41: 1313-21.
- Kotchen, T. A., C. E. Grim, J. M. Kotchen, S. Krishnaswami, H. Yang, R. G. Hoffmann, and E. L. McGinley. 2008. 'Altered relationship of blood pressure to adiposity in hypertension', *American journal of hypertension*, 21: 284-89.
- Kuo, Y.-H., C.-H. Lin, and C.-C. Shih. 2016. 'Dehydroeburicoic acid from *Antrodia camphorata* prevents the diabetic and dyslipidemic state via modulation of glucose transporter 4, peroxisome proliferator-activated receptor α expression and AMP-activated protein kinase phosphorylation in high-fat-fed Mice', *International journal of molecular sciences*, 17: 872.
- Kylin, E. 1923. 'Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka" mie-Hyperurika" miesyndrom', *Zentralblatt für innere Medizin*, 44: 105-27.
- Lapidus, L., C. Bengtsson, B. Larsson, K. Pennert, E. Rybo, and L. Sjöström. 1984. 'Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden', *Br Med J (Clin Res Ed)*, 289: 1257-61.
- Lee, S.-Y., S.-L. Park, J.-T. Hwang, S.-H. Yi, Y.-D. Nam, and S.-I. Lim. 2012. 'Antidiabetic Effect of *Morinda citrifolia* (Noni) Fermented by Cheonggukjang in KK-A(y) Diabetic Mice', *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*, 2012: 163280.

- Lee, S. J., T. Sekimoto, E. Yamashita, E. Nagoshi, A. Nakagawa, N. Imamoto, M. Yoshimura, H. Sakai, K. T. Chong, and T. Tsukihara. 2003. 'The Structure of Importin- β Bound to SREBP-2: Nuclear Import of a Transcription Factor', *Science*, 302: 1571-75.
- Li, J., L.-C. Chang, M. Wall, D. K. W. Wong, X. Yu, and Y. Wei. 2013. 'Antitumor activity of fermented noni exudates and its fractions', *Molecular and Clinical Oncology*, 1: 161-64.
- Li, R. W., S. P. Myers, D. N. Leach, G. D. Lin, and G. Leach. 2003. 'A cross-cultural study: anti-inflammatory activity of Australian and Chinese plants', *Journal of Ethnopharmacology*, 85: 25-32.
- Li, T., E. Owsley, M. Matozel, P. Hsu, C. M. Novak, and J. Y. Chiang. 2010. 'Transgenic expression of cholesterol 7 α -hydroxylase in the liver prevents high-fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice', *Hepatology*, 52: 678-90.
- Lin, Y.-L., Y.-Y. Chang, D.-J. Yang, B.-S. Tzang, and Y.-C. Chen. 2013. 'Beneficial effects of noni (*Morinda citrifolia* L.) juice on livers of high-fat dietary hamsters', *Food Chemistry*, 140: 31-38.
- Lin, Y.-L., C.-H. Chou, D.-J. Yang, J.-W. Chen, B.-S. Tzang, and Y.-C. Chen. 2012. 'Hypolipidemic and antioxidative effects of noni (*Morinda citrifolia* L.) juice on high-fat/cholesterol-dietary hamsters', *Plant foods for human nutrition*, 67: 294-302.
- Lin, Y.-L., H.-W. Lin, Y.-C. Chen, D.-J. Yang, C.-C. Li, and Y.-Y. Chang. 2017. 'Hepatoprotective effects of naturally fermented noni juice against thioacetamide-induced liver fibrosis in rats', *Journal of the Chinese Medical Association*, 80: 212-21.
- Liu, Y., Q. Wang, Y.-b. Pan, Z.-j. Gao, Y.-f. Liu, and S.-h. Chen. 2008. 'Effects of over-expressing resistin on glucose and lipid metabolism in mice', *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 9: 44-50.
- Livak, K. J., and T. D. Schmittgen. 2001. 'Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT Method', *Methods*, 25: 402-08.
- Locher, C. P., M. T. Burch, H. F. Mower, J. Berestecky, H. Davis, B. Van Poel, A. Lasure, D. A. V. Berghe, and A. J. Vlietinck. 1995. 'Anti-microbial activity and anti-complement activity of extracts obtained from selected Hawaiian medicinal plants', *Journal of Ethnopharmacology*, 49: 23-32.
- Lochhead, P. A., I. P. Salt, K. S. Walker, D. G. Hardie, and C. Sutherland. 2000. '5-Aminoimidazole-4-carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCCK and glucose-6-phosphatase', *Diabetes*, 49: 896-903.
- Long, Y. C., and J. R. Zierath. 2006. 'AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation', *The Journal of clinical investigation*, 116: 1776-83.
- Mandukhail, S.-u. R., N. Aziz, and A.-H. Gilani. 2010. 'Studies on antidyslipidemic effects of *Morinda citrifolia* (Noni) fruit, leaves and root extracts', *Lipids in Health and Disease*, 9: 88-88.
- Mcfarlane, S. I., M. Banerji, and J. R. Sowers. 2001. 'Insulin resistance and cardiovascular disease', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86: 713-18.
- Mckoy, M., E. A. Thomas, and O. R. Simon. 2002. "Preliminary investigation of the anti-inflammatory properties of an aqueous extract from *Morinda citrifolia* (Noni)." In *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 76-78. Seattle,

- Wash.: The Society.
- Menting, J. G., J. Whittaker, M. B. Margetts, L. J. Whittaker, G. K.-W. Kong, B. J. Smith, C. J. Watson, L. Žáková, E. Kletvíková, and J. Jiráček. 2013. 'How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor', *Nature*, 493: 241.
- Miller, J., A. Rosenbloom, and J. Silverstein. 2004. 'Childhood obesity', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89: 4211-18.
- Miyake, J. H., X. T. Duong-Polk, J. M. Taylor, E. Z. Du, L. W. Castellani, A. J. Lusis, and R. A. Davis. 2002. 'Transgenic expression of cholesterol-7- α -hydroxylase prevents atherosclerosis in C57BL/6J mice', *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 22: 121-26.
- Miyake, K., W. Ogawa, M. Matsumoto, T. Nakamura, H. Sakaue, and M. Kasuga. 2002. 'Hyperinsulinemia, glucose intolerance, and dyslipidemia induced by acute inhibition of phosphoinositide 3-kinase signaling in the liver', *The Journal of clinical investigation*, 110: 1483-91.
- Mofrad, P., M. J. Contos, M. Haque, C. Sargeant, R. A. Fisher, V. A. Luketic, R. K. Sterling, M. L. Shiffman, R. T. Stravitz, and A. J. Sanyal. 2003. 'Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values', *Hepatology*, 37: 1286-92.
- Moller, D. E. 2001. 'New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome', *Nature*, 414: 821.
- Moreno, L. A., and G. Rodríguez. 2007. 'Dietary risk factors for development of childhood obesity', *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 10: 336-41.
- Morton, J. F. 1992. 'The ocean-going noni, or Indian Mulberry (*Morinda citrifolia*, Rubiaceae) and some of its "colorful" relatives', *Economic Botany*, 46: 241-56.
- Motshakeri, M., and H. M. Ghazali. 2015. 'Nutritional, phytochemical and commercial quality of Noni fruit: A multi-beneficial gift from nature', *Trends in Food Science & Technology*, 45: 118-29.
- Mullur, R., Y.-Y. Liu, and G. A. Brent. 2014. 'Thyroid hormone regulation of metabolism', *Physiological reviews*, 94: 355-82.
- Murtagh, E. M., C. Boreham, A. Nevill, G. Davison, T. Trinick, E. Duly, M. El-Agnaf, and M. H. Murphy. 2005. 'Acute responses of inflammatory markers of cardiovascular disease risk to a single walking session', *Journal of physical activity and health*, 2: 324-32.
- Nayak, B. S., J. R. Marshall, G. Isitor, and A. Adogwa. 2011. 'Hypoglycemic and Hepatoprotective Activity of Fermented Fruit Juice of *Morinda citrifolia* (Noni) in Diabetic Rats', *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*, 2011: 875293.
- Nelson, S. C., and C. R. Elevitch. 2006. *Noni: the complete guide for consumers and growers* (1st ed. Permanent Agriculture Resources).
- Nerurkar, P. V., A. Nishioka, P. O. Eck, L. M. Johns, E. Volper, and V. R. Nerurkar. 2012. 'Regulation of glucose metabolism via hepatic forkhead transcription factor 1 (FoxO1) by *Morinda citrifolia* (noni) in high-fat diet-induced obese mice', *The British journal of nutrition*, 108: 218-28.
- Nishioka, A. 2007. 'Health effects of *Morinda citrifolia* (noni) on lipid and glucose metabolism'.
- Nohturfft, A., R. A. DeBose-Boyd, S. Scheek, J. L. Goldstein, and M. S. Brown. 1999. 'Sterols regulate cycling of SREBP cleavage-activating protein (SCAP)

- between endoplasmic reticulum and Golgi', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96: 11235-40.
- Nualsanit, T., P. Rojanapanthu, W. Gritsanapan, S.-H. Lee, D. Lawson, and S. J. Baek. 2012. 'Damnacanthol, a noni component, exhibits antitumorigenic activity in human colorectal cancer cells', *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23: 915-23.
- Nyblom, H., U. Berggren, J. Balldin, and R. Olsson. 2004. 'High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking', *Alcohol and alcoholism*, 39: 336-39.
- Paththinige, C., N. Sirisena, and V. Dissanayake. 2017. 'Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia—a comprehensive literature review', *Lipids in Health and Disease*, 16: 103.
- Peeters, A., J. J. Barendregt, F. Willekens, J. P. Mackenbach, A. Al Mamun, and L. Bonneux. 2003. 'Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis', *Annals of internal medicine*, 138: 24-32.
- Perrone, R. D., N. E. Madias, and A. S. Levey. 1992. 'Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts', *Clinical chemistry*, 38: 1933-53.
- Pilkis, S. J., and D. Granner. 1992. 'Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis', *Annual review of physiology*, 54: 885-909.
- POULIOT, M. C., J. P. DESPRÉS, S. Moorjani, P. Lupien, A. Tremblay, A. Nadeau, and C. Bouchard. 1991. 'Regional variation in adipose tissue lipoprotein lipase activity: association with plasma high density lipoprotein levels', *European journal of clinical investigation*, 21: 398-405.
- Pundir, C., and J. Narang. 2013. 'Determination of triglycerides with special emphasis on biosensors: A review', *International journal of biological macromolecules*, 61: 379-89.
- Qi, Y., C. Jiang, J. Cheng, K. W. Krausz, T. Li, J. M. Ferrell, F. J. Gonzalez, and J. Y. Chiang. 2015. 'Bile acid signaling in lipid metabolism: Metabolomic and lipidomic analysis of lipid and bile acid markers linked to anti-obesity and anti-diabetes in mice', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851: 19-29.
- Rader, D. J. 2006. 'Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies', *The Journal of clinical investigation*, 116: 3090-100.
- Rajkovic, N., M. Zamaklar, K. Lalic, A. Jotic, L. Lukic, T. Milicic, S. Singh, L. Stosic, and N. M. Lalic. 2014. 'Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention', *International journal of environmental research and public health*, 11: 4049-65.
- Ram, J. 2003. "Noni processing and quality control: protecting the image of Hawaiian products." In *Proceedings of the 2002 Hawaii noni conference*. University of Hawaii at Manoa: College of Tropical Agriculture and Human Resources, 25-28.
- Reaven, G. M. 1988. 'Role of insulin resistance in human disease', *Diabetes*, 37: 1595-607.
- Riobó Serván, P. 2013. 'Obesidad y diabetes', *Nutricion hospitalaria*, 28: 138-43.
- Saltiel, A. R., and C. R. Kahn. 2001. 'Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism', *Nature*, 414: 799.
- Sapiro, J. M., M. T. Mashek, A. S. Greenberg, and D. G. Mashek. 2009. 'Hepatic

- triacylglycerol hydrolysis regulates peroxisome proliferator-activated receptor α activity', *Journal of lipid research*, 50: 1621-29.
- Sasnan, G. S., E. Hanani, and J. Kristianto. 2014. 'Effect of *Morinda citrifolia* fruit extract capsule on total cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia', *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13: 1319-26.
- Scherer, P. E., S. Williams, M. Fogliano, G. Baldini, and H. F. Lodish. 1995. 'A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes', *Journal of Biological chemistry*, 270: 26746-49.
- Scriver, C. R., A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle, B. Childs, K. W. Kinzler, and B. Vogelstein. 2000. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 4 Volume Set (McGraw-Hill Professional Publishing).
- Seedorf, U., and G. Assmann. 2001. 'The role of PPAR alpha in obesity', *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, 11: 189-94.
- Shepherd, P. R., D. J. Withers, and K. Siddle. 1998. 'Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling', *Biochemical Journal*, 333: 471-90.
- Shimomura, I., M. Matsuda, R. E. Hammer, Y. Bashmakov, M. S. Brown, and J. L. Goldstein. 2000. 'Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice', *Molecular cell*, 6: 77-86.
- Shimomura, I., H. Shimano, B. S. Korn, Y. Bashmakov, and J. D. Horton. 1998. 'Nuclear sterol regulatory element-binding proteins activate genes responsible for the entire program of unsaturated fatty acid biosynthesis in transgenic mouse liver', *Journal of Biological chemistry*, 273: 35299-306.
- Shoeb, A., M. C. Alwar, P. J. Shenoy, and P. Gokul. 2016. 'Effect of *Morinda citrifolia* (Noni) Fruit Juice on High Fat Diet Induced Dyslipidemia in Rats', *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 10: FF06-FF10.
- Smith, P. K., R. I. Krohn, G. Hermanson, A. Mallia, F. Gartner, M. Provenzano, E. Fujimoto, N. Goeke, B. Olson, and D. Klenk. 1985. 'Measurement of protein using bicinchoninic acid', *Analytical biochemistry*, 150: 76-85.
- Sorbi, D., J. Boynton, and K. D. Lindor. 1999. 'The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease', *The American journal of gastroenterology*, 94: 1018.
- Soutar, A., and B. Knight. 1990. 'Structure and regulation of the LDL-receptor and its gene', *British medical bulletin*, 46: 891-916.
- Stoops, J. K., P. Ross, M. J. Arslanian, K. C. Aune, S. J. Wakil, and R. M. Oliver. 1979. 'Physicochemical studies of the rat liver and adipose fatty acid synthetases', *Journal of Biological chemistry*, 254: 7418-26.
- Subramanian, S., and R. Mahadeva. 2010. 'Amelioration of diabetic dyslipidemia by *Morinda citrifolia* fruits on streptozotocin induced diabetic rats', *Journal of Pharmacy Research*, 3: 843-48.
- Tao, R., J. Gong, X. Luo, M. Zang, W. Guo, R. Wen, and Z. Luo. 2010. 'AMPK exerts dual regulatory effects on the PI3K pathway', *Journal of molecular signaling*, 5: 1.
- Thorens, B., and M. Mueckler. 2010. 'Glucose transporters in the 21st Century', *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 298: E141-5.
- TOITA, R., T. KAWANO, S. FUJITA, M. MURATA, and J.-H. KANG. 2017. 'Increased hepatic inflammation in a normal-weight mouse after long-term

- high-fat diet feeding', *Journal of Toxicologic Pathology*: 2017-0038.
- Tuttolomondo, A., D. Di Raimondo, R. Pecoraro, V. Arnao, A. Pinto, and G. Licata. 2012. 'Atherosclerosis as an inflammatory disease', *Current pharmaceutical design*, 18: 4266-88.
- Tyllianakis, P. E., S. E. Kakabakos, G. P. Evangelatos, and D. S. Ithakissios. 1994. 'Direct Colorimetric Determination of Solid-Supported Functional Groups and Ligands Using Bicinchoninic Acid', *Analytical biochemistry*, 219: 335-40.
- VAGUE, J. 1947. 'Not Available', *La Presse medicale*, 55: 339.
- Vague, J., R. Combes, M. Tramon, and S. Angeletti. 1979. "In Medical complications of obesity. Edited by M Mancini, B Lewis and F Contaldo." In.: London, Academic Press.
- Vance, D. E., and H. Van den Bosch. 2000. 'Cholesterol in the year 2000', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1529: 1-8.
- Wang, H., and D.-Q. Peng. 2011. 'New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity', *Lipids in Health and Disease*, 10: 176.
- Wang, M.-Y., D. Nowicki, G. Anderson, J. Jensen, and B. West. 2008. 'Liver Protective Effects of *Morinda citrifolia* (Noni)', *Plant Foods for Human Nutrition (Dordrecht, Netherlands)*, 63: 59-63.
- Wang, M.-Y., L. Peng, V. Weidenbacher-Hoper, S. Deng, G. Anderson, and B. J. West. 2012. 'Noni Juice Improves Serum Lipid Profiles and Other Risk Markers in Cigarette Smokers', *The Scientific World Journal*, 2012: 594657.
- Wang, M.-Y., B. J. West, C. J. Jensen, D. Nowicki, C. Su, A. K. Palu, and G. Anderson. 2002. '*Morinda citrifolia* (Noni): a literature review and recent advances in Noni research'.
- Williams, A. L., and J. H. Hoofnagle. 1988. 'Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis relationship to cirrhosis', *Gastroenterology*, 95: 734-39.
- Wolfgang, M. J., T. Kurama, Y. Dai, A. Suwa, M. Asaumi, S.-i. Matsumoto, S. H. Cha, T. Shimokawa, and M. D. Lane. 2006. 'The brain-specific carnitine palmitoyltransferase-1c regulates energy homeostasis', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103: 7282-87.
- Wu, M., S. B. Singh, J. Wang, C. C. Chung, G. Salituro, B. V. Karanam, S. H. Lee, M. Powles, K. P. Ellsworth, and M. E. Lassman. 2011. 'Antidiabetic and antisteatotic effects of the selective fatty acid synthase (FAS) inhibitor platensimycin in mouse models of diabetes', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108: 5378-83.
- Wymann, M. P., and R. Schneiter. 2008. 'Lipid signalling in disease', *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9: 162.
- Yamada, Y., and N. Fausto. 1998. 'Deficient liver regeneration after carbon tetrachloride injury in mice lacking type 1 but not type 2 tumor necrosis factor receptor', *The American journal of pathology*, 152: 1577.
- Yamauchi, T., J. Kamon, Y. Ito, A. Tsuchida, T. Yokomizo, S. Kita, T. Sugiyama, M. Miyagishi, K. Hara, and M. Tsunoda. 2003. 'Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects', *Nature*, 423: 762.
- Yamauchi, T., J. Kamon, Y. a. Minokoshi, Y. Ito, H. Waki, S. Uchida, S. Yamashita, M. Noda, S. Kita, and K. Ueki. 2002. 'Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase', *Nature medicine*, 8: 1288.
- Ye, Q., Y. Chen, H. Lei, Q. Liu, J. F. Moorhead, Z. Varghese, and X. Z. Ruan. 2009.

- 'Inflammatory stress increases unmodified LDL uptake via LDL receptor: an alternative pathway for macrophage foam-cell formation', *Inflammation research*, 58: 809-18.
- Yu, H., S. Li, M.-T. Huang, and C.-T. Ho. 2008. 'Antiinflammatory Constituents in Noni Fruits.' in, *Dietary Supplements* (American Chemical Society).
- Yu, S., S. Rao, and J. K. Reddy. 2003. 'Peroxisome proliferator-activated receptors, fatty acid oxidation, steatohepatitis and hepatocarcinogenesis', *Current molecular medicine*, 3: 561-72.
- Zhang, Y., K. L. Ma, X. Z. Ruan, and B. C. Liu. 2016. 'Dysregulation of the low-density lipoprotein receptor pathway is involved in lipid disorder-mediated organ injury', *International journal of biological sciences*, 12: 569.
- Zheng, Y., A. Ma, Q. Wang, X. Han, J. Cai, E. G. Schouten, F. J. Kok, and Y. Li. 2013. 'Relation of leptin, ghrelin and inflammatory cytokines with body mass index in pulmonary tuberculosis patients with and without type 2 diabetes mellitus', *PloS one*, 8: e80122.
- Zimmet, P. 2005. 'A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results', *Diabetes Voice*, 23: 469-80.
- Zimmet, P., K. Alberti, and J. Shaw. 2001. 'Global and societal implications of the diabetes epidemic', *Nature*, 414: 782.

