

私立東海大學生物學系 博士論文

指導教授：林碧堯 (Pi-Yao Lin)
鄭 葳 (Vivian C. Yang)
歐保羅 (Paul S. Alexander)

鋅在活體及離體實驗中對高血糖與
瘦體素生成的影響

In vivo and *in vitro* studies of the influence
of zinc on hyperglycemia
and leptin production

研究生：陳明德 (Ming-Der Chen)

中華民國八十九年十二月四日

誌謝

非常感謝林碧堯教授帶領我進入此研究領域，與多年以來在實驗工作上的指導及生活應對上的教誨。衷心感激鄭葳教授與歐保羅教授從我到東海大學生物系就讀開始迄今對我的提攜，在論文實驗上的啟發及細心教導，並包容我的魯莽。衷心感謝台中醫院林文翰院長在擔任台中榮總新陳代謝科主任期間對我實驗工作的全力支持。台北榮總教研部何橈通主任對本人在研究實驗上的指導與協助，令我深感受益良多。十分感謝長庚醫學院樓迎統教授與中山醫學院陳曉鈴教授對本論文的指正及建言。感謝行政院國科會與台中榮總所提供的實驗設備及研究經費補助。此外，也要感謝宋育民、尹國材、王志堅、鄒中泰等諸位醫師在實驗工作上的參與討論及熱心協助。而如果沒有家人的全力支持，我也無法完成此論文。最後，謹以此論文呈獻給所有愛護我的師長與親友。

目 錄

	頁
目錄	i
中文摘要	ii
英文摘要	iii
前言	1
實驗方法	
I. 鋅對肥胖小鼠之血糖濃度與脂肪細胞代謝的影響	16
II. 鋅對神經胜肽Y 所誘發飲食過多現象的影響	21
III. 血鋅及血瘦體素濃度的晝夜節律變化	23
IV. 鋅對脂肪組織瘦體素生成的影響	25
V. 鋅對高血糖小鼠之血瘦體素與血糖濃度的影響	29
實驗結果	
I. 鋅降低肥胖小鼠的高血糖	33
II. 鋅降低神經胜肽Y 所誘發的飲食過多現象	36
III. 肥胖者與非胖者有相同的血鋅及血瘦體素濃度晝夜節律	38
IV. 鋅增加脂肪組織的瘦體素生成	39
V. 鋅增加高血糖小鼠的血瘦體素濃度	43
討論	47
參考文獻	62
表目與圖目	80
表與圖	81
附錄	105
個人資料	119

中文摘要

鋅缺乏會造成動物個體生理功能上的缺陷。本論文的研究目的在探討鋅補充對高血糖與瘦體素生成的影響。鋅補充能顯著降低肥胖小鼠的高血糖。離體實驗證實鋅單獨處理可增加非肥胖小鼠脂肪細胞的葡糖攝取與脂肪形成，而鋅合併胰島素處理才會增加肥胖小鼠脂肪細胞的葡糖攝取與脂肪形成。對鏈佐黴素或蔗糖水所誘發的高血糖小鼠，鋅補充可顯著升高其血瘦體素濃度與降低其攝食量與高血糖。此外，在小鼠與人體脂肪組織的離體實驗上，鋅可顯著促進瘦體素的生成。由此推測鋅可能藉由增加瘦體素生成進而降低高血糖。同時我們發現血鋅及血瘦體素濃度的晝夜節律變化情形在肥胖患者與其對照者間並無差異，不過血鋅濃度與血瘦體素濃度間有負相關性。由血瘦體素濃度升高前的血鋅濃度下降結果推測脂肪組織對鋅的攝取增加可促進瘦體素的生成。此外，在小鼠活體實驗上，鋅補充有降低神經胜肽 Y 所誘發飲食過多的現象。由於瘦體素可降低神經胜肽 Y 活性，因此鋅可能經由增加瘦體素生成而降低神經胜肽 Y 所誘發的飲食過多現象。由以上實驗結果顯示鋅是瘦體素生成及血糖衡定的調節因子。

英文摘要

Zinc deficiency is associated with widespread disturbance of animal body functions. In the present study, the focus of research is on the influence of zinc supplementation on hyperglycemia and leptin production. Zinc supplementation significantly reduced the hyperglycemia of genetically obese (*ob/ob*) mice. In *in vitro* studies, zinc given alone or zinc with insulin significantly increased the glucose uptake and lipogenesis in adipose tissues of lean and obese mice, respectively. Zinc supplementation significantly elevated circulating leptin concentration and reduced food intake and hyperglycemia in both streptozotocin-induced diabetes and sucrose-induced diabetes. The *in vitro* studies on both mouse and human adipose tissues also show that zinc significantly enhanced leptin production. In this study, the pattern of circadian changes in plasma zinc and leptin did not differ between obese men and their lean controls, with an inverse correlation between plasma zinc and leptin concentration. It appears that the decrease in plasma zinc just prior to the increase in plasma leptin suggests that zinc uptake by adipose tissue is essential for leptin secretion. Furthermore, it was found that neuropeptide Y-induced hyperphagia was significantly attenuated by zinc treatment in normal mice. In summary, this work indicates that zinc is a mediator of leptin production and glucose homeostasis.

前言

高血糖與肥胖

食物中的醣類在腸胃道經消化分解後所產生的葡萄糖，除可直接被細胞利用做為其新陳代謝的能量來源外，也會被運送至肝臟、肌肉組織及脂肪組織貯存。胰島素可促進細胞的葡萄糖吸收，因此當胰島素缺乏或胰島素機能障礙時，葡萄糖就無法被細胞利用，進而造成血糖濃度上升 [Alberti and Krall 1991, Felig and Bergman 1995]。在血糖持續升高的情況下（高血糖, hyperglycemia），即會造成葡糖失耐（glucose intolerance）及糖尿病。糖尿病可分為二型：第一型肇因於胰島素缺乏；第二型則肇因於胰島素抗性（insulin resistance）[American Diabetes Association 2000]。第一型多發生在青少年時期，由於自體免疫作用等造成胰腺破壞及胰島素分泌減少，進而導致葡萄糖的利用降低及出現高血糖。第二型則主要發生在成年人，由於周邊組織的胰島素活性下降（胰島素受體數目減少及親和力降低，與受體後的訊號傳遞發生異常），為了要維持血糖濃度的穩定反而更促進胰島素的分泌，但隨著周邊組織胰島素抗性的持續惡化及胰腺分泌胰島素的能力下降後，就會導致出現高血糖及葡糖失耐。

肥胖是體內能量過度累積的結果。當由飲食中所攝取的能量多於

生理代謝的需求量時，過多能量會以脂肪的形式累積在脂肪組織，並使得脂肪細胞肥大及體脂肪增加，進而造成肥胖 [Belfiore et al. 1992, Stunkard and Wadden 1993, Gibbs 1996]。在以身體質量指數 (BMI, kg/m^2) 26.4 作為肥胖指標下，台灣居民的肥胖盛行率約為 15 % [高美丁等, 1999]。造成肥胖的原因極為複雜，並非由單一因素所造成，而是遺傳因子 [Barsh et al. 2000] 與環境因素 [Hill and Peters 1998] 交互作用下的結果。

食物攝取過量或能量消耗減少都會造成肥胖 [Bray 1999]。由動物實驗上已知在經過餵飼高脂或高能量食物後動物會出現肥胖 [James 1984, Scalfani 1991]，而此現象也可從美國日裔移民因飲食習慣的改變 (由低脂變為高脂) 會造成他們容易發生肥胖的結果得到驗證 [Bray and Popkin 1998]。腦部下視丘是控制食慾及調節體重的重要部位，而破壞下視丘的特定區域後也會造成個體的攝食量出現變化，如破壞下視丘腹中核區域會造成攝食量增加及肥胖 [Lightman and Everitt 1986, Friedman and Leibel 1992]。已知有許多神經遞素 (neurotransmitter) 可作用於腦部下視丘而影響食慾，如神經勝肽 Y (neuropeptide Y, NPY)、甘丙胺素 (galanin)、orexin、agouti-related peptide (AGRP)、melanin-concentrating hormone (MCH) 等會顯著增加攝食量，而 glucagon-like peptide-1 (GLP-1)、皮釋素 (corticotropin-releasing hormone, CRH)、甲釋素 (thyrotropin-releasing hormone, TRH)、膽囊收

縮素 (cholecystokinin, CCK)、5-羥色胺 (serotonin, 5-HT) 等則有抑制食慾的作用 [Flier and Maratos-Flier 1998, Woods et al. 1998, Schwartz et al. 2000]。因此使用 5-羥色胺興奮劑來降低攝食量就被利用於減肥治療上 [Blundell 1992, Wellman 1992, Bray and Tartaglia 2000]。

對哺乳類動物而言，約有 2/3 的能量消耗是被使用來進行維持體溫、細胞內外離子濃度、肌肉收縮等基礎代謝作用上，此部份的能量消耗與體內瘦組織 (lean mass) 的多寡有直接關係，而約有 25 % 與 10 % 能量是分別消耗在活動 (運動) 與食物產熱作用 (thermic effect of food)。這些耗能作用如果較差的話會造成肥胖。已知體脂肪較多的人活動量比較少，而活動量較少的人也比較容易會肥胖 [Miller et al. 1990, Williamson et al. 1993]。食物產熱作用包括食物本身所引發的產熱 (如辣椒，obligatory thermogenesis) 與進食後體內所引發的產熱 (facultative thermogenesis)。後者是因為個體要消除過多攝食能量的一種生理適應，此作用是由褐色脂肪組織 (brown adipose tissue, BAT) 粒線體上的解偶聯蛋白 (uncoupling protein UCP₁) 所進行，而其活性可受交感神經或甲狀腺素等調節 [Himms-Hagen 1989, Lowell and Spiegelman 2000]。因此除了運動外，腎上腺素興奮劑也被使用來減肥 [Astrup et al. 1992, Wellman 1992, Bray and Tartaglia 2000]。

另外從肥胖父母比較容易會有肥胖子女的現象知道肥胖具有高度的遺傳性 (40 %-70 %) [Bouchard and Perusse 1988]。但除了幾種實驗

動物外，因為單一基因發生異常所造成的人類肥胖並不常見。由於肥胖是多種遺傳因子與環境影響所交互作用下的結果，因此有人以為個體會不會肥胖可能與其體內相關體脂肪累積、食慾或能量消耗作用的基因是否會比較敏感，進而容易受環境因素之影響 (genetic susceptibility) [Comuzzie and Allison 1998, Barsh et al. 2000]。此外目前已知至少有 24 種基因與肥胖發生有關，其中有 7 種基因突變會造成人體肥胖，如 melanocortin 4-receptor，peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) 以及瘦體素 (leptin) [Perussel et al. 1999, Bray 1999, Chagnon et al. 2000]。

肥胖會造成體內的葡萄糖與脂肪代謝出現異常。脂肪細胞肥大後會分泌如腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor-alpha, TNF α) 及自由脂酸 (free fatty acid) 等，進而造成胰島素抗性、葡糖失耐、高脂血 (hyperlipidemia) 及高膽固醇血 (hypercholesterolemia)，也因此肥胖常會導致許多疾病的出現，如心臟血管疾病、高血壓、糖尿病等 [Reaven 1988, Jung 1997, Kopelman 2000]。肥胖個體會有高胰島素血症 (hyperinsulinemia) 與胰島素抗性的特徵。當脂肪細胞肥大後，由於出現胰島素抗性，而使原本受胰島素所抑制的脂解作用 (lipolysis) 增加，進而造成血中的自由脂酸濃度升高。隨後自由脂酸會降低肝臟的葡糖攝取，進而促進肝臟的糖質新生 (gluconeogenesis)，而造成高脂血、高膽固醇血及血糖上升。同時自由脂酸也會降低胰島素在肝臟的

清除效率，而此又會造成血胰島素濃度升高及周邊組織胰島素受體的敏感性減弱。此外，血中的自由脂酸過高也會造成肌肉組織的胰島素活性下降（胰島素抗性）與葡糖攝取減少。這些異常都會使胰島素的分泌增加為了是要維持血糖穩定，但胰腺在長期刺激下會造成其分泌胰島素的能力不堪負荷而開始下降，進而導致高血糖及葡糖失耐。

瘦體素 (Leptin) 與肥胖

在探討肥胖成因或生理代謝上常用的實驗動物模式，大致可分為兩種：一種是遺傳性肥胖的實驗動物（如 *ob/ob*、*db/db* 小鼠與 *fa/fa* 大鼠等），另一種則是外因性誘發肥胖的實驗動物（如給與高脂或高能量飼料；以手術或藥物破壞腦部食慾控制區域等）[Bray and York 1971, Herberg and Coleman 1977, James 1984]。上述實驗動物（如 *ob/ob* *db/db* 小鼠，*fa/fa* 大鼠，與餵飼高脂飼料的實驗鼠）也是研究第二型糖尿病所常用的實驗動物。而針對胰島素缺乏（第一型糖尿病）所引發高血糖的實驗動物，則常以藥物如四氧嘧啶 (alloxan) 或鏈佐黴素 (streptozotocin) 來破壞胰腺胰島細胞，進而造成胰島素的分泌減少而誘發高血糖 [Grodsky et al. 1982]。

肥胖研究上的一個重要突破是在 *ob/ob* 肥胖小鼠上找到造成其肥胖的基因 (*ob; lep*)，並分離出其基因產物 瘦體素 [Zhang et al.

1994]。雖在 40 年前 *ob/ob* 小鼠即被發現且進行純系繁殖，並且也知道其第六對染色體出現異常，但是直到近年因為分子生物技術的進展，才使瘦體素在 8 年的研究中得以被發現 [Albu et al. 1997]。*ob* 基因主要在體內脂肪組織表現，其產物瘦體素是由 167 個氨基酸所構成，分子量約 16 kDa 的蛋白質。從脂肪組織所分泌出來的瘦體素會經由血液循環進入腦部。瘦體素在腦部與其受體結合後，會影響相關食慾控制及能量代謝的訊號分子的作用（如抑制神經勝肽 Y 及 AGRP 活性，促進 CRH 活性），進而降低攝食量及促進能量消耗來維持體脂肪含量的平衡，因此瘦體素被認為是一種調脂因子 (lipostatic factor) [Friedman and Halaas 1998]。*ob/ob* 肥胖小鼠是因其 *ob* 基因發生突變，導致無法合成正常有功能性的瘦體素，而出現肥胖。當 *ob/ob* 肥胖小鼠在給與瘦體素後，它們的攝食量、體脂肪、高血糖與高胰島素血等都會明顯降低 [Campfield et al. 1995, Friedman and Halaas 1998]。

在 20 年前 Dr. Coleman 就指出血液裡有一種因子具有調節體脂肪量的作用。他在經由把 *ob/ob* 與 *db/db* 肥胖小鼠進行血液循環連結後 (parabiosis) 發現 *ob/ob* 肥胖小鼠缺乏此種調節因子，而 *db/db* 肥胖小鼠則是對此種因子有抗性 [Coleman 1978]。目前認為此調節因子就是瘦體素。近年報告也指出 *db/db* 肥胖小鼠就是因為其瘦體素受體基因 (*db; lepr*) 發生突變，造成瘦體素的訊號無法傳遞而導致它們出現肥胖 [Tartaglia 1997]。這些 *db/db* 肥胖小鼠也因為瘦體素受體缺陷，而造成

瘦體素呈現回饋性增加並出現高瘦體素血 (hyperleptinemia)。

對人類而言，因為瘦體素基因或瘦體素受體基因發生突變而導致肥胖的例子並不多，這些基因在大多數的肥胖患者上並無出現異常 [Himms-Hagen 1999, Mantzoros 1999]。但因瘦體素的分泌量與體脂肪量的多寡有密切關係，肥胖患者因會有較多的脂肪組織，所以血瘦體素濃度也較高 [Considine et al. 1996]。由於瘦體素具有降低攝食量及體脂肪量的作用，所以瘦體素抗性 (leptin resistance，瘦體素受體的數目減少或親和力降低，與受體後的訊號傳遞發生異常) 就被用來解釋是造成人體肥胖的原因 [Dagogo-Jack 1999, Van-Gaal et al. 1999]。

除了體脂肪量外，還有許多因子也會影響血液中的瘦體素濃度，如在大量進食後，或胰島素、糖皮素 (glucocorticoid)、雌性素、細胞激素 (cytokine) 等都會升高血瘦體素濃度；而在禁食後，或雄性素、自由脂酸、兒茶酚胺 (catecholamine) 等則會降低血瘦體素濃度 [Coleman and Herrmann 1999, Himms-Hagen 1999]。所以個體即使有相同的體脂肪量，他們的血瘦體素濃度也會有明顯高低不同 [Maffei et al. 1995, Considine et al. 1996, Mantzoros 1999]。血瘦體素濃度也有性別上的差異，在有相同體脂肪量情形下，女性的血瘦體素濃度約是男性的 2-3 倍。另外有報告指出約有 1/4 的肥胖患者會有較預期值低的血瘦體素濃度，而且也發現有較低血瘦體素濃度的個體比較容易發生肥胖 [Maffei et al. 1995, Ravussin et al. 1997, Gu et al. 1999]。對習慣攝食高脂

肪高能量食物（容易誘發肥胖）的人而言，如果他們的血瘦體素濃度較高，則他們的體重及體脂肪量與攝食一般食物的人沒有明顯差異 [Cooling et al. 1998]。相反的，習慣攝食高脂肪高能量食物的人，若他們的瘦體素生成較差則容易發生肥胖。此外，某些品系的實驗鼠（如 C57BL/ 6J）在給與高脂飼料後特別容易發生肥胖（obesity-prone），而有些品系的實驗鼠（如 A/J）則較不容易發胖（obesity-resistant） [Surwit et al. 1997, Harrold et al. 2000]。而研究發現前者（obesity-prone）明顯會有較低的血瘦體素濃度 [Watson et al. 2000]。肥胖病人在接受飲食治療或手術減肥後會出現低瘦體素血(hypoleptinemia)，可能因此造成在減肥後又出現體重回升的情形。臨床實驗也顯示瘦體素（10-30 μ g/kg 體重）能有效降低肥胖病人的體脂肪量 [Heymsfield et al. 1999]

另一方面，飲食過多（hyperphagia）是鏈佐黴素誘發高血糖鼠的特徵。由於瘦體素有抑制食慾的作用，而低瘦體素血症則會增加攝食量，因此在鏈佐黴素誘發的高血糖鼠的低瘦體素血被認為是造成其飲食過多的原因 [Havel et al. 1998, Chinookoswong et al. 1999, Sindelar et al. 1999]。此外，肥胖糖尿病患者的瘦體素生成也較差 [Liu et al. 1999]。肥胖糖尿病人在接受降血糖藥物 troglitazone 治療後會出現低瘦體素血，同時他們的食慾與體脂肪量會因此而明顯增加 [Shimizu et al. 1998]。但直至目前，瘦體素與糖尿病的關係還不清楚 [Zimmet and Alberti 1996, Sinha and Caro 1998]。不過瘦體素能降低糖尿病動物的高

血糖 [Berg 2000, Buettner et al. 2000]。此外，瘦體素也能增加胰島素活性，並可降低胰島素分泌量 [Emilsson et al. 1997, Kieffer et al. 1997, Szanto and Kahn 2000]。另一方面，胰島素則能促進脂肪組織的瘦體素生成 [Kolaczynski et al. 1996, Barr et al. 1997, Saad et al. 1998]。不過，Dr. Havel 等人認為胰島素並不會直接影響瘦體素生成，而是當脂肪組織在胰島素刺激下對葡糖攝取及利用的增加時才能促進瘦體素的生成 [Havel et al. 1998]。

鋅與肥胖及高血糖

鋅是維持正常生長與生理功能所必需的營養物質，它也是除了鐵以外體內含量最多的微量元素。鋅是 200 多種酵素在結構或活性上不可或缺的元素。鋅參與核酸、蛋白質、脂肪、碳水化合物的代謝，並可調節激素的合成及活性，影響基因的表現與細胞的生長、分化等 [Vallee and Falchuk 1993]。鋅缺乏會造成許多金屬酵素及金屬蛋白的活性喪失，也會造成以鋅作為轉錄因子的基因表現發生問題。因此鋅缺乏會造成許多生理缺陷及疾病的出現，如生長遲緩、下痢、生殖功能喪失、免疫力下降及皮膚炎等。

從過去資料已知鋅除了能穩定胰島素的結構及促進胰島素的合成外，鋅也能增加胰島素的作用，如促進胰島素與其受體的結合 [Roth

and Kirchgessner 1981, Faure et al. 1992]。此外，鋅本身具有類胰島素活性 (insulin-like activity)，能促進脂肪組織的葡糖攝取與脂肪形成 (lipogenesis) [Coulston and Nandona 1980, May and Contoreggi 1982, Ezaki 1989, Shisheva et al. 1992]。鋅也會促進胰島素受體的自主磷酸化作用及受體後訊號分子的活性 (如 phosphatidylinositol-3-kinase 與 mitogen-activated protein kinase)，來增強胰島素的訊號傳遞及促進葡糖輸送器 (glucose transporter) 由細胞質移位至細胞膜上 [Ezaki 1989, Lin 1998, Tang and Shay 2000]。

肥胖兒童具有較低的髮鋅濃度 [Collipp 1984]。我們與其他的實驗室隨後也發現肥胖患者會有較低的血鋅及髮鋅濃度，而且鋅濃度與體脂肪量呈反比關係 [Chen et al. 1988, Lin et al. 1988, Di-Martino et al. 1993, Gibson et al. 2000]。此外，我們也觀察到肥胖高血糖患者會有低鋅血 (hypozincemia) 與高鋅尿 (hyperzincuria) [Chen et al. 1995]。藉由進行耐糖試驗所得到的結果，我們認為在肥胖高血糖個體的體鋅濃度異常是一種長期鋅缺乏的結果 [Chen et al. 1997]。肥胖兒童在給與鋅補充合併飲食治療後，他們的體重有明顯下降的情形 [Collipp 1984]。不過我們觀察到肥胖成人在沒有合併飲食治療下，鋅補充的減重效果並不十分顯著 [Chen et al. 1991a]。

體內組織的鋅分佈異常曾被懷疑會造成肥胖 [Begin-Heick et al. 1985, Kennedy and Failla 1987]。我們也曾觀察到肥胖小鼠會有組織特

異性的鋅分佈差異，如肌肉組織與胰臟的鋅濃度較低，而肝臟與脂肪組織的鋅濃度較高 [Chen et al. 1991b, Lin et al. 1992]。此種組織特異性的鋅分佈差異可能造成胰島素分泌量減少與肌肉、肝臟及脂肪組織等對於葡萄糖的利用出現變化有關。

另一方面，有人認為鋅缺乏也是造成高血糖的因素 [Sandstead and Egger 1997]。北歐的報告指出飲水鋅含量若較低則會增加高血糖的發生率 [Haglund et al. 1996]。而鋅缺乏時，自由基對胰島細胞的傷害會加劇，進而造成細胞的死亡及胰島素分泌降低 [Bray and Bettger 1990, Sprietsma and Schuitemaker 1994, Chausmer 1998]。此外，鋅缺乏所造成的免疫功能下降及 caspase 酵素活性升高，也會促使胰島細胞發生凋亡 [Ho and Bray 2000]。

鋅補充被認為有降低高血糖的作用 [Sprietsma and Schuitemaker 1994, Sandstead and Egger 1997]。從動物實驗上也已知鋅補充能降低經鏈佐黴素處理或胰腺切除所造成胰島素分泌減少所引起的高血糖 [Rossetti et al. 1990, Shisheva et al. 1992]。不過對肥胖高血糖個體而言，鋅補充是否有降高血糖的效果，與鋅是否以其類胰島素活性的作用或是經由增加胰島素功能來降低血糖濃度則還不清楚。

大劑量的鋅補充處理會降低肥胖小鼠的攝食量 [Begin-Heick et al. 1985]。McClain 等人認為鋅可能會藉由改變部份神經遞素的活性而影響食慾 [McClain et al. 1993]。在此些神經遞素中，已知由 36 個氨基酸

所構成的神經胜肽Y是一種強力的促食因子 (orexigenic factor) [Sahu and Kalra 1993, Kokot and Ficek 1999], 神經胜肽Y能明顯增加攝食量。較高的神經胜肽Y活性也是造成鏈佐黴素高血糖鼠出現飲食過多的原因。此外, 肥胖動物也會有較高的神經胜肽Y活性。有趣的是, 最近報告指出飲食鋅缺乏的大鼠會有較高的神經胜肽Y活性 [Selvais et al. 1997, Lee et al. 1998]。由此來看, 鋅補充可能會有抑制神經胜肽Y活性的作用, 進而降低攝食量。

另一方面, 已知實驗鼠在除了給與一般飼料外, 若再額外提供糖水後會造成它們出現高血糖及肥胖 [Kanarek and Orthen-Gambill 1982, Kanarek et al. 1987, Sclafani 1991]。有實驗指出當提高飼料中的鋅含量後會降低蔗糖水所誘發的高血糖及肥胖 [Bock et al. 1995], 也就是說實驗鼠在給與蔗糖水及低鋅飼料後, 出現高血糖及肥胖的情形會比提供蔗糖水及高鋅飼料的實驗鼠來得嚴重。但直至今日, 有關鋅補充是經由何種調節方式來降低蔗糖水所誘發的高血糖及肥胖情形則還不清楚。

鋅與瘦體素

由以往資料已知血液中的鋅濃度會有晝夜節律變化 (circadian rhythm) [Hetland and Brubakk 1973, Chen and Lin 1993, King et al.

1994]，每日最高血鋅濃度出現在清晨，而最低血鋅濃度則出現在傍晚。血鋅濃度與組織對鋅的利用情形有密切關係，即當組織對鋅的需要量增加時，血鋅濃度會下降 [Vallee and Falchuk 1993]。而血液中的瘦體素濃度在一天 24 小時中也會有節律性變化；血瘦體素濃度最高的時候是在午夜，濃度最低時則出現在下午 [Maffei et al. 1995, Sinha et al. 1996, Licinio et al. 1997, Matkovic et al. 1997]。從血鋅與血瘦體素的晝夜節律來看，血鋅濃度的升高伴隨著血瘦體素濃度的下降，而血瘦體素濃度的升高發生於血鋅濃度下降後的數小時。此外，我們也發現不同甲狀腺功能的婦女的血瘦體素濃度與血鋅濃度呈負相關，由於甲狀腺素會促進組織對鋅的攝取，因此甲狀腺素所引起的血鋅濃度下降可能是造成血瘦體素濃度升高的原因 [Chen et al. 2000]。因此血鋅濃度的下降可能是在反映脂肪組織對鋅的攝取增加，進而造成血瘦體素濃度上升。

此外，最近有報告指出鋅缺乏的個體會較低的血瘦體素濃度 [Mangian et al. 1998, Mantzoros et al. 1998]。在已知胰島素能促進脂肪組織的瘦體素生成，而鋅除了具有類胰島素活性外，也能增強胰島素的作用，因此鋅可能會有促進脂肪組織瘦體素生成的作用。

本論文欲探討的問題

- I. 有關鋅對肥胖高血糖個體是否會像對非肥胖高血糖個體般是以其類胰島素活性來影響血糖濃度還不清楚。因此我們以肥胖高血糖小鼠為實驗材料，分別進行活體及離體實驗探討鋅對血糖濃度及脂肪細胞代謝作用（葡糖攝取、脂肪合成、脂解）的影響。
- II. 肥胖動物與鋅缺乏動物都會有較高的神經胜肽Y 活性。此外，鋅補充能降低肥胖小鼠的攝食量。因此鋅可能會藉由抑制神經胜肽Y 活性而有降低攝食量的作用。因此我們以小鼠為實驗材料，進行活體實驗探討鋅補充對神經胜肽Y 所誘發飲食過多現象的影響。
- III. 肥胖患者會有低鋅血與高瘦體素血。此外，血鋅與血瘦體素濃度都有晝夜節律變化。血鋅濃度的變化可能在反映體內脂肪組織對鋅的需要量，進而影響血瘦體素濃度。因此我們針對肥胖患者與他們同齡非胖者進行測試 24 小時的血鋅與血瘦體素濃度，並觀察肥胖患者的血鋅與血瘦體素濃度之晝夜節律是否會與非胖者不同。
- IV. 鋅有類胰島素活性。而胰島素可促進脂肪組織的瘦體素生成。此外，鋅缺乏個體會較低的血瘦體素濃度。因此鋅可能有促進脂肪組織瘦體素生成的作用。我們利用人體腹部皮下脂肪組織及小鼠副睪脂肪組織為實驗材料，分別進行離體實驗以探討鋅對瘦體

素生成的影響。

- V. 在動物實驗上，瘦體素與鋅都能降低高血糖。因此鋅可能會經由升高血瘦體素濃度而有降低高血糖的作用。我們以鏈佐黴素(胰島素缺乏)或蔗糖水(胰島素抗性)所誘發的高血糖小鼠為實驗材料，進行活體實驗以探討鋅對它們的攝食量、血糖濃度及血瘦體素濃度的影響。

實驗方法

I. 鋅對肥胖小鼠之血糖濃度與脂肪細胞代謝的影響

雄性肥胖小鼠 (C57BL/6J-*ob/ob*, obese) 及雄性非胖小鼠 (C57BL/6J-*+/?*, lean) 購自美國傑克森實驗室 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA)。每隻小鼠單獨置於一個動物籠內，並飼養於溫控 (22) 及 12/12 光暗周期變換 (早上 6 點開燈) 的動物房。飼料 (Purina #5001, St. Louis, MO, USA, 鋅含量 44 mg/kg) 與飲水 (去離子水) 供應不限制。除特別註明外，所有化學藥品試劑皆購自於 Sigma Chem Inc., St. Louis, MO, USA。

小鼠在 8 週齡時依不同表型 (obese, lean) 及飲水中有無添加鋅補充處理 (去離子水或 20 mM ZnCl₂, Merck, Darmstadt, Germany) 區分為四組，每組含 6 隻小鼠。在 8 週的實驗處理期間，每週記錄二次小鼠的體重、攝食量及攝水量。經 8 週實驗處理後，小鼠在隔夜禁食 12 小時後進行耐糖試驗。在經由小鼠眼眶靜脈抽取得其禁食血樣後，每隻小鼠馬上接受腹腔葡萄糖水注射處理 (劑量為 1 g 葡萄糖/kg 體重)。小鼠在注射葡萄糖水後的第 30 分鐘、60 分鐘及 90 分鐘時，分別經由其眼眶靜脈採取血樣。小鼠在完成耐糖試驗後置入代謝籠內以便收集其 24 小時尿液及糞便樣本。小鼠在隔天完成收集尿液及糞便樣本後以氣

管錯置法 (dislocation) 犧牲。隨後在利用生物電阻方法的小動物體組成分析儀 (SA-2, EM-SCAN Inc, Springfield, IL, USA) 進行測定。小鼠體脂肪量後，摘取小鼠的副睪脂肪組織與肝臟進行鋅濃度分析。

血糖濃度與血胰島素濃度分別以利用葡萄糖氧化酵素方法 (glucose oxidase) 的血糖自動分析儀 (APEC Glucose Analyzer, APEC Instruments, Springfield, IL, USA) 與利用放射免疫測定方法 (radioimmunoassay RIA) 的市售分析套組 (Insulin-CT, CIS Bio International, Paris, France) 搭配 射線計數器 (Cobra Auto-GAMMA, Packard, Springfield, IL, USA) 進行測定。組織鋅濃度測定則以原子吸收光譜儀 (IL-551, Instrumentation Laboratory Inc., Wilmington, MA, USA) 進行分析 [Falchuk et al. 1988, Chen et al. 1991, Lin et al. 1992]。在血清與尿液的鋅濃度測定上，樣本分別在經過以去離子水稀釋 10 倍與 50 倍後即可直接上機進行分析。在脂肪組織、肝臟、糞便與飼料的鋅含量測定上，樣本則需在烘箱經隔夜乾燥及稱重後再以超純硝酸 (Instra-Analyzed, J.T.Baker, Phillipsburg, NJ, USA) 進行濕式消解，隨後即可以去離子水進行稀釋後上機進行分析。鋅測值的準確性以在相同實驗步驟下所得具有類似性質之標準參考物質 (standard reference materials, bovine liver and oyster tissue, NIST, Gaithersburg, MD, USA; Seronorm serum and Seronorm urine, Nycomed, Oslo, Norway) 的測值進行評估。

另外取 20 週齡不同表型的雄性小鼠各 24 隻進行離體實驗。實驗小鼠依不同表型 (obese, lean) 與不同處理 (控制組, 鋅處理組, 胰島素處理組, 鋅+胰島素處理組) 共區分為 8 組, 每組 6 隻小鼠。小鼠的副睪脂肪組織在取出後置入生理食鹽水中, 並在去除結締組織與剪碎後, 立即加入含 10 mg 膠原酵素 (collagenase) 的 3 mL Krebs-Ringer HEPES 培養液 (1.5 mM glucose, 136 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.25 mM MgSO₄, 1.25 mM CaCl₂, 10 mM HEPES, pH 7.4), 37 °C 水浴震盪處理下進行培養 60 分鐘, 再以不含膠原酵素的 Krebs-Ringer HEPES 培養液沖洗後取得脂肪細胞懸浮液, 以備隨後進行脂肪形成 (lipogenesis)、脂解 (lipolysis) 及葡糖攝取等實驗 [Rodbell 1964]。

前置實驗在以利用 MTT (3-(4,5-dimethyl-thiazol-z-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide) [Denizot and Lang 1986] 的市售分析套組 (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany) 測定下, 脂肪細胞在 3 小時的培養處理及在有無鋅處理下 (0.5 mM) 皆可維持細胞活性在 97 % 以上。此外, 由前置實驗也知胰島素與鋅刺激脂肪細胞進行脂質合成作用的一半有效劑量分別為 10 nM 與 0.2 mM。所有測試採重覆二次進行。

脂肪形成實驗依文獻 [Carnie et al. 1979] 在利用給與 [U-¹⁴C]-glucose 進行培養處理後, 進行測試脂肪細胞脂質放射強度。簡言之, 脂肪細胞 (5x10⁴ cells/mL) 經過有 0.2 mM 鋅添加處理 (鋅處理

組，鋅+胰島素處理組) 或無鋅添加處理 (控制組，胰島素處理組)的前培養處理 30 分鐘後 (37 °C)，隨即加入含有 [U-¹⁴C]-glucose (10.6 mCi/mmol, 最終濃度 0.15 mM) 與有 20 nM 胰島素添加處理 (胰島素處理組，鋅+胰島素處理組) 或無胰島素添加處理 (控制組，鋅處理組) 的 Krebs-Ringer HEPES 培養液繼續進行培養處理 1 小時，隨後加入 1M 硫酸終止反應及以氯仿/甲醇溶液 (v/v=2/1) 進行萃取脂肪細胞脂質，然後以 射線計數器 (2200CA Tri-Carb, Packard, Springfield, IL, USA) 測定其放射強度。

脂解實驗的操作為脂肪細胞 (5×10^4 cells/mL) 在經給與不同處理 (控制組，0.2 mM 鋅處理組，20 nM 胰島素處理組，鋅+胰島素處理組) 及同時加入 $1 \mu\text{M}$ 異丙基腎上腺素 (isoproterenol) 進行培養處理 1 小時後 (37 °C)，測定在異丙基腎上腺素刺激下脂肪細胞的甘油釋放量 [Jooly et al. 1978]。甘油濃度以利用比色法 (spectrophotometry) 的市售分析套組 (Merckotest, Merck, Darmstadt, Germany) 進行測定。

另外以 Shisheva 等人的方法進行脂肪細胞葡糖攝取實驗 [Shisheva et al. 1992]。脂肪細胞 (5×10^4 cells/mL) 在給與不同處理 (控制組，0.2 mM 鋅處理組，20 nM 胰島素處理組，鋅+胰島素處理組) 培養 30 分鐘後 (37 °C)，隨即加入 3-O-[¹⁴C]-methylglucose (47000 cpm/nmol, 最終濃度 0.1 mM) 繼續進行培養處理 10 分鐘，在以根皮素 (phloretin) 終止反應後利用 射線計數器 (2200CA Tri-Carb, Packard,

Springfield, IL, USA) 進行測定脂肪細胞 3-O-[¹⁴C]- methylglucose 的放射強度。

實驗結果的統計分析以變異數分析 (ANOVA) 及非配對 Student's *t*-test 進行，並利用電腦統計軟體 (SAS, Statistical Analysis System Institute Inc., Cary, NC, USA) 計算分析。顯著差異性的判定以 *p* 值小於 0.05 為標準。

II. 鋅對神經胜肽 Y 所誘發飲食過多現象的影響

雄性小鼠 (C57BL/6J) 購自國科會實驗動物繁殖與研究中心 (香港, 台北)。動物飼養於溫控 (22) 與光暗周期 12/12 小時切換 (早上 6 點開燈) 的動物房。由於已知較老的動物其內源的神經胜肽Y 生成量較低, 且對外源的神經胜肽Y 處理反應較明顯 [Kalra et al. 1990], 因此本實驗採 10 個月齡的小鼠進行實驗。除特別註明外, 所有化學藥品試劑皆購自於 Sigma Chem Inc., St. Louis, MO, USA。

將小鼠分為 3 組 (神經胜肽Y 處理組, 神經胜肽Y +Zn 處理組, 生理食鹽水對照組), 每組含 6 隻小鼠。神經胜肽Y 處理 (劑量為 200 ng/day/mouse, Calbiochem, San Diego, CA, USA) 採由頸部皮下注射的方法進行。神經胜肽Y 注射液的配製以 0.2 mg 神經胜肽Y 溶於 100 mL 生理食鹽水後製得 (濃度為 2 μg/mL)。接受神經胜肽Y 處理的每隻小鼠於每天下午 5 點時注射 0.1 mL 神經胜肽Y 注射液。對照組小鼠則在同一時間接受生理食鹽水的注射處理。鋅處理 (0.1 mg ZnSO₄/mL, Merck, Darmstadt, Germany) 採由飲水中添加的方式進行。飼料 (福壽牌鼠飼料, 沙鹿, 台中) 與飲水 (去離子水或有鋅添加的去離子水) 供應 unlimited。每天早上 9 點進行記錄小鼠的體重、攝食量與飲水量。在實驗處理後的第 10 天早上, 小鼠於完成體重、攝食量等記錄及體脂肪量的測定後, 以斷頭法宰殺並收集其血液樣本, 同時摘取腦及副睪脂肪組織。

小鼠的體脂肪量以利用生物電阻法的小動物體組成分析儀 (SA-2, EM-SCAN Inc, Springfield, IL, USA) 進行測定。血清三脂醯甘油酯 (triacylglycerol) 與自由脂酸 (free fatty acid) 濃度以利用比色法 (spectrophotometry) 的市售分析套組測試 (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany)。血糖濃度測定以葡糖氧化酵素方法的血糖自動分析儀進行 (GA-O3T, A&T, Tokyo, Japan)。組織鋅濃度以原子吸收光譜儀 (IL-551, Instrumentation Laboratory Inc., Wilmington, MA, USA) 進行分析。血清鋅濃度的測定在血清以去離子水稀釋 10 倍後即可直接上機分析。脂肪組織與腦鋅濃度的測定則在組織經過隔夜乾燥及稱重後以超純硝酸 (Instra-Analyzed, J.T.Baker, Phillipsburg, NJ, USA) 消解, 再以去離子水稀釋後上機分析。鋅測值的準確性以同時在使用相同實驗步驟後所得標準參考物質 (bovine liver, NIST, Gaithersburg, MD, USA; Seronorm serum, Nycomed, Oslo, Norway) 的測值進行評估。

資料統計以變異數分析與 Tukey's multiple comparison 進行, 並利用電腦統計軟體 Mac StatWorks 1.2 計算。差異性顯著水準為 p 值小於 0.05。

III. 血鋅與血瘦體素濃度的晝夜節律變化

肥胖男性與同齡對照男性分別選自於東海大學學生。肥胖的判斷標準以體重超過理想體重的 20 % 及身體質量指數 (BMI) 大於 28。排除受試個體有吸煙，或有服食維他命礦物質補充品及其它藥物，或接受特別飲食治療等情形。受試個體也不能有內分泌方面的臨床病徵，如甲狀腺功能亢進。最後有 5 位肥胖男性 (平均 BMI= 30.1，範圍= 29.7-32.9) 與 5 位同齡對照男性 (平均 BMI= 21.5，範圍= 19.8-22.4) 符合條件參與實驗。

經過隔夜禁食後，受試者在早上 7 點報到並開始接受試驗。在放置靜脈抽血管後，受試者在早上 8 點進行第一次抽血，隨後每隔 2 小時採取血樣一次直至隔天早上 8 點。每位受試者共抽取 12 個血液樣本。在實驗過程中，分別於 8:30、12:30 與 18:30 由醫院營養室提供每位受試者一份標準化醫院餐點 (總熱量= 1750 kcal/day, 含能量比 55 % 的碳水化合物，30 % 脂肪與 15 % 蛋白質)。經利用食物組成表估算，此份餐點所提供的鋅含量約為 10.8 mg。

血糖濃度以葡糖氧化酵素方法的血糖自動分析儀 (GA-O3T, A&T, Tokyo, Japan) 測試。胰島素與瘦體素濃度的分析分別採利用酵素免疫測定 (enzyme immunoassay, EIA) 與酵素聯結免疫吸附測定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 的市售分析套組，並依照

製造廠商的建議步驟進行 (AIA600 human insulin, Tosoh, Tokyo, Japan; Quantikine human leptin, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)。血鋅濃度以原子吸收光譜儀 (IL-551, Instrumentation Laboratory Inc., Wilmington, MA, USA) 進行測試。血清在經過去離子水稀釋 10 倍後, 即可直接上機進行分析。

實驗結果統計分析採變異數分析 (血鋅與血瘦體素的 24 小時濃度), Student's *t* 測試 (肥胖男性與對照男性間) 與簡單相關 (血鋅與血瘦體素濃度間), 並利用統計軟體 Mac StatWorks 1.2 計算。實驗結果的差異顯著性判斷標準採 p 值小於 0.05。

IV. 鋅對脂肪組織瘦體素生成的影響

1. 人體腹部皮下脂肪組織實驗

在此離體實驗上,我們採用 Pineiro 等人所建立的實驗方法 [Pineiro et al. 1998]。除特別註明外,所有化學藥品試劑皆購自於 Sigma Chem Inc., St. Louis, MO, USA。在獲得當事人許可後,腹部皮下脂肪組織取自於三位進行腹部手術的非肥胖婦女(平均年齡= 28.3)。這些婦女沒有抽煙習慣,也沒有服用任何藥物或維他命礦物質補充品。脂肪組織在取下後,馬上置入冰的 Krebs-Ringer HEPES 培養液,並立即送到我們實驗室。脂肪組織在去除血管與結締組織後以剪刀剪碎,經稱重後,將脂肪組織碎片置入多孔培養盤內(每孔約有 300-500 mg 脂肪組織),同時在每孔加入 2.5 mL 含 0.5 % 胎牛血清與抗生素的 Dulbecco's Modified Eagle 培養液。脂肪組織在經過前培養後(1 小時, 37 °C, 95 % air-5 % CO₂), 移除培養液, 並重新加入添加有實驗藥物的新鮮培養液進行實驗。實驗藥物包括鋅 (0.2 mM ZnSO₄)、鈎 (0.1 mM Na₃VO₄)、胰島素 (10 nM) 與甲狀腺素 (50 nM)。鋅與鈎的處理劑量選擇乃根據以往實驗報告這些金屬元素在行使類胰島素活性時的最大有效劑量的一半。取自同一婦女的脂肪組織在每種測試藥物的實驗上皆採重覆三次進行。脂肪組織的培養液分別在經過藥物處理後的第 2 小時、第 12 小

時及第 24 小時進行收集，並在每次收集後重新加入含測試藥物的新鮮培養液。在藥物處理後第 2 小時、第 12 小時與第 24 小時所收集到的培養液將分別進行瘦體素與腫瘤壞死因子濃度的測定。前置實驗中，脂肪組織活性在有無添加實驗藥物處理後的 48 小時內，經過 MTT 測試 (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany) 並沒有明顯喪失情形。

瘦體素與腫瘤壞死因子濃度的分析採利用酵素聯結免疫吸附測定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 的市售分析套組，並依照製造廠商的建議步驟進行 (Quantikine human leptin, Quantikine human TNF α , R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)。

2. 小鼠副腎脂肪組織實驗

雄性小鼠 (C57BL/6J) 購自國家實驗動物繁殖及研究中心 (南港，台北)。實驗進行期間，動物飼養於室溫 (22) 及光照控制 (12/12 小時亮暗周期變換) 的動物房，並餵以標準化實驗鼠飼料 (福壽牌鼠飼料，沙鹿，台中) 及去離子水。飼料與飲水 (去離子水) 供應不限制。除特別註明外，所有化學藥品皆購自於 Sigma, St.Louis, MO, USA。

小鼠在 8 週齡時以腹腔注射鏈佐黴素 (處理劑量為 100 mg/kg 體重) 來誘發產生高血糖。經過注射鏈佐黴素 2 週後，經由小鼠尾部採血測

試血糖濃度 (禁食血糖濃度大於 14 mM) 以確定誘發產生高血糖。

取 30 隻 10 週齡高血糖小鼠與 20 隻同齡雄性對照小鼠進行離體實驗。小鼠在犧牲後取下其腹部兩側的副睪脂肪組織並進行剪切，再把合併 3 隻高血糖小鼠或 2 隻對照小鼠的副睪脂肪組織碎片平均分裝成 8 管 (每管含 100-200 mg 脂肪組織碎片)，然後在每管加入含 0.5 % 胎牛血清與抗生素的 Dulbecco's Modified Eagle 培養液。在經過前培養 1 小時後，移除培養液並重新加入含有不同處理藥物的新鮮培養液進行實驗。實驗處理共分 1. 控制組，2. 低鋅組：0.1 mM ZnSO₄，3. 高鋅組：1.0 mM ZnSO₄，4. 鋅缺乏組：1.0 mM TPEN，5. 鎂組：5.0 mM MgSO₄，6. 低鈣組：0.1 mM Na₃VO₄，7. 高鈣組：1.0 mM Na₃VO₄ 與 8. 鋰組：1.0 mM LiCl 等 8 種處理。鋅與鈣處理分別採兩種不同劑量進行。另以脂溶性可透胞膜的鋅螯合劑 TPEN (N,N,N',N' -tetrakis[2-pyridylmethyl] ethylenediamine) 處理以造成脂肪組織鋅缺乏。各測試藥物處理劑量的選擇乃依據我們及他人 [Rossetti et al. 1990, Shechter 1990, Matsuda et al. 1999] 過去相關實驗所採用的處理劑量，而且已知此些劑量在 24 小時培養處理下對細胞活性沒有顯著性影響。脂肪組織在經過培養處理 24 小時後 (37 °C、95 % air/5 % CO₂) 進行收集培養液，隨後測試培養液中的瘦體素、乳酸及細胞激素等濃度。脂肪組織的葡糖攝取量以計算培養前培養液葡萄糖濃度減去培養後培養液葡萄糖濃度後得到。

葡萄糖濃度以葡糖氧化酵素方法的血糖自動分析儀 (GA-O3T,

A&T, Tokyo, Japan) 分析。乳酸濃度的測定採比色法，並利用市售分析套組進行。瘦體素及細胞激素濃度 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) 則以利用 ELISA 方法的市售分析套組，並依照製造廠商的建議步驟分別進行測定。

3. 資料統計分析

資料分析上以 p 值小於 0.05 作為有顯著統計差異的標準。每個觀測值在不同處理組間的比較以變異數分析進行，當出現顯著差異時以 Tukey' s multiple comparison 進行不同處理組間的差異比較，並利用電腦統計軟體 Mac StatWorks 1.2 計算。

V. 鋅對高血糖鼠之血瘦體素與血糖濃度的影響

1. 鏈佐黴素所誘發高血糖鼠實驗

雄性鼠 (C57BL/6J) 購自國家實驗動物繁殖及研究中心 (南港, 台北)。實驗進行期間, 動物飼養於室溫 (22) 及光照控制 (12/12 小時亮暗周期變換) 的動物房, 並餵以標準化實驗鼠飼料 (福壽牌鼠飼料, 沙鹿, 台中) 及去離子水。飼料與飲水 (去離子水) 供應不限制。除特別註明外, 所有化學藥品皆購自於 Sigma, St.Louis, MO, USA。

鼠在 8 週齡時以腹腔注射鏈佐黴素 (處理劑量為 100 mg/kg 體重) 來誘發產生高血糖。經過注射鏈佐黴素 2 週與經由鼠尾部採血 (禁食血糖濃度大於 14 mM) 確定誘發產生高血糖後, 將這些高血糖鼠分為 2 組。一組 (高血糖+鋅組) 從飲水中給與鋅補充處理 (20 mg zinc acetate/L, Merck, Darmstadt, Germany), 另一組 (高血糖組) 則給與原來飲水 (去離子水)。每組處理有 8 隻鼠。本實驗鋅處理劑量的選擇與過去實驗相同, 此劑量不影響實驗動物的健康情形 [Chowdhury and Chandra 1989, McClain et al. 1993, Barceloux 1999]。在本實驗中, 鼠在此鋅處理劑量下也沒有出現下痢、無精打采等徵狀。每天早上 9 點進行記錄鼠的體重、攝食量與飲水量。這些高血糖鼠經過 2 週處理後, 在隔夜禁食下以斷頭法犧牲並收集血液樣本。鼠在犧牲前二

天進行收集其 24 小時尿液與糞便樣本。

2. 蔗糖水所誘發肥胖高血糖小鼠實驗

四週齡雄性小鼠 (C57BL/6J) 購自於國家實驗動物繁殖與研究中心 (南港, 台北)。實驗進行期間, 小鼠飼養於室溫 (22) 及光照控制 (12/12 小時亮暗周期變換) 的動物房。每隻小鼠單獨關置於動物籠內。實驗小鼠餵以類似前人實驗所使用的配製飼料 [Bock et al. 1995]。除特別註明外, 所有化學藥品皆購自於 Sigma, St.Louis, MO, USA。

小鼠自 6 週齡開始提供 32 % 蔗糖水以誘發其肥胖。此些額外供應蔗糖水的小鼠將依據是否同時添加鋅補充 (20 mg zinc acetate/L) 於其蔗糖水內而區分為 2 組 (蔗糖水組, 蔗糖水+鋅組)。每組含 8 隻小鼠。32 % 蔗糖水的製備以市售蔗糖 (精製蔗糖, 台灣糖業公司, 台北市) 加入去離子水後泡製而成 (320 g sucrose/L)。經由以所測得的蔗糖水含鋅量與小鼠每日蔗糖水攝取量進行估算, 在本實驗中, 蔗糖水+鋅組小鼠它們每日的鋅攝取量為 52.5 mg/day。在 8 週實驗期間, 每日上午 9 點進行記錄小鼠的體重、飼料攝取量與蔗糖水攝取量。小鼠 (14 週齡) 在經過隔夜禁食後, 以斷頭法犧牲並收集血液樣本。小鼠在宰殺前 2 天進行收集 24 小時尿液與糞便樣本。

3. 體脂肪量測定與血液觀測值生化分析

小鼠的體脂肪含量以小型動物體組成分析儀 (SA-2, EM-SCAN Inc, Springfield, IL, USA) 測定。血糖濃度以利用葡糖氧化酵素方法的血糖自動分析儀 (GA-O3T, A&T, Tokyo, Japan) 進行分析。血清三脂醯甘油酯與乳酸濃度採利用比色法的市售分析套組進行測試。血清胰島素 (Crystal Chem Inc., Chicago, IL, USA)、瘦體素及細胞激素等濃度 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) 則利用 ELISA 方法的市售分析套組，並依照製造廠商的建議步驟進行測定。血清、尿液、糞便、蔗糖水與飼料的鋅濃度以原子吸收光譜儀 (IL-551, Instrumentation Laboratory Inc., Wilmington, MA, USA) 進行分析。血清、尿液與蔗糖水在經過去離子水稀釋後直接上機測試。飼料與糞便則在經過乾燥、稱重及酸解後，再以去離子水稀釋即可上機進行測試。鋅測值準確性的判斷以同時在使用相同分析步驟後所得標準參考物質的測值進行比對。這些標準參考物質分別取自 NIST (bovine liver, Gaithersburg, MA, USA) 與 Nycomed (Seronom serum and Seronom urine, Oslo, Norway)。

4. 資料統計分析

不同處理組間的觀測值比較以變異數分析進行，差異性顯著水準選定為 $p < 0.05$ ，當出現統計差異時，再以 Tukey's multiple comparison 進行各處理組間的差異比較，並利用電腦統計軟體 Mac StatWorks 1.2 計算。

實驗結果

I. 鋅降低肥胖小鼠的高血糖

表 I-1 顯示肥胖小鼠會有明顯較高的體重、體脂肪量與攝食量，不過肥胖小鼠的飲水量與非肥胖小鼠比較則無顯著差異。鋅補充不影響肥胖小鼠與非肥胖小鼠的體重與飲水量。鋅補充會增加肥胖小鼠的體脂肪量 (53.4 vs. 45.9 %, $p < 0.05$) 與降低其攝食量 (6.3 vs. 7.4 g/day, $p < 0.05$)，但鋅補充對非肥胖小鼠則較無影響 (13.2 vs. 12.4 % ; 3.8 vs. 4.0 g/day)。

肥胖小鼠會有較非肥胖小鼠來得高的禁食血糖濃度 (12.9 vs. 7.0 mM, $p < 0.05$, 表 I-2)。表 I-2 也指出鋅補充不論對非肥胖小鼠或肥胖小鼠都有降低其禁食血糖濃度的作用 (非肥胖小鼠 : 5.2 vs. 7.0 mM, $p < 0.05$; 肥胖小鼠 : 10.2 vs. 12.9 mM, $p < 0.05$)。此外，在以耐糖試驗血糖變化曲線下的積分面積作為葡糖代謝判斷指標時，鋅補充明顯降低肥胖小鼠在耐糖試驗的血糖上升反應 (glycemic response, -34 % , $p < 0.05$, 圖 I-1)。

表 I-3 與表 I-4 顯示肥胖小鼠比非肥胖小鼠有較高的禁食血胰島素濃度 (1090 vs. 144 pM, $p < 0.05$) 與較低的禁食血鋅濃度 (12.4 vs. 15.0 μ M, $p < 0.05$)。鋅補充會降低肥胖小鼠的禁食血胰島素濃度 (630 vs. 1090 pM, $p < 0.05$)，不過此濃度仍比非肥胖小鼠來得高 (630 vs. 144 pM,

$p<0.05$)。鋅補充不影響非胖蹩鼠的禁食血胰島素濃度 (127 vs. 144 pM)。鋅補充雖會增加非胖蹩鼠 (17.0 vs. 15.0 μ M) 與肥胖蹩鼠 (14.4 vs. 12.4 μ M) 的血鋅濃度，但增加幅度並不顯著。此外，給與鋅補充處理的肥胖蹩鼠在耐糖試驗中的血胰島素濃度與第 30、第 90 分鐘時的血鋅濃度皆較未給與鋅補充處理的肥胖蹩鼠來得低 ($p<0.05$)。

表 I-5 指出肥胖蹩鼠比非胖蹩鼠有較高的尿鋅 (165 vs. 67 nmol/day, $p<0.05$) 及糞便鋅 (612 vs. 336 nmol/day, $p<0.05$) 排除量與較高的肝鋅 (2.7 vs. 1.9 μ mol/g, $p<0.05$) 及脂肪組織鋅 (16.3 vs. 9.7 μ mol/g, $p<0.05$) 濃度。鋅補充會增加非胖蹩鼠 (413 vs. 336 μ mol/day, $p<0.05$) 與肥胖蹩鼠 (719 vs. 612 μ mol/day, $p<0.05$) 的糞便鋅排除量，但不影響它們的尿鋅排除量。鋅補充也會增加肥胖蹩鼠的脂肪組織鋅濃度 (21.2 vs. 16.3 μ mol/g, $p<0.05$) 與肝臟鋅濃度 (3.0 vs. 2.7 μ mol/g, $p<0.05$)。鋅補充對非胖蹩鼠的脂肪組織鋅濃度及肝臟鋅濃度則無明顯影響。

圖 I-2 顯示 0.2 mM 鋅處理明顯增加非胖蹩鼠脂肪細胞的脂肪形成 (+80 %, $p<0.05$)，不過鋅處理效果比 20 nM 胰島素處理效果來得差 (鋅處理效果約為胰島素處理效果的 64% , $p<0.05$)。此外，鋅+胰島素處理對非胖蹩鼠脂肪細胞的脂肪形成沒有加乘效果 (鋅+胰島素處理 vs. 胰島素處理= 6136 vs. 5908 dpm, $p=0.28$)。對肥胖蹩鼠而言，鋅處理或胰島素處理皆不影響脂肪細胞的脂肪形成。只有鋅+胰島素處理才會明顯增加肥胖蹩鼠脂肪細胞的脂肪形成 (+74%, $p<0.05$)。

鋅處理對非胖鼯鼠與肥胖鼯鼠脂肪細胞的葡糖攝取作用類似在脂肪形成實驗上所觀察到的結果 (圖 I-3)。0.2 mM 鋅處理會增加非胖鼯鼠脂肪細胞的葡糖攝取 (+130 %, $p<0.05$)，不過鋅處理效果遠比 20 nM 胰島素處理效果來得差 (鋅處理效果約為胰島素處理效果的 36%, $p<0.05$)。此外鋅+胰島素處理對非胖鼯鼠脂肪細胞的葡糖攝取沒有加乘效果。對肥胖鼯鼠而言，鋅處理不影響脂肪細胞的葡糖攝取，而 20 nM 胰島素處理則有增加的效果 (+55%, $p<0.05$)。在給與鋅+胰島素處理後，肥胖鼯鼠脂肪細胞的葡糖攝取會增加 2.8 倍 ($p<0.05$)。

圖 I-4 顯示胰島素處理可抑制脂肪細胞在異丙基腎上腺素刺激下的脂解作用 (非胖鼯鼠：-57%, $p<0.05$ ；肥胖鼯鼠：-27%, $p<0.05$)。鋅處理並不影響非胖鼯鼠 ($p=0.21$)或肥胖鼯鼠 ($p=0.48$)脂肪細胞的脂解作用。不過鋅+胰島素處理則似乎會減弱胰島素的脂解抑制作用，此對非胖鼯鼠 (鋅+胰島素處理 vs. 胰島素處理=-23% vs. -57%, $p<0.05$) 比對肥胖鼯鼠 (鋅+胰島素處理 vs. 胰島素處理=-20% vs. -27%, $p=0.14$) 來得明顯。

II. 鋅降低神經胜肽 Y 所誘發的飲食過多現象

在本實驗中，短期 (10 天) 的神經胜肽Y 處理並不影響齧鼠的體重增加量 (神經胜肽Y vs.對照組=2.6 vs. 2.2 g) 與體脂肪量 (神經胜肽Y vs.對照組=39.4 vs. 38.7 %)。表 II-1 顯示神經胜肽Y 處理也不影響齧鼠的血糖濃度 (神經胜肽Y vs.對照組=135 vs. 196 mg/dL) 與自由脂酸濃度 (神經胜肽Y vs.對照組=1.68 vs. 0.87 mM)。不過接受神經胜肽Y 注射處理的齧鼠，它們的攝食量 (神經胜肽Y vs.對照組=12.8 vs. 11.2 kcal/day, $p<0.05$) 與血三脂醯甘油酯濃度 (神經胜肽Y vs.對照組=264 vs. 96 mg/dL, $p<0.05$) 皆會明顯增加。

神經胜肽Y +鋅組齧鼠在與神經胜肽Y 組齧鼠比較後，它們的體重增加量(神經胜肽Y +鋅 vs. 神經胜肽Y =2.6 vs. 2.6 g) 與體脂肪量 (神經胜肽Y +鋅 vs. 神經胜肽Y =39.6 vs. 39.4 %) 並無顯著差異。此外，鋅補充合併處理也不影響神經胜肽Y 處理齧鼠的血糖濃度 (神經胜肽Y +鋅 vs. 神經胜肽Y =158 vs. 135 mg/dL) 與自由脂酸濃度 (神經胜肽Y +鋅 vs. 神經胜肽Y =1.29 vs. 1.68 mM)。不過接受神經胜肽Y 處理齧鼠在給與鋅補充合併處理後，它們的攝食量 (神經胜肽Y +鋅 vs. 神經胜肽Y =11.4 vs. 12.8 kcal/d, $p<0.05$) 及血三脂醯甘油酯濃度 (神經胜肽Y +鋅 vs. 神經胜肽Y = 118 vs. 264 mg/dL, $p<0.05$) 會顯著降低。

表 II-2 顯示神經胜肽Y 處理不影響齧鼠的血鋅濃度 (神經胜肽Y vs.

對照組= 105 vs. 124 μ g/dL)、腦鋅濃度 (神經胜肽Y vs.對照組=0.54 vs. 0.47 μ g/mg) 與脂肪組織鋅濃度 (神經胜肽Y vs.對照組=0.96 vs. 0.75 μ g/mg)。麩鼠的血鋅濃度在給與鋅補充後會明顯升高 (神經胜肽Y +鋅 vs. 神經胜肽Y =192 vs. 124 μ g/dL, $p<0.05$)。腦鋅濃度與脂肪組織鋅濃度在各組間則無顯著差異 (腦鋅：神經胜肽Y +鋅 vs. 神經胜肽Y vs.對照組=0.42 vs. 0.54 vs. 0.47 μ g/mg；脂肪組織：神經胜肽Y +鋅 vs. 神經胜肽Y vs.對照組=1.27 vs. 0.96 vs. 0.75 μ g/mg)。因此短期 (10 天) 的鋅補充處理還無法造成麩鼠體內組織 (腦與脂肪組織)的鋅濃度出現明顯改變。

III. 肥胖者與非胖者有相同的血鋅及 血瘦體素濃度晝夜節律

肥胖者會有較高的禁食血瘦體素濃度 (肥胖者 vs. 對照者=2.06 vs. 0.41 nM, $p<0.05$) 與較低的禁食血鋅濃度 (肥胖者 vs. 對照者=14.2 vs. 16.0 μ M, $p<0.05$)。此外, 在以每 2 小時為間隔之全程 24 小時的實驗結果上, 肥胖者在每個取樣時間都會比對照有較高的血瘦體素濃度與較低的血鋅濃度 ($p<0.05$)。

由圖 III-1 可以看到不管是肥胖者或對照者, 24 小時中血瘦體素濃度最高的時候出現在凌晨 02:00, 隨後開始下降, 在 06:00-18:00 期間則無太大變動 ($p>0.1$, 此段時間的血瘦體素平均濃度在對照者為 0.35 nM, 在肥胖者為 1.78 nM), 隨後開始逐漸上升。另一方面, 圖 III-2 顯示 24 小時中血鋅濃度最高的時候則出現在清晨 04:00, 隨後開始緩慢下降一直到午夜 24:00 才開始上升。從圖 III-1 與圖 III-2 也可以看到血瘦體素與血鋅濃度的晝夜節律變化在肥胖者與對照者之間並無明顯不同。在把所有受試者資料合併分析後, 血鋅與血瘦體素濃度間會有負相關情形 ($r=-0.51$, $p=0.012$)。在進行複迴歸統計分析以排除體脂肪量的影響後, 此負相關性依然顯著。

IV. 鋅增加脂肪組織的瘦體素生成

1. 人體腹部皮下脂肪組織實驗

表 IV-1 顯示脂肪組織的瘦體素生成 (與控制組比較) 在經過鋅處理 (第 12 小時: +42 % , $p < 0.05$) 或胰島素處理 (第 12 小時: +68 % , $p < 0.05$) 後會明顯增加。不過, 鋅促進瘦體素生成的作用隨後會減弱 (第 24 小時: +20 % , $p > 0.05$), 而胰島素的效果依然明顯 (第 24 小時: +217 % , $p < 0.01$)。已知脂肪組織會分泌腫瘤壞死因子, 而腫瘤壞死因子也會促進脂肪組織的瘦體素生成 [Grunfeld et al. 1996]。在本實驗中鋅處理並不會影響脂肪組織腫瘤壞死因子的生成量 (第 2 小時: 鋅 vs. 控制組 = 0.84 vs. 0.81 fmol/g tissue; 第 12 小時: 鋅 vs. 控制組 = 7.28 vs. 6.53 fmol/g), 此結果與我們在對肥胖小鼠所進行的相關實驗結果相類似 [Lin 1998]。甲狀腺素處理會迅速增加培養液中的瘦體素濃度 (第 2 小時: +64 % , $p < 0.05$), 但此作用隨後即消失 (第 12 小時: 甲狀腺素 vs. 控制組 = 1.39 vs. 1.10 pmol/g tissue; 第 24 小時: 甲狀腺素 vs. 控制組 = 0.56 vs. 0.50 pmol/g)。此外, 從過去實驗結果已知鈎與鋅一樣具有類胰島素活性 [Shechter 1990], 不過在本實驗中鈎並不影響脂肪組織的瘦體素生成 (第 2 小時: 鈎 vs. 控制組 = 0.93 vs. 0.76 pmol/g tissue; 第 12 小時: 鈎 vs. 控制組 = 1.32 vs. 1.10 pmol/g; 第 24 小時: 鈎 vs. 控

制組 = 0.64 vs. 0.50 pmol/g tissue)。

這些脂肪組織皆取自於在下午進行腹部手術的婦女，而且脂肪組織在取出後就馬上被送到我們實驗室進行處理。由圖 IV-1 可以看到脂肪組織在離體培養 12 小時後，瘦體素的生成量最高（以控制組為例，瘦體素生成量在第 2 小時為 0.76，在第 12 小時為 1.10，在第 24 小時則為 0.50 pmol/g tissue）。由於在進行脂肪組織離體實驗 12 小時後的時間約在午夜左右，而從圖 III-1 知道此時也正是原本在個體體內血瘦體素濃度最高的時候，因此離體培養的脂肪組織還保有對瘦體素濃度晝夜節律的調節機制。

2. 齧鼠副睪脂肪組織實驗

圖 IV-2 顯示高血糖齧鼠脂肪組織的瘦體素生成較差（高血糖 vs. 對照組 = 10.6 vs. 15.8 ng/g tissue, $p < 0.05$ ）。此外，高血糖齧鼠脂肪組織的葡糖攝取也較差（高血糖 vs. 對照組 = 1620 vs. 2628 μ g/g tissue, $p < 0.05$ ），但乳酸生成量（1121 vs. 801 μ g/g tissue, $p < 0.05$ ）與乳酸/葡萄糖轉換率（脂肪組織的乳酸生成量除以葡萄糖攝取量，69 vs. 31%， $p < 0.05$ ）則較高。

表 IV-2 與表 IV-3 顯示不管在高血糖齧鼠或對照組齧鼠，低鋅處理（0.1 mM）明顯促進脂肪組織的葡糖攝取（在高血糖齧鼠增加 50%，

$p < 0.05$ ；在對照組小鼠增加 60 %， $p < 0.05$) 與增加瘦體素生成 (在高血糖小鼠增加 75 %， $p < 0.05$ ；在對照組小鼠增加 59 %， $p < 0.05$)。不過高鋅 (1 mM) 處理 (在高血糖小鼠減少 33 %， $p < 0.05$ ；在對照組小鼠減少 26 %， $p < 0.05$ ；) 與 1 mM TPEN 處理所造成的鋅缺乏 (在高血糖小鼠減少 40 %， $p < 0.05$ ；在對照組小鼠減少 37 %， $p < 0.05$) 則都會降低脂肪組織的瘦體素生成。此外，高鋅處理會增加脂肪組織的乳酸生成量 (在高血糖小鼠增加 42 %， $p < 0.05$ ；在對照組小鼠增加 113 %， $p < 0.05$)。鋅缺乏則會降低脂肪組織的葡糖攝取 (在高血糖小鼠減少 24 %， $p < 0.05$ ；在正常小鼠減少 36 %， $p < 0.05$)。不管在對照組小鼠或高血糖小鼠，各種鋅處理都不影響脂肪組織的腫瘤壞死因子生成量。此外，高鋅處理 (在高血糖小鼠減少 13 倍， $p < 0.01$ ；在對照組小鼠減少 24 倍， $p < 0.01$) 與鋅缺乏 (在高血糖小鼠減少 11 倍， $p < 0.01$ ；在對照組小鼠減少 9 倍， $p < 0.01$) 皆會降低脂肪組織促白血球素-6 (interleukin-6) 生成量。

在本實驗中，5 mM 鎂、1 mM 鋰、低鈣 (0.1 mM) 與高鈣 (1 mM) 處理皆不影響脂肪組織的瘦體素生成 (表 IV-4 與表 IV-5)，其中高鈣處理雖會略為降低瘦體素的生成量 (在高血糖小鼠減少 12%；在對照組小鼠減少 20 %)，不過效果並不顯著 ($p > 0.05$)。鎂與鋰處理不影響脂肪組織的葡糖攝取與乳酸、腫瘤壞死因子及促白血球素-6 的生成量。低鈣與高鈣處理不影響脂肪組織的腫瘤壞死因子與促白血球素-6 的生成量。不過，低鈣與高鈣處理會明顯增加脂肪組織的葡糖攝取 (低鈣：

在高血糖小鼠為+68 %，在對照組小鼠為+73 %， $p<0.05$ ；高鈣：在高血糖小鼠為+72 %，在對照組小鼠為+93 %， $p<0.05$ ），同時也會增加乳酸生成量（低鈣：在高血糖小鼠為+45 %，在正常小鼠為+115 %， $p<0.05$ ；高鈣：在高血糖小鼠為+85 %，在正常小鼠為+132 %， $p<0.05$ ）。

在合併所有資料分析後，脂肪組織的瘦體素生成量與葡糖攝取量有正相關性 ($r=0.62, p=0.01$)。瘦體素生成量雖與乳酸生成量有負相關性 ($r=-0.22$)，但並不顯著 ($p=0.42$)。不過，脂肪組織的瘦體素生成量與乳酸/葡萄糖轉換率卻有明顯負相關性 ($r=-0.77, p=0.001$)。

V. 鋅增加高血糖小鼠的血瘦體素濃度

1. 鏈佐黴素所誘發高血糖小鼠實驗

表 V-1 指出高血糖小鼠會有較高的食物攝取量 (高血糖 vs. 對照組= 4.8 vs. 3.3 g/day, $p<0.05$) 與飲水量 (7.9 vs. 3.6 mL/day, $p<0.05$)。此外, 高血糖小鼠會有較低的體重增加量 (高血糖 vs. 對照組=-0.4 vs. 0.9 g, $p<0.05$) 與較高的排尿量 (5.4 vs. 1.3 mL/day, $p<0.05$) 及排糞量(2.2 vs. 1.0 g/day, $p<0.05$)。高血糖小鼠的體脂肪量雖較低, 但與對照組小鼠比較並無顯著差異 (高血糖 vs. 對照組=18.4 vs. 20.9 %)。

鋅補充不影響高血糖小鼠的體重增加量 (高血糖+鋅 vs. 高血糖=-0.2 vs. -0.4 g)、體脂肪量 (19.6 vs. 18.4 %) 與飲水量 (8.5 vs. 7.9 mL/day)。不過, 鋅補充對高血糖小鼠的攝食量有降低效果 (高血糖+鋅 vs. 高血糖=4.0 vs. 4.8 g/day, $p<0.1$)。

表 V-2 顯示高血糖小鼠有較高的血糖濃度 (高血糖 vs. 對照組= 23.42 vs. 5.74 mM, $p<0.05$) 與較低的血胰島素濃度 (50.03 vs. 91.38 pM, $p<0.05$)。血中的三脂醯甘油酯濃度 (高血糖 vs. 對照組=1.79 vs. 1.30 mM)、乳酸濃度 (0.65 vs. 0.56 mM)、鋅濃度 (14.2 vs. 14.8 μ M)、腫瘤壞死因子濃度 (1.01 vs. 1.07 pM), 在高血糖小鼠與對照組小鼠之間則無顯著差異。

鋅補充明顯改善高血糖小鼠的高血糖異常 (高血糖+鋅 vs.高血糖=14.26 vs. 23.42 mM, $p<0.05$), 不過此血糖濃度仍然比對照組小鼠 (5.74 mM, $p<0.05$) 來得高。鋅補充不影響高血糖小鼠血清三脂醯甘油酯濃度 (高血糖+鋅 vs.高血糖=1.47 vs. 1.79 mM)、乳酸濃度 (0.57 vs. 0.65 mM)、鋅濃度 (16.4 vs. 14.2 μ M)、腫瘤壞死因子濃度 (1.35 vs. 1.01 pM)。

此外, 高血糖小鼠會有比對照組小鼠來得低的血瘦體素濃度 (高血糖 vs.對照組=19.38 vs. 44.38 pM, $p<0.05$)。不過在經過鋅補充後, 高血糖小鼠的血瘦體素濃度會明顯升高且接近對照組小鼠的濃度 (高血糖+鋅 vs.對照組=36.88 vs. 44.38 pM, $p>0.1$)。

2. 蔗糖水所誘發肥胖高血糖小鼠實驗

如預期結果, 表 V-3 顯示餵食蔗糖水的小鼠雖然攝取較少的飼料 (蔗糖水 vs.對照組=1.5 vs. 3.5 g/day, $p<0.05$), 但經由攝入大量的蔗糖水後, 造成它們的熱量攝取仍比未提供蔗糖水的對照組小鼠來得高 (蔗糖水 vs.對照組=36.4 vs. 14.2 kcal/day, $p<0.05$)。類似過去實驗的結果 [Kanarek and Orthen-Gambill 1982, Kanarek et al. 1987, Sciafani 1991, Bock et al. 1995], 餵食蔗糖水的小鼠它們的體重增加較多 (蔗糖水 vs.對照組=7.7 vs. 1.0 g, $p<0.05$), 而且會有較多的體脂肪量 (36.5 vs. 20.9

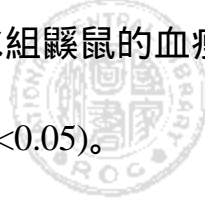
%, $p < 0.05$)。

在本實驗中，鋅補充對餵食蔗糖水的鼯鼠有降低體重增加量（蔗糖水+鋅 vs. 蔗糖水=7.1 vs. 7.7 g, $p < 0.1$ ），降低體脂肪量（31.9 vs. 36.5 %， $p < 0.1$ ）與減少熱量攝取（33.6 vs. 36.4 kcal/day, $p < 0.1$ ）的作用。不過，本實驗鋅補充處理的效果並不像過去實驗的結果那麼明顯 [Bock et al. 1995]，此差異可能是因為使用的鋅補充劑量不同所造成。Bock 等人所使用的鋅補充劑量約是本實驗的 2.5 倍。

表 V-4 顯示餵食蔗糖水的鼯鼠有高血糖（蔗糖水 vs. 對照組=10.56 vs. 7.51 mM, $p < 0.05$ ）、高血三脂醯甘油酯（2.16 vs. 1.30 mM, $p < 0.05$ ）、高乳酸血（0.54 vs. 0.41 mM, $p < 0.05$ ）、高胰島素血（120.69 vs. 91.38 pM, $p < 0.05$ ）及高瘦體素血（159.38 vs. 44.38 pM, $p < 0.05$ ）。此外，餵食蔗糖水的鼯鼠會有較低的血鋅濃度（蔗糖水 vs. 對照組=11.09 vs. 14.82 μ M, $p < 0.05$ ）。雖然餵食蔗糖水的鼯鼠會有稍高的血腫瘤壞死因子濃度（蔗糖水 vs. 對照組=1.37 vs. 1.07 pM），但此差異尚未達統計上的顯著水準。

表 V-4 也顯示除了血乳酸濃度仍會較高以外（蔗糖水+鋅 vs. 對照組=0.48 vs. 0.41 mM, $p < 0.05$ ），餵食蔗糖水合併鋅補充處理的鼯鼠它們的血糖（蔗糖水+鋅補充 vs. 對照組=8.36 vs. 7.51 mM）、血鋅（16.94 vs. 14.82 μ M）、血三脂醯甘油酯（1.76 vs. 1.30 mM）及血胰島素濃度（86.21 vs. 91.38 pM）在與對照組鼯鼠比較後無任何明顯差異。另外，表 V-4 指出鋅補充能明顯降低蔗糖水所誘發的高血糖（蔗糖水+鋅 vs.

蔗糖水=8.36 vs. 10.56 mM, $p<0.05$)。餵食蔗糖水的麩鼠它們的血瘦體素濃度較對照組麩鼠來得高 (蔗糖水 vs.對照組=159.38 vs. 44.38 pM, $p<0.05$), 而鋅補充會明顯升高蔗糖水組麩鼠的血瘦體素濃度 (蔗糖水+鋅 vs.蔗糖水=215.63 vs. 159.38 pM, $p<0.05$)。



討論

I. 鋅降低肥胖小鼠的高血糖

在本實驗中，鋅補充明顯降低肥胖小鼠的禁食及耐糖試驗中的血糖濃度。此外，鋅補充也會降低非胖小鼠的禁食血糖濃度。在離體實驗結果上，鋅處理會增加非胖小鼠脂肪細胞的葡糖攝取與脂肪形成。而肥胖小鼠脂肪細胞的葡糖攝取與脂肪形成則在給與鋅+胰島素處理後才會明顯增加。因此鋅會經由其類似胰島素的作用（對非胖小鼠）與增強胰島素的功能（對肥胖小鼠）來降低小鼠的血糖濃度。

另一方面，對肥胖小鼠而言（有胰島素抗性與高胰島素血症），鋅補充降低其血胰島素濃度的作用可能是經由直接抑制胰腺的胰島素分泌 [Begin-Heick et al. 1985] 或者是因為鋅增加胰島素活性後所間接造成的回饋效應。從本實驗的離體實驗結果來看，我們認為鋅補充降低肥胖小鼠之高胰島素血症的作用是鋅補充增加胰島素活性後所間接造成的結果。體內在長期有高血糖濃度的情形下（葡糖毒性, glucose toxicity），如長期飲食過多，則胰島素的分泌會受到壓抑與葡糖代謝會降低 [Yki-Jarvinen 1992]。由於在本實驗中鋅補充也會減少小鼠的攝食量，所以我們不能完全排除鋅也有可能藉由降低攝食量而改善葡糖毒性（高血糖症與胰島素抗性）及降低血糖濃度。

已知鋅有類胰島素活性，如增加脂肪組織的葡糖攝取與脂肪形成等 [Coulston and Nandona 1980, May and Contoreggi 1982, Ezaki 1989, Shisheva et al. 1992]。在本實驗中也觀察到鋅處理會增加非胖小鼠脂肪細胞的葡糖攝取與脂肪形成，雖然效果比胰島素處理的效果來得差。另外，因為肥胖小鼠的脂肪細胞有胰島素抗性，所以胰島素處理對其脂肪細胞的葡糖攝取及脂肪形成並沒有非常顯著的影響。不過，當給與鋅+胰島素處理後，肥胖小鼠脂肪細胞的葡糖攝取與脂肪形成會明顯增加。此結果也說明鋅的作用在非胖小鼠（類胰島素活性）與肥胖小鼠（增強胰島素活性）是不同的。換句話說，也就是在有高胰島素血症下（第二型高血糖）與胰島素分泌缺乏下（第一型高血糖），鋅的作用方式不一樣。

已知鋅處理對大鼠的脂肪細胞有抗脂解的作用 [May and Contoreggi 1982]。不過鋅也被指出會有微弱的促脂解效果 [Shisheva et al. 1992]。在本實驗中，鋅處理並不影響小鼠脂肪細胞的脂解作用。不過，當非胖小鼠的脂肪細胞在給與鋅+胰島素處理後，其脂解作用會增加。在已知胰島素會抑制脂肪細胞的脂解作用下，此結果指出鋅似乎會減弱胰島素抑制脂解作用的效果。有關鋅是否經由影響胰島素或腎上腺素受體後的訊號傳遞而造成此結果，目前仍不清楚。不過我們最近的實驗發現此現象可能與鋅會造成脂肪細胞內的 cAMP 濃度上升有關 [Lin et al. 2000]。

雖然從動物實驗結果與少數臨床報告中知道個體發生鋅中毒的可能性很低，況且造成鋅中毒所需的鋅處理劑量也得很高 [Prasad 1993, Vallee and Falchuk 1993]，不過目前關於在長期大量鋅補充後是否會有不良的副作用則還不清楚。本實驗中，實驗小鼠在鋅補充後所出現之鋅排除量增加的現象依然存在（此為正常生理適應作用）。不過在肥胖小鼠的肝臟與脂肪組織會有鋅累積現象，而此組織特異性的鋅分佈差異可能與其肥胖症狀有關。雖然飲食性所誘發的肥胖動物在給與不同含鋅量的飼料後，動物可能會藉由調節腸道的鋅吸收效率或鋅排除量來維持體內鋅需要量的衡定 [Fernandez- Lopez et al. 1994]，不過在肥胖小鼠上所觀察到的組織特異性鋅累積情形卻可能會影響其組織葡糖代謝與胰島素活性。簡言之，本實驗發現鋅會增加脂肪細胞的葡糖攝取及脂肪形成。鋅可經由改善脂肪組織的胰島素抗性，而促進血糖的清除及降低肥胖小鼠的高血糖。

^註 在本實驗結果發表的同時，他人的實驗報告也指出鋅補充能有效降低肥胖高血糖病患的高血糖及改善胰島素抗性 [Blostein-Fujii et al. 1997, Song et al. 1998, Marchesini et al. 1998]。

II. 鋅降低神經胜肽 Y 所誘發的飲食過多現象

由 36 個氨基酸所構成的神經胜肽 Y 是種非常有效的促食因子 [Sahu and Kalra 1993, Kokot and Ficek 1999]。過度的神經胜肽 Y 反應也是造成肥胖的重要因素。此外，高血糖動物的飲食過多現象也被認為是因為它們會有較高的神經胜肽 Y 活性所造成。從我們過去實驗結果已經知道肥胖個體會有鋅缺乏現象 [Chen et al, 1988, Chen et al, 1991, Lin et al, 1992]。此外，也有實驗報告指出飲食鋅缺乏的大鼠會有較高的神經胜肽 Y 活性 [Selvais et al. 1997, Lee et al. 1998]。於是我們認為鋅補充可能藉由抑制神經胜肽 Y 活性而降低攝食量。

本實驗結果顯示短期神經胜肽 Y 處理雖不影響小鼠的體重或體脂肪量，不過已能明顯增加小鼠的攝食量與升高血三脂醯甘油酯濃度(神經胜肽 Y 會增加肝臟的脂質動員造成血脂肪濃度上升 [Sahu and Kalra 1993])。已知在經由腦部注射的方式下，神經胜肽 Y 可以直接作用腦部下視丘的食慾調節區域，而造成攝食量與體重的增加 [Sahu and Kalra 1993, Kokot and Ficek 1999]。不過因為周邊組織也能產生神經胜肽 Y 且有神經胜肽 Y 受體存在 [Bennet et al. 1996, Vettor et al. 1998]，因此有人 [Vettor et al. 1998] 以為神經胜肽 Y 所誘發的飲食過多現象與新陳代謝的改變可能也與神經胜肽 Y 在周邊組織的作用有關。由於周邊注射神經胜肽 Y 所產生的處理效果比腦部直接注射神經胜肽 Y 所造成的

影響來得弱，此也說明何以本實驗中小鼠在接受周邊神經胜肽 Y 注射處理後，它們的攝食量雖會明顯增加，但體重尚無明顯改變的原因。此外，實驗動物的年齡大小可能也有影響（在與他人實驗比較，本實驗採用的 10 個月齡小鼠相對上較老）。雖然攝食量增加會造成體重增加，不過對年紀較大的動物而言，在相同的攝食量下，它們體重的變動程度較年輕小鼠來得緩和 [Leiter et al. 1988]。

在本實驗中，鋅補充明顯降低神經胜肽 Y 所誘發攝食量增加的現象。已知鋅缺乏個體會有高神經胜肽 Y 活性 [Selvais et al. 1997, Lee et al. 1998]。有趣的是，最近的報告指出當個體出現鋅缺乏時，血中的瘦體素濃度會明顯降低 [Mangian et al. 1998, Mantzoros et al. 1998]。從相關實驗結果已知瘦體素具有抑制食慾的作用，且當血瘦體素濃度降低時，神經胜肽 Y 活性會升高 [Wolf 1997]。本實驗雖然未探討有關機制，不過從上述資料來看，我們認為鋅補充可能會藉由升高血瘦體素濃度來抑制神經胜肽 Y 活性與降低攝食量。

III. 肥胖者與非胖者有相同的血鋅及 血瘦體素濃度晝夜節律

在本實驗結果中，血瘦體素濃度的晝夜節律變化與他人報告相同 [Sinha et al. 1996, Licinio et al. 1997]。不管是肥胖者或其對照者，24 小時中血瘦體素濃度最高的時候皆出現在凌晨 02:00。肥胖男性血瘦體素濃度的晝夜節律變化也與其同齡對照男性相似。另一方面，不管是肥胖者或其對照者，24 小時中血鋅濃度最高的時候出現在清晨 04:00。本實驗結果指出肥胖男性與其同齡對照男性他們血鋅濃度的晝夜節律變化並無差異。此外，肥胖男性在每個不同取樣時間時都會有較高的血瘦體素濃度與較低的血鋅濃度。由於本實驗的受試者數目不多（因為實驗操作上的限制，如需配合 24 小時的抽血、觀察記錄，與符合實驗限制條件的志願參與者不多），所以有關鋅與瘦體素它們彼此間在晝夜節律上的交互影響與消長關係仍待更進一步的確定。不過從濃度變化上的趨勢來看，血瘦體素濃度的升高（反映脂肪組織瘦體素生成增加）相關數小時前血鋅濃度的持續下降。因為血鋅濃度會反映體內組織對鋅的需求量（當組織對鋅的需求增加時會造成血鋅濃度下降），所以血鋅濃度的晝夜節律變化可能在反映脂肪組織對鋅的需求情形。因而我們認為鋅可能是瘦體素生成的調節因子。

IV. 鋅增加脂肪組織的瘦體素生成

1. 人體腹部皮下脂肪組織實驗

已知胰島素能促進脂肪組織的瘦體素生成 [Barr et al. 1997]，本實驗同樣也觀察到此結果。不過，Havel 等人認為胰島素並不會直接影響脂肪組織的瘦體素生成，而是脂肪組織在胰島素刺激下對葡糖攝取及利用的增加才是造成胰島素能促進瘦體素生成的原因 [Havel et al. 1998]。在本實驗中，鋅處理明顯增加脂肪組織的瘦體素生成。不過，鋅促進瘦體素生成的作用較胰島素來得差。此現象與我們先前在使用相同劑量的鋅與胰島素進行處理小鼠脂肪細胞後所觀察到它們對葡糖攝取及脂肪形成影響的結果類似。另一方面，我們發現鈣處理並不影響脂肪組織的瘦體素生成。而從以往實驗結果已知相同劑量的鈣處理能明顯增加脂肪細胞的脂肪形成 [Shechter 1990]。經由以上資料，我們認為鋅促進瘦體素生成的作用可能與脂肪組織的脂肪形成無關。最近 Shay 等人指出鋅缺乏會降低大鼠脂肪細胞的瘦體素生成與 *ob* mRNA 活性，而鋅處理會加強在胰島素刺激下大鼠脂肪細胞的瘦體素生成 [Ott and Shay 1998]。由於在實驗設計及實驗對象上有所不同，所以本實驗結果無法與他們結果相互比對。此外，有關鋅影響瘦體素生成的劑量曲線與此在取自於肥胖者的脂肪組織又是如何都還待探討。

雖然本實驗所使用的鋅處理劑量 (0.2 mM) 高於正常生理濃度 (血鋅濃度 0.01-0.02 mM)，不過體內組織一般會有較高的鋅濃度 (0.5-1.0 mM)，而且由過去實驗也知道細胞內的鋅不易被動員以提供細胞在代謝上的即時需要，因此在離體實驗操作上通常也需要一個較大劑量的鋅外加處理 [Shisheva et al. 1992, Prasad 1993, Vallee and Falchuk 1993]。

在本實驗的離體實驗結果上，鋅並不會影響脂肪組織腫瘤壞死因子的生成量，因此本實驗結果並不支持前人所認為鋅是透過升高血中的腫瘤壞死因子濃度後才間接造成血瘦體素濃度的上升 [Mantzoros et al. 1998]。不過此差異結果有可能是因為實驗設計的不同所造成 (活體與離體實驗)，因此我們並不排除鋅有可能會促進其它組織 (如巨噬細胞) 的腫瘤壞死因子生成與造成血腫瘤壞死因子的濃度升高，然後間接使血瘦體素濃度上升，不過有關此可能性需進一步釐清。此外，關於甲狀腺素會快速增加培養液中的瘦體素濃度是否為甲狀腺素能加速脂肪組織瘦體素的釋放仍不清楚。從目前已知的資料來看，甲狀腺激素對瘦體素的影響尚有爭論 [Sesnilo et al. 1998, Ozata et al. 1998]，甲狀腺激素是否直接或間接經由其它方式來影響瘦體素生成或血瘦體素濃度仍待探討。

2. 小鼠副睪脂肪組織實驗

我們發現不管對對照鼠或高血糖鼠，鋅都有促進脂肪組織瘦體素生成的作用。最近他人也觀察到鋅能加強大鼠脂肪細胞在胰島素刺激下的瘦體素生成 [Ott and Shay 1998]。已知胰島素會增加瘦體素生成 [Barr et al. 1997]，此外也知鋅有類胰島素活性與增強胰島素功能的作用，因此由以上結果可知鋅會以其類胰島素活性的作用或促進胰島素功能的作用來增加脂肪組織的瘦體素生成。在離體實驗上，我們也發現鋅對瘦體素生成上的特殊性，因為其它也具有類胰島素活性的金屬元素（鈉、鎂、鋰）並不會影響瘦體素的生成。高劑量的鈉處理反而會略為降低瘦體素的生成。

已知脂肪組織的葡糖攝取增加會促進瘦體素的生成 [Havel et al 1998]。此外在本離體實驗上，我們也發現脂肪組織的乳酸/葡萄糖轉換率與瘦體素生成量之間會有顯著的負相關性，此說明在脂肪組織出現相對性較高的乳酸生成量時也會降低瘦體素的生成。因此縱使脂肪組織的葡糖攝取量增加，但如果乳酸生成量也跟著升高時，脂肪組織的瘦體素生成量並不會明顯增加。此也解釋何以有促進脂肪組織葡糖攝取的金屬元素鈉非但沒有增加，卻反而會降低瘦體素生成的原因（鈉會增加乳酸生成 [Liu et al. 1997]）。此外，大劑量鋅處理也會增加乳酸生成 [Rofe et al. 2000]。另由高鋅處理（乳酸增加）與鋅缺乏（葡糖攝取降低）都會降低脂肪組織的瘦體素生成來看，脂肪組織的葡糖

攝取及其相關的乳酸生成量多寡是影響瘦體素生成的重要因素。另外，以往實驗結果已知鈣與鋅皆能促進脂肪細胞的脂肪形成 [Shechter 1990, Shisheva et al. 1992]。在比對人體脂肪組織與小鼠脂肪組織所得的實驗結果後，我們認為瘦體素生成與脂肪組織的脂肪形成無關。另外，由於小鼠脂肪組織的腫瘤壞死因子生成量也不受鋅處理所影響來看，此結果也不支持鋅是經由增加血腫瘤壞死因子的濃度而間接造成血瘦體素濃度上升的假說 [Mantzoros et al. 1998]。

已知脂肪組織也會分泌促白血球素-6 [Grunfeld et al. 1996, Sarrat et al. 1997, Himms-Hagen 1999]。在本離體實驗上，高鋅處理與鋅缺乏都會明顯降低脂肪組織的促白血球素-6 生成量。我們目前還無法解釋此結果，因為脂肪組織促白血球素-6 的生成量與葡糖攝取量或乳酸、瘦體素、腫瘤壞死因子濃度等皆無任何相關性，有關高鋅處理與鋅缺乏如何影響脂肪組織促白血球素-6 生成的機制仍待探討。簡言之，本實驗指出鋅是瘦體素生成的調節因子。鋅可經由促進脂肪組織的葡糖攝取而顯著增加瘦體素的生成。因此鋅除能改善脂肪組織的胰島素抗性(增加脂肪組織的葡糖攝取)外，並能經由增加瘦體素的生成而促進瘦體素所引發的攝食量降低及血糖清除作用，進而降低高血糖。

V. 鋅增加高血糖小鼠的血瘦體素濃度

1. 鏈佐黴素所誘發高血糖小鼠實驗

本實驗結果顯示鏈佐黴素高血糖小鼠會有較低的血瘦體素濃度，此結果與前人在鏈佐黴素高血糖大鼠上的報告結果相符 [Havel et al. 1998, Sindelar et al. 1999, Chinookoswong et al. 1999]。神經胜肽 Y 是一種強力的促食因子 [Sahu and Kalra 1993, Kokot and Ficek 1999]，較高的神經胜肽 Y 活性也被認為是造成鏈佐黴素高血糖動物之所以會出現飲食過多現象的原因。已知瘦體素有抑制食慾的作用，而當瘦體素缺乏時，神經胜肽 Y 的活性會升高 [Wolf 1997]。本實驗結果也說明鏈佐黴素高血糖動物（低血瘦體素濃度與脂肪組織瘦體素生成降低）何以會有較高的神經胜肽 Y 活性及出現飲食過多現象。此外，鏈佐黴素高血糖鼠之所以會有低瘦體素血被認為是因為其脂肪組織的葡糖攝取較差所造成 [Havel et al. 1998, Sindelar et al. 1999]。從前述離體實驗的結果上，我們也證實鏈佐黴素高血糖小鼠脂肪組織的葡糖攝取較差。

除出現飲食過多現象外，鏈佐黴素高血糖鼠也會有高尿鋅排除情形 [Levine et al. 1983, Escobar et al. 1995]。攝食量增加雖會造成有較高的飲食鋅攝取量，但鏈佐黴素高血糖鼠有可能會以降低腸道鋅吸收效率及增加鋅排除量來維持體內對鋅需求量的衡定 [Escobar et al.

1995]。然而在本實驗中，鏈佐黴素高血糖小鼠的血鋅濃度及鋅平衡量（鋅攝取量減去鋅排除量）與對照小鼠並無顯著差異，由此看來這些鏈佐黴素高血糖小鼠並沒有鋅缺乏情形。不過有關鏈佐黴素高血糖小鼠體內各組織的鋅濃度高低尚有爭論 [Failla and Kiser 1981, Levine et al. 1983, Escobar et al. 1995]，且鏈佐黴素處理會不會造成體內組織的鋅分佈發生改變也還不清楚。縱使對鏈佐黴素高血糖小鼠是否出現鋅缺乏情形仍未確定，然而飲食鋅補充毫無疑問地對這些鏈佐黴素高血糖小鼠有降低其高血糖的作用 [Shisheva et al. 1992, Sprietsma and Schuitemaker 1994]。已知瘦體素也具有顯著的降血糖效果，而且此作用並不是因為它在降低體重與攝食量後所造成的間接結果 [Friedman and Halaas 1998, Havel et al. 1998, Sindelar et al. 1999, Chinookoswong et al. 1999]。在本實驗中，鏈佐黴素高血糖小鼠在給與鋅補充後，它們的瘦體素濃度會明顯升高至接近對照小鼠的測值範圍。此外，從離體實驗上也看到鋅處理能顯著增加脂肪組織的瘦體素生成。鋅可以增加周邊組織對葡萄糖的利用，不過至少在脂肪組織上，鋅的作用效果仍較胰島素來得差 [Shisheva et al. 1992]。此外，鋅促進人體脂肪組織瘦體素生成的效果比胰島素差（約為胰島素處理的 80 %）。經由上述資料也間接說明何以在本實驗中，鏈佐黴素高血糖小鼠（胰島素缺乏）的血糖濃度在經過鋅補充後雖可明顯降低，但其濃度仍較對照小鼠來得高的原因。另外，從血液中的腫瘤壞死因子濃度與脂肪組織的腫瘤壞死因

子生成量皆不受鋅處理所影響來看，此結果進一步否定鋅是經由增加血腫瘤壞死因子的濃度而間接造成血瘦體素濃度上升的假說

[Mantzoros et al. 1998]。

2. 蔗糖水所誘發肥胖高血糖小鼠實驗

本實驗結果顯示，鋅補充可藉由升高血瘦體素濃度來改善蔗糖水所誘發的肥胖及高血糖。瘦體素抗性被發現在飲食所誘發的肥胖動物上會比較輕微，而且此些肥胖動物在給與注射瘦體素處理後，它們的攝食量與體脂肪量也會減少 [Campfield et al. 1995, Ahren et al. 1997, Friedman and Halaas 1998]。此外，已知瘦體素具有顯著的降血糖效果，而此作用並不是因為它在降低體重與攝食量後所造成的間接結果 [Friedman and Halaas 1998, Havel et al. 1998, Sindelar et al. 1999, Chinookoswong et al. 1999]。我們與他人的實驗結果已指出鋅是瘦體素生成的調節因子 [Mangian et al. 1998, Mantzoros et al. 1998]，因此在本實驗中所觀察到鋅補充能減緩蔗糖水所誘發肥胖高血糖的作用應是鋅補充會升高血瘦體素濃度所造成的結果。

另一方面，已知鋅能夠加強胰島素的功能 [Roth and Kirchgessner 1981, Faure et al. 1992]。此外，鋅本身也具有類胰島素活性 [Coulston and Nandona 1980, May and Contoreggi 1982, Ezaki 1989, Shisheva et al.

1992]。因此我們並不能完全排除鋅也可能是經由非相關瘦體素的作用來降低蔗糖水所誘發的高血糖症。不過，在本實驗中，鋅補充會降低而不是升高蔗糖水組小鼠的血胰島素濃度，此結果應該是因為在鋅補充後，周邊組織對葡萄糖的利用增加與血糖清除增加後，使得胰島素分泌量回饋性減少所造成。此外，已知胰島素能促進脂肪組織的瘦體素生成 [Barr et al. 1997]，不過有人認為胰島素並不直接影響瘦體素生成，而是脂肪組織在胰島素刺激下的葡糖攝取增加才是造成胰島素能促進瘦體素生成的主要原因 [Havel et al. 1998]。雖然由此些資料，我們以為鋅補充降低蔗糖水所誘發之高血糖症的作用應與胰島素無關，不過在未來利用餵飼蔗糖水的小鼠經過直接給與瘦體素處理後，使其血瘦體素濃度能夠與本實驗在鋅補充後所測得到的濃度相同下，進行觀察其血糖與血胰島素濃度的變化情形，也許將能更進一步釐清此問題。

餵食蔗糖水的小鼠會有較低的血鋅濃度。對這些餵食蔗糖水的小鼠而言，儘管它們因有較低的飼料攝取量而造成飲食鋅攝取量相對減少，但此些小鼠仍可能會以增加腸道鋅吸收效率與減少鋅排除量來維持體鋅濃度穩定。不過在本實驗中，此可能性並不存在。因為餵食蔗糖水之小鼠的血鋅濃度與鋅平衡量（飲食鋅攝取量減去鋅排除量）皆明顯較低。由於鋅缺乏個體會有較低的血瘦體素濃度 [Mangian et al. 1998, Mantzoros et al. 1998]，因此在蔗糖水所誘發肥胖高血糖之小鼠

上所出現的鋅缺乏現象應會造成它們的血瘦體素濃度下降。在許多國家，飲食鋅缺乏已是一個常見的營養問題 [Prasad 1993]。由於瘦體素生成減少（血瘦體素濃度相對降低）也會造成肥胖 [Maffei et al. 1995, Ravussin et al. 1997, Gu et al. 1999]，因此本實驗結果在臨床上的可能應用將十分有趣。此外，在本實驗中，鋅補充也不會影響血腫瘤壞死因子的濃度，此項結果再度否定鋅是藉由升高血腫瘤壞死因子濃度才間接造成血瘦體素濃度上升的假說 [Mantzoros et al. 1998]。

簡言之，本實驗結果指出鋅補充可藉由升高血瘦體素濃度，而能顯著降低由鏈佐黴素或蔗糖水所誘發高血糖小鼠的攝食量與高血糖。在鋅具有類胰島素活性可增加組織的葡糖攝取，與鋅也可作為瘦體素生成刺激物 (leptin stimulant) 下，適當的飲食鋅補充對容易發生肥胖與高血糖的個體應有防治效果。

參考文獻

- Ahren B, Mansson S, Gingerich RL, Havel PJ. Regulation of plasma leptin in mice: influence of age, high-fat diet, and fasting. *Am J Physiol* 1997; 273:R113-20.
- Alberti KGMM, Krall LP. *The Diabetes Annual/6*. Elsevier: Amsterdam, 1991.
- Albu J, Allison D, Boozer CN, et al. Obesity solutions: report of a meeting. *Nutr Rev* 1997; 55:150-6.
- American Diabetes Association. Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23(suppl.1): s4-s19.
- Astrup A, Toubro S, Christensen NJ, Quaade F. Pharmacology of thermogenic drugs. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:246S-8S.
- Barceloux DG. Zinc. *Clin Toxicol* 1999; 37:279-92.
- Barr VB, Malide D, Zarnowski MJ, Taylor SI, Cushman SW. Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue. *Endocrinology* 1997; 138:4463-72.
- Barsh GS, Farooqi IS, O' Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404:644-51.
- Begin-Heick N, Daple-Scott M, Rowe J, Heick HMC. Zinc supplementation attenuates insulin secretory activity in pancreatic islet of the ob/ob mouse. *Diabetes* 1985; 34:179-84.

Belfiore F, Jeanrenaud B, Papalia D. Obesity: Basic Concepts and Clinical Aspects.

Karger: Basel, 1992.

Bennet WM, Wang ZL, Jones PM, et al. Presence of neuropeptide Y and its messenger ribonucleic acid in human islets: evidence for a possible paracrine role. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2117-20.

Berg JP. Leptin is a potent anti-diabetic in mice with lipodystrophy and insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:114-6.

Blostein-Fujii A, DiSilvestro RA, Frid D, Katz C, Malarkey W. Short-term zinc supplementation in women with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effects on plasma 5' -nucleotidase activities, insulin-like growth factor 1 concentrations and lipoprotein oxidation rates in vitro. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:639-42.

Blundell JE. Serotonin and the biology of feeding. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:155S-9S.

Bock BC, Kanarek RB, Aprille JR. Mineral content of the diet alters sucrose-induced obesity in rats. *Physiol Behav* 1995; 57:659-68.

Bouchard C, Perusse L. Heredity and body fat. *Ann Rev Nutr* 1988; 8:259-77.

Bray GA, York DA. Genetically transmitted obesity in rodents. *Physiol Rev* 1971; 51:598-646.

Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1157-73.

Bray GA. Etiology and pathogenesis of obesity. *Clin Cornerstone* 1999; 2:1-15.

Bray GA, Tartaglia LA. Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 2000; 404:672-7.

Bray TM, Bettger WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Rad Biol Med* 1990; 8:281-91.

Buettner R, Newgard CB, Rhodes CJ, O' Doherty RM. Correction of diet-induced hyperglycemia, hyperinsulinemia and skeletal muscle insulin resistance by moderate hyperleptinemia. *Am J Physiol* 2000; 278:E563-9.

Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269:546-8.

Carnie JA, Smith DG, Mavris-Vavayannis M. Effects of insulin on lipolysis and lipogenesis in adipocytes from genetically obese (ob/ob) mice. *Biochem J* 1979; 184:107-12.

Chagnon YC, Perusse L, Weisnagel SJ, Rakinen T, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1999 update. *Obes Res* 2000; 8:89-117.

Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998; 17:109-15.

Chen MD, Lin PY, Lin WH, Cheng V. Zinc in hair and serum of obese individuals in Taiwan. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:1307-9.

Chen MD, Lin WH, Lin PY. Zinc sulfate and thyroxine treatment on the obese patients. *Chin Med J* 1991a; 48:210-6.

Chen MD, Lin PY, Lin WH. Investigation of the relationships between zinc and obesity.

Kaohsiung J Med Sci 1991b; 7:628-34.

Chen MD, Lin WH. Effects of fasting and diet resupplementation on the variation of blood zinc, copper, calcium and magnesium levels in two laboratory rodents.

Chin Med J (Taipei) 1993; 51:361-7.

Chen MD, Lin PY, Tsou CT, Wang JJ, Lin WH. Selected metals status in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. Biol Trace Elem Res 1995; 50:119-24.

Chen MD, Lin PY, Sheu WHH. Zinc status in plasma of obese individuals during glucose administration. Biol Trace Elem Res 1997; 60:123-9.

Chen MD, Song YM, Tsou CT, Lin WH, Sheu WHH. Leptin concentration and the Zn/Cu ratio in plasma in women with thyroid disorder. Biol Trace Elem Res 2000; 75:99-105.

Chinookoswong N, Wang JL, Shi ZQ. Leptin restores euglycemia and normalizes glucose turnover in insulin-deficient diabetes in the rat. Diabetes 1999; 48:1487-92.

Chowdhury BA, Chandra RK. Effect of zinc administration on cadmium-induced suppression of natural killer cell activity in mice. Immunol Lett 1989; 22:287-92.

Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndrome in mice. Diabetologia 1978; 14:141-8.

Coleman RA, Herrmann TS. Nutritional regulation of leptin in humans. Diabetologia

1999; 42:639-46.

Collipp PJ. New development in medical therapy of obesity: thyroid and zinc. *Pediatr*

Ann 1984; 13:465-72.

Comuzzie AG, Allison DB. The search for human obesity genes. *Science* 1998;

280:1374-7.

Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin

concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;

334:292-5.

Cooling J, Barth J, Blundell J. The high-fat phenotype: is leptin involved in the

adaptive response to a high fat (high energy) diet? *Int J Obes* 1998; 22:1132-5.

Coulston L, Nandona P. Insulin-like effect of zinc on adipocytes. *Diabetes* 1980;

29:665-7.

Dagogo-Jack S. Regulation and possible significance of leptin in humans: leptin in

health and disease. *Diabetes Rev* 1999; 7:23-38.

Denizot F, Lang R. Rapid colorimetric assay for cell growth survival. *J Immunol*

Method 1986; 89:271-7.

Di-Martino G, Matera MG, De-Martino B, et al. Relationship between zinc and obesity.

J Med 1993; 24:177-83.

Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the

functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action

- of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997; 46:313-6.
- Escobar O, Sandoval M, Vargas A, Hempe JM. Role of metallothionein and cysteine-rich intestinal protein in the regulation of zinc absorption by diabetic rats. *Pediatr Res* 1995; 37: 321-7.
- Ezaki O. IIB group metal ions (Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+}) stimulating glucose transport activity by post-insulin receptor kinase mechanism in rat adipocytes. *J Biol Chem* 1989; 264:16118-22.
- Failla ML, Kiser RA. Altered tissue content and cytosol distribution of trace metals in experimental diabetes. *J Nutr* 1981; 111:1900-1.
- Falchuk KH, Hilt KL, Vallee BL. Determination of zinc in biological samples by atomic absorption spectrometry. *Method Enzymol* 1988; 158:422-34.
- Faure P, Roussel A, Coudray C, et al. Zinc and insulin sensitivity. *Biol Trace Elem Res* 1992; 32:305-10.
- Felig P, Bergman M. The endocrine pancreas: diabetes mellitus. In: *Endocrinology and Metabolism*. Felig P, Baxter JD, Frohman LA, eds. McGraw-Hill: New York, 1995:1107-1250.
- Fernandez-Lopez JA, Esteve M, Rafecas I, Remesar X, Alemany M. Management of dietary essential metals (iron, copper, zinc, chromium and manganese) by Wistar and Zucker obese rats fed a self-selected high-energy diet. *Biometals* 1994; 7:117-29.

- Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell* 1998; 92:437-40.
- Friedman JM, Leibel RL. Tackling a weighty problem. *Cell* 1992; 69:217-20.
- Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395:763-70.
- Gibbs WW. Gaining on fat. *Sci Am* 1996; 8:88-94.
- Gibson RS, Skeaff M, Williams S. Interrelationship of indices of body composition and zinc status in 11-yr-old New Zealand children. *Biol Trace Elem Res* 2000; 75:65-77.
- Grodsky GM, Anderson CE, Coleman DL, et al. Metabolic and underlying causes of diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; 31(suppl.1):45-53.
- Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest* 1996; 97:2152-7.
- Gu W, Chen M, Tang J, et al. The relationship between serum leptin concentration and adiposity in Chinese. *Chin J Endocrinol Metab* 1999; 15:15-8.
- Haglund B, Selinus O, Ryckenberg K, Dahlquist G. Evidence of a relationship between childhood-onset type 1 diabetes and low groundwater concentration of zinc. *Diabetes Care* 1996; 19:873-5.
- Harrold JA, Widdowson PS, Clapham JC, Williams G. Individual severity of dietary obesity in unselected Wistar rats: relationship with hyperphagia. *Am J Physiol*

2000; 279:E340-7.

Havel PJ, Uriu-Hare JY, Liu T, et al. Marked and rapid decreases of circulating leptin in streptozotocin diabetic rats: reversal by insulin. *Am J Physiol* 1998; 274:R1482-91.

Herberg L, Coleman DL. Laboratory animals exhibiting obesity and diabetes syndromes. *Metabolism* 1977; 26:59-99.

Hetland O, Brubakk E. Diurnal variation in serum zinc concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 1973; 32:225-6.

Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. *JAMA* 1999; 282:1568-75.

Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998; 280:1371-4.

Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis and obesity. *Prog Lipid Res* 1989; 28:67-115.

Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1999; 36:575-655.

Ho E, Bray TM. Dietary zinc supplementation inhibits NFkB activation and the development of IDDM. *FASEB J* 2000; 14:A484.

James WPT. Obesity. *Clin Endocrinol Metab* 1984; 13:435-660.

Jooly SR, Lech JJ, Menahan LA. Influence of genetic obesity in mice on the lipolytic

- response of isolated adipocytes to isoproterenol and ACTH-(1-24). *Horm Metab Res* 1978; 10:223-7.
- Jung R. Obesity as a disease. *Br Med Bull* 1997; 53:307-21.
- Kalra SP, Sahu A, Kalra PS, Crowley WR. Hypothalamic neuropeptide Y: a circuit in the regulation of gonadotropin secretion and feeding behavior. *Ann NY Acad Sci* 1990; 611: 273-83.
- Kanarek RB, Orthen-Gambill N. Differential effects of sucrose, fructose and glucose on carbohydrate-induced obesity in rats. *J Nutr* 1982; 112:1546-54.
- Kanarek RB, Aprille JR, Hirsch E, Gualtiere L, Brown CA. Sucrose-induced obesity: effect of diet on obesity and brown adipose tissue. *Am J Physiol* 1987; 253:E158-66.
- Kennedy ML, Failla ML. Zinc metabolism in genetically obese (ob/ob) mice. *J Nutr* 1987; 117:886-93.
- Kieffer TJ, Heller RS, Leech CA, Holz GG, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 1997; 46:1087-93.
- King JC, Hambidge KM, Westcott JL, Kern DL, Marshall G. Daily variation in plasma zinc concentrations in women fed meals at six-hour intervals. *J Nutr* 1994; 124:508-16.
- Kokot F, Ficek R. Effects of neuropeptide Y on appetite. *Miner Electrolyte Metab* 1999;

25:303-5.

Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996; 45:699-701.

Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404:635-43.

Lee RG, Rains TM, Tovar-Palacio C, Beverly JL, Shay NF. Zinc deficiency increases hypothalamic neuropeptide Y and neuropeptide Y mRNA levels and does not block neuropeptide Y-induced feeding in rats. *J Nutr* 1998; 128:1218-23.

Leiter EH, Premdas F, Harrison DE, Lipson LG. Aging and glucose homeostasis in C57BL/6J male mice. *FASEB J* 1988; 2:2807-11.

Levine AS, McClain CJ, Handwerker BS, Brown DM, Morley JE. Tissue zinc status of genetically diabetic and streptozotocin-induced diabetic mice. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 382-6.

Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nature Med* 1997; 3:575-9.

Lightman SL, Everitt BJ. *Neuroendocrinology*. Blackwell: Oxford, 1986.

Lin PY. Effects of zinc and tumor necrosis factor-alpha on glucose transporter GLUT4 in the adipocytes of obese (ob/ob) mice. NSC86-2311-B-029-005 Report, NSC-ROC: Taipei, 1998.

Lin PY, Lin WH, Tsou CT, Song YM, Chen MD. Effect of zinc on cellular levels of

- calmodulin and cyclic adenosine monophosphate in the adipocyte. *Biol Trace Elem Res* 2000; 76:229-34.
- Lin WH, Chen MD, Lin PY, et al. Serum and hair zinc concentration in juvenile obesity. *J Formosan Med Assoc* 1988; 87:742-4.
- Lin WH, Chen MD, Lin PY. Investigation of the profile of selected trace metals in genetically obese (ob/ob) and lean (+/?) mice. *J Formosan Med Assoc* 1992; 91:s27-s33.
- Liu J, Reuland DJ, Rosenhein L, et al. Differential acute effects of oxovanadiums and insulin on glucose and lactate metabolism under in vivo and in vitro conditions. *Metabolism* 1997; 46:562-72.
- Liu J, Askari H, Dagogo-Jack S. Basal and stimulated plasma leptin in diabetic subjects. *Obes Res* 1999; 7:537-44.
- Lowell BB, Spiegelman BM. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 2000; 404:652-60.
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob mRNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1:1155-61.
- Mangian HF, Lee RG, Paul GL, Emmert JL, Shay NF. Zinc deficiency suppresses plasma leptin concentrations in rats. *J Nutr Biochem* 1998; 9:47-51.
- Mantzoros CS, Prasad AS, Beck FWJ, et al. Zinc may regulate serum leptin

- concentrations in humans. *J Am Coll Nutr* 1998; 17:270-5.
- Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130:671-80.
- Marchesini G, Bugianesi E, Ronchi M, et al. Zinc supplementation improves glucose disposal in patients with cirrhosis. *Metabolism* 1998; 47:792-8.
- Matkovic V, Ilich JZ, Badenhop NE, et al. Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin level in young females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1368-72.
- Matsuda M, Mandarino L, DeFronzo RA. Synergistic interaction of magnesium and vanadate on glucose metabolism in diabetic rats. *Metabolism* 1999; 48:725-31.
- May JM, Contoreggi CS. The mechanism of the insulin-like effects of ionic zinc. *J Biol Chem* 1982; 257:4362-8.
- McClain C, Stuart M, Kasarskis E, Humphries L. Zinc, appetite regulation and eating disorders. In: *Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease: An Update*. Wiley-Liss: New York, 1993:47-64.
- Miller W, Lindeman A, Wallace J, et al. Diet composition, energy intake, and exercise in relation to body fat in men and women. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:426-30.
- Ott ES, Shay NF. Zinc deficiency reduces leptin mRNA levels and secretion of leptin from adipocytes. *FASEB J* 1998; 12:A521.
- Ozata M, Ozisik G, Bingol N, Corakci A, Gundogan MA. The effects of thyroid status

- on plasma leptin levels in women. *J Endocrinol Invest* 1998; 21:337-41.
- Perussel L, Chagnon YC, Weisnagel J, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1998 update. *Obes Res* 1999; 7:111-29.
- Pineiro V, Casabiell X, Peino R, et al. PMA inhibits both spontaneous and glucocorticoid-mediated leptin secretion by human omental adipose tissue explants in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 252:345-7.
- Prasad AS. *Biochemistry of Zinc: Clinical Spectrum of Human Zinc Deficiency*. Plenum Press: New York, 1993.
- Ravussin E, Pratley RE, Maffei M, et al. Relative low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. *Nat Med* 1997; 3:238-40.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
- Rodbell M. Metabolism of isolated fat cells. I. Effects of hormones on glucose metabolism and lipolysis. *J Biol Chem* 1964; 239:375-80.
- Rofe AM, Philcox JC, Coyle P. Activation of glycolysis by zinc is diminished in hepatocytes from metallothionein-null mice. *Biol Trace Elem Res* 2000; 75:87-97.
- Rossetti L, Giaccari A, Klein-Robbenhaar E, Vogel LR. Insulinomimetic properties of trace elements and characterization of their in vivo mode of action. *Diabetes* 1990; 39:1243-50.
- Roth HP, Kirchgessner M. Zinc and insulin metabolism. *Biol Trace Elem Res* 1981;

3:13-32.

- Saad MF, Khan A, Sharma A, et al. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 1998; 47:544-9.
- Sahu A, Kalra SP. Neuropeptidergic regulation of feeding behavior: neuropeptide Y. *Trend Endocrinol Metab* 1993; 4:217-24.
- Sandstead HH, Egger NG. Is zinc nutriture a problem in persons with diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:681-2.
- Sarrat P, Frederich RC, Turner EM, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997; 185:171-5.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404:661-71.
- Sclafani A. Diet-induced obesity in rodents. In: *Progress in Obesity Research* 1990. Oomura Y, Tarui S, Inoue S, Shimazu T, eds. London: John Libbey; 1991:441-4.
- Selvais PL, Labuche C, Ninh CN, et al. Cyclic feeding behaviour and changes in hypothalamic galanin and neuropeptide Y gene expression induced by zinc deficiency in the rat. *J Neuroendocrinol* 1997; 9:55-62.
- Sesmi G, Casamitjana R, Halperin I, Gomis R, Vilardell E. Role of thyroid hormones on serum leptin levels. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:428-30.
- Shechter Y. Insulin mimetic effects of vanadate: possible implications for future

- treatment of diabetes. *Diabetes* 1990; 39:1-5.
- Shimizu H, Shimomura Y, Tsuchiya T, et al. Troglitazone reduces plasma leptin concentration but enhances hunger in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998; 21:1470-4.
- Shisheva A, Gefel D, Shechter Y. Insulinlike effects of zinc ion in vitro and in vivo: preferential effects on desensitized adipocytes and induction of normoglycemia in streptozotocin-induced rats. *Diabetes* 1992; 41:982-8.
- Sindelar DK, Havel PJ, Seeley RJ, et al. Low plasma leptin levels contribute to diabetic hyperphagia in rats. *Diabetes* 1999; 48:1275-80.
- Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996; 97:1344-7.
- Sinha MK, Caro JF. Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm* 1998; 54:1-30.
- Song MK, Rosenthal MJ, Naliboff BD, Phanumas L, Kang KW. Effects of bovine prostate powder on zinc, glucose, and insulin metabolism in old patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47:39-43.
- Sprietsma JE, Schuitemaker GE. Diabetes can be prevented by reducing insulin production. *Med Hypotheses* 1994; 42:15-23.
- Stunkard AJ, Wadden TA. *Obesity: Theory and Therapy*. Raven: New York, 1993.
- Surwit RS, Petro AE, Parekh P, Collins S. Low plasma leptin in response to dietary fat

- in diabetes and obesity prone mice. *Diabetes* 1997; 46:1516-20.
- Szanto I, Kahn CR. Selective interaction between leptin and insulin signaling pathways in a hepatic cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:2355-60.
- Tang XH, Shay NF. Effect of zinc on signal transduction affecting insulin-stimulated glucose uptake in the adipocyte. *FASEB J* 2000; 14:A92.
- Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272:6093-6.
- Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; 73:79-118.
- Van-Gaal LF, Wauters MA, Mertens IL, Considine RV, De-Leeuw IH. Clinical endocrinology of human leptin. *Int J Obes* 1999; 23(suppl.1):29-36.
- Vettor R, Pagano C, Granzotto M, et al. Effects of intravenous neuropeptide Y on insulin secretion and insulin sensitivity in skeletal muscle in normal rats. *Diabetologia* 1998; 41:1361-67.
- Watson PM, Commins SP, Beiler RJ, Hatcher HC, Gettys TW. Differential regulation of leptin expression and function in A/J vs. C57BL/6J mice during diet-induced obesity. *Am J Physiol* 2000; 279:E356-65.
- Wellman PJ. Overview of adrenergic anorectic agents. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:193S-8S.
- Williamson D, Madans J, Anda R. Recreational physical activity and ten-year weight change in a US national cohort. *Int J Obes* 1993; 17:279-86.

Wolf G. Neuropeptides responding to leptin. *Nutr Rev* 1997; 55:85-8.

Woods SC, Seeley RJ, Porte D, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998; 280:1378-83.

Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. *Endocrine Rev* 1992; 13:415-31.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-32.

Zimmet P, Alberti KGMM. Leptin: is it important in diabetes. *Diabet Med* 1996; 13:501-3.

高美丁，曾明淑，葉文婷，張瑛韶，潘文涵。台灣地區居民體位及肥胖狀況。國民營養現況。中華民國衛生署：台北市，1999:143-71.

表目與圖目

- 表 I-1. 鋅對肥胖小鼠之體重、體脂肪量、攝食量及攝水量的影響
- 表 I-2. 鋅對肥胖小鼠在耐糖試驗中血糖濃度的影響
- 表 I-3. 鋅對肥胖小鼠在耐糖試驗中血胰島素濃度的影響
- 表 I-4. 鋅對肥胖小鼠在耐糖試驗中血鋅濃度的影響
- 表 I-5. 鋅對肥胖小鼠之組織鋅含量的影響
- 表 II-1. 神經胜肽 Y 與神經胜肽 Y + 鋅處理對小鼠之攝食量及血清觀測值的影響
- 表 II-2. 神經胜肽 Y 與神經胜肽 Y + 鋅處理對小鼠組織鋅濃度的影響
- 表 IV-1. 鋅、鈉、胰島素與甲狀腺素對人體脂肪組織瘦體素生成的影響
- 表 IV-2. 鋅處理對高血糖小鼠脂肪組織瘦體素生成的影響
- 表 IV-3. 鋅處理對對照組小鼠脂肪組織瘦體素生成的影響
- 表 IV-4. 鎂、鋰、鈉處理對高血糖小鼠脂肪組織瘦體素生成的影響
- 表 IV-5. 鎂、鋰、鈉處理對對照組小鼠脂肪組織瘦體素生成的影響
- 表 V-1. 鋅對鏈佐黴素高血糖小鼠之攝食量、攝水量、體重增加量及體脂肪量的影響
- 表 V-2. 鋅對鏈佐黴素高血糖小鼠之血清觀測值的影響
- 表 V-3. 鋅對餵食蔗糖水小鼠之攝食量、蔗糖水攝取量、熱量攝取量、體重增加量與體脂肪量的影響
- 表 V-4. 鋅對餵食蔗糖水小鼠之血清觀測值的影響
- 圖 I-1. 肥胖小鼠與非胖小鼠在耐糖試驗中的血糖濃度變化
- 圖 I-2. 鋅與胰島素處理對肥胖小鼠與非胖小鼠之脂肪細胞脂肪形成的影響
- 圖 I-3. 鋅與胰島素處理對肥胖小鼠與非胖小鼠之脂肪細胞葡糖攝取的影響
- 圖 I-4. 鋅與胰島素處理對肥胖小鼠及非胖小鼠之脂肪細胞脂解作用的影響。
- 圖 III-1. 肥胖男性與對照男性血瘦體素濃度的晝夜節律變化情形
- 圖 III-2. 肥胖男性與對照男性血鋅濃度的晝夜節律變化情形
- 圖 IV-1. 鋅、鈉、胰島素與甲狀腺素對人體脂肪組織瘦體素生成的影響
- 圖 IV-2. 高血糖小鼠與對照組小鼠之脂肪組織瘦體素生成的比較

表 I-1

鋅對肥胖小鼠之體重、體脂肪量、攝食量及攝水量的影響

	對照組		處理組	
	非肥胖小鼠	肥胖小鼠	非肥胖小鼠	肥胖小鼠
初重 (g)	21.1 (0.9)	41.7 (0.3)*	21.0 (0.5)	40.8 (0.5)*
後重 (g)	25.8 (1.1)	55.7 (1.1)*	25.3 (0.5)	53.5 (1.1)*
屠體體脂肪 (%)	12.4 (1.7)	45.9 (0.9)*	13.2 (2.0)	53.4 (1.1)*+
攝食量 (g/day)	4.0 (0.2)	7.4 (0.2)*	3.8 (0.2)	6.3 (0.2)*+
攝水量 (mL/day)	7.2 (0.3)	7.1 (0.2)	7.3 (0.4)	7.2 (0.6)

1. 平均值 (標準機差), 每組含 6 隻小鼠。
2. 處理組小鼠餵食含鋅飲水 (20 mM 氯化鋅); 對照組小鼠餵食去離子水, 為期 8 週。
3. *表示在不同表型間 (肥胖, 非肥胖) 有顯著差異, $p < 0.05$ 。
4. +表示在處理組與對照組間有顯著差異, $p < 0.05$ 。

表 I-2

鋅對肥胖小鼠在耐糖試驗中血糖濃度的影響

血糖 (mM)	對照組		處理組	
	非肥胖小鼠	肥胖小鼠	非肥胖小鼠	肥胖小鼠
t ₀	7.0 (0.4)	12.9 (0.7)*	5.2 (0.3)+	10.2 (0.7)*+
t ₃₀	17.3 (1.2)	23.8 (2.5)*	14.2 (1.1)	15.9 (1.5)*+
t ₆₀	12.7 (0.8)	21.5 (1.8)*	11.4 (1.6)	13.6 (0.9)*+
t ₉₀	10.3 (0.9)	23.2 (1.9)*	11.4 (1.3)	14.9 (1.1)*+

1. 平均值 (標準機差), 每組含 6 隻小鼠。
2. 處理組小鼠餵食含鋅飲水 (20 mM 氯化鋅); 對照組小鼠餵食去離子水, 為期 8 週。
3. t 表示在耐糖試驗進行時, 小鼠在葡糖水注射前 (t₀) 與注射後第 30 分鐘 (t₃₀)、60 分鐘 (t₆₀) 與第 90 分鐘 (t₉₀)。
4. *表示在不同表型間 (肥胖, 非肥胖) 有顯著差異, $p < 0.05$ 。
5. +表示在處理組與對照組間有顯著差異, $p < 0.05$ 。

表 I-3

鋅對肥胖小鼠在耐糖試驗中血胰島素濃度的影響

胰島素 (pM)	對照組		處理組	
	非肥胖小鼠	肥胖小鼠	非肥胖小鼠	肥胖小鼠
t ₀	144 (15)	1090 (92)*	127 (6)	630 (112)*+
t ₃₀	102 (14)	1375 (70)*	152 (19)	672 (120)*+
t ₆₀	118 (6)	1287 (79)*	122 (12)	880 (96)*+
t ₉₀	154 (14)	1335 (77)*	128 (19)	603 (111)*+

1. 平均值 (標準機差), 每組含 6 隻小鼠。
2. 處理組小鼠餵食含鋅飲水 (20 mM 氯化鋅); 對照組小鼠餵食去離子水, 為期 8 週。
3. t 表示在耐糖試驗進行時, 小鼠在葡萄糖水注射前 (t₀) 與注射後第 30 分鐘 (t₃₀)、60 分鐘 (t₆₀) 與第 90 分鐘 (t₉₀)。
4. *表示在不同表型間 (肥胖, 非肥胖) 有顯著差異, $p < 0.05$ 。
5. +表示在處理組與對照組間有顯著差異, $p < 0.05$ 。

表 I-4

鋅對肥胖小鼠在耐糖試驗中血鋅濃度的影響

鋅 (\hat{t} M)	對照組		處理組	
	非肥胖小鼠	肥胖小鼠	非肥胖小鼠	肥胖小鼠
t ₀	15.0 (1.0)	12.4 (1.7)*	17.0 (2.1)	14.4 (1.3)*
t ₃₀	12.1 (3.3)	16.0 (0.5)*	10.9 (1.4)	10.8 (1.5)*+
t ₆₀	10.3 (1.0)	10.6 (1.4)*	11.3 (2.7)	10.0 (2.1)*
t ₉₀	10.2 (0.8)	15.4 (1.1)*	8.6 (1.2)	12.6 (1.8)*+

1. 平均值 (標準機差), 每組含 6 隻小鼠。
2. 處理組小鼠餵食含鋅飲水 (20 mM 氯化鋅); 對照組小鼠餵食去離子水, 為期 8 週。
3. 表示在耐糖試驗進行時, 小鼠在葡糖水注射前 (t₀) 與注射後第 30 分鐘 (t₃₀)、60 分鐘 (t₆₀) 與第 90 分鐘 (t₉₀)。
4. *表示在不同表型間 (肥胖, 非肥胖) 有顯著差異, $p < 0.05$ 。
5. +表示在對照組與處理組間有顯著差異, $p < 0.05$ 。

表 I-5

鋅對肥胖小鼠之組織鋅含量的影響

	對照組		處理組	
	非肥胖小鼠	肥胖小鼠	非肥胖小鼠	肥胖小鼠
脂肪組織 (̄ mol/g)	9.7 (1.1)	16.3 (1.9)*	10.9 (1.3)	21.2 (2.1)*+
肝臟 (̄ mol/g)	1.9 (0.1)	2.7 (0.2)*	2.1 (0.1)	3.0 (0.2)*+
尿液(nmol/day)	67 (6)	165 (18)*	78 (8)	202 (21)*
糞便(nmol/day)	336 (21)	612 (37)*	413 (26)+	719 (72)*+

1. 平均值 (標準機差), 每組含 6 隻小鼠。
2. 處理組小鼠餵食含鋅飲水 (20 mM 氯化鋅); 對照組小鼠餵食去離子水, 為期 8 週。
3. *表示在不同表型間 (肥胖, 非肥胖) 有顯著差異, $p < 0.05$ 。
4. +表示在對照組與處理組間有顯著差異, $p < 0.05$ 。

表 II-1

神經胜肽 Y 與神經胜肽 Y + 鋅處理對齧鼠之攝食量及
血清觀測值的影響

	對照組	神經胜肽 Y	神經胜肽 Y + 鋅
攝食量 (kcal/day)	11.2 (0.2)	12.8 (0.3)*	11.4 (0.3)+
葡萄糖 (mg/dL)	196 (14)	135 (16)	158 (23)
三脂醯甘油酯 (mg/dL)	96 (2)	264 (42)*	118 (4)*+
自由脂酸 (mM)	0.87 (0.02)	1.68 (0.19)	1.29 (0.09)

1. 平均值 標準機差 ，每組含 6 隻齧鼠。
2. 神經胜肽 Y 處理組齧鼠每日注射 200 ng NPY/mouse ；神經胜肽 Y+ 鋅處理組齧鼠餵食含鋅飲水 (0.1 mg 硫酸鋅/mL) ，為期 10 天。
3. *表示與對照組比較時有顯著差異 ， $p < 0.05$ 。
4. +表示與神經胜肽 Y 組比較時有顯著差異 ， $p < 0.05$ 。

表 II-2

神經胜肽 Y 與神經胜肽 Y + 鋅處理對小鼠組織鋅濃度的影響

	對照組	神經胜肽 Y	神經胜肽 Y + 鋅
血清鋅 (\bar{x} g/dL)	124 (15)	105 (8)	192 (8)*+
腦組織鋅 (\bar{x} g/mg)	0.47 (0.02)	0.54 (0.04)	0.42 (0.01)
脂肪組織鋅 (\bar{x} g/mg)	0.75 (0.11)	0.96 (0.16)	1.27 (0.17)

1. 平均值 標準機差 ，每組含 6 隻小鼠。
2. 神經胜肽 Y 處理組小鼠每日注射 200 ng NPY/mouse ；神經胜肽 Y+ 鋅處理組小鼠餵食含鋅飲水 (0.1 mg 硫酸鋅/mL) ，為期 10 天。
3. *表示與對照組比較時有顯著差異 ， $p < 0.05$ 。
4. +表示與神經胜肽 Y 組比較時有顯著差異 ， $p < 0.05$ 。

表 IV-1

鋅、鈎、胰島素與甲狀腺素對人體脂肪組織瘦體素生成的影響

	控制組	鋅 (0.2 mM)	鈎 (0.1 mM)	胰島素 (10 nM)	甲狀腺素 (50 nM)
第 2 小時	0.76 (0.10)	0.92 (0.14)	0.93 (0.13)	0.98 (0.11)	1.24 (0.08)*
第 12 小時	1.10 (0.10)	1.56 (0.04)*	1.32 (0.04)	1.85 (0.08)*	1.39 (0.11)
第 24 小時	0.50 (0.04)	0.62 (0.03)	0.64 (0.07)	1.59 (0.12)*	0.56 (0.04)

1. 平均值 標準機差 。每組含 9 次觀測值。
2. 在全程 24 小時培養處理中，培養液分別在給與藥物處理後的第 2 小時、第 12 小時與第 24 小時進行收集並同時更換培養液。
3. 瘦體素生成量 pmol/g tissue 的計算是以培養液中的瘦體素濃度除以脂肪組織重量。
4. *表示與控制組比較時有顯著差異， $p < 0.05$ 。

表 IV-2

鋅處理對高血糖鼠脂肪組織瘦體素生成的影響

	控制組	高鋅組 (1 mM)	低鋅組 (0.1 mM)	鋅缺乏組 (1 mM TPEN)
葡糖攝取量 (̂ g/g)	1620 (432)	1872 (738)	2430 (432)*	1224 (360)*
乳酸 (̂ g/g)	1121 (252)	1593 (338)*	1224 (387)	1013 (257)
瘦體素 (ng/g)	10.6 (1.6)	7.1 (2.6)*	18.5 (3.0)*	6.4 (2.3)*
腫瘤壞死因子 (pg/g)	1113 (266)	748 (163)	1278 (344)	875 (336)
促白血球素-6 (ng/g)	37.8 (0.9)	2.9 (1.6)*	37.2 (1.6)	3.6 (1.6)*

1. 平均值 標準機差 ，每組含 10 次觀測值。
2. *表示與控制組比較時有顯著差異， $p < 0.05$ 。

表 IV-3

鋅處理對對照組小鼠脂肪組織瘦體素生成的影響

	控制組	高鋅組 (1 mM)	低鋅組 (0.1 mM)	鋅缺乏組 (1 mM TPEN)
葡糖攝取量 (̂ g/g)	2628 (198)	2394 (378)	4212 (450)*	1692 (198)*
乳酸 (̂ g/g)	801 (239)	1706 (320)*	941 (122)	698 (275)
瘦體素 (ng/g)	15.8 (1.1)	11.7 (1.1)*	25.2 (1.9)*	10.0 (1.7)*
腫瘤壞死因子 (pg/g)	911 (328)	642 (136)	904 (132)	691 (159)
促白血球素-6 (ng/g)	28.2 (7.3)	1.2 (0.7)*	30.3 (3.3)	3.1 (0.8)*

1. 平均值 標準機差 , 每組含 10 次觀測值。

2. *表示與控制組比較時有顯著差異 , $p < 0.05$ 。

表 IV-4

鎂、鋰、鈣處理對高血糖鼠脂肪組織瘦體素生成的影響

	控制組	鎂組 (5 mM)	鋰組 (1 mM)	高鈣組 (1 mM)	低鈣組 (0.1 mM)
葡糖攝取量 (g/g)	1620 (432)	1494 (684)	1440 (450)	2790 (414)*	2718 (720)*
乳酸 (g/g)	1121 (252)	1085 (230)	1161 (306)	2079 (680)*	1629 (450)*
瘦體素 (ng/g)	10.6 (1.6)	11.0 (1.1)	12.1 (3.9)	9.3 (1.0)	12.9 (4.6)
腫瘤壞死因子 (pg/g)	1113 (266)	1253 (156)	1340 (384)	897 (354)	1398 (804)
促白血球素-6 (ng/g)	37.8 (0.9)	39.7 (4.2)	34.9 (3.7)	36.3 (4.5)	42.7 (1.8)

1. 平均值 標準機差 ，每組含 10 次觀測值。
2. *表示與控制組比較時有顯著差異， $p < 0.05$ 。

表 IV-5

鎂、鋰、鈣處理對對照組小鼠脂肪組織瘦體素生成的影響

	控制組	鎂組 (5 mM)	鋰組 (1 mM)	高鈣組 (1 mM)	低鈣組 (0.1 mM)
葡糖攝取量 (g/g)	2628 (198)	3006 (630)	2808 (864)	5076 (342)*	4554 (792)*
乳酸 (g/g)	801 (239)	986 (324)	851 (176)	1859 (311)*	1724 (230)*
瘦體素 (ng/g)	15.8 (1.1)	17.4 (2.3)	14.4 (3.5)	12.7 (2.5)	18.1 (6.5)
腫瘤壞死因子 (pg/g)	911 (328)	953 (245)	855 (278)	786 (112)	995 (154)
促白血球素-6 (ng/g)	28.2 (7.3)	27.3 (8.1)	27.7 (8.5)	27.7 (9.0)	25.6 (4.1)

1. 平均值 標準機差 , 每組含 10 次觀測值。

2. *表示與控制組比較時有顯著差異 , $p < 0.05$ 。

表 V-1

鋅對鏈佐黴素高血糖小鼠之攝食量、攝水量、體重增加量及體脂肪量的影響

	對照組	高血糖	高血糖+鋅
攝食量 (g/day)	3.3 (0.2)	4.8 (0.3)*	4.0 (0.3)*+
攝水量 (mL/day)	3.6 (0.2)	7.9 (0.4)*	8.5 (0.4)*
體重增加量 (g)	0.9 (0.2)	-0.4 (0.1)*	-0.2 (0.1)*
體脂肪量 (%)	20.9 (1.3)	18.4 (0.9)	19.6 (1.0)

1. 平均值 標準機差 , 每組含 8 隻小鼠。
2. 高血糖+鋅處理組小鼠餵食含鋅飲水 (20 mg 乙酸鋅/L), 為期 2 週。
3. *表示與對照組比較時有顯著差異 , $p < 0.05$ 。
4. +表示高血糖組比較時有顯著差異 , $p < 0.1$ 。

表 V-2

鋅對鏈佐黴素高血糖小鼠之血清觀測值的影響

	對照組	高血糖	高血糖+鋅
葡萄糖 (mM)	5.74 (0.25)	23.42 (2.06)*	14.26 (0.62)*+
三脂醯甘油酯 (mM)	1.30 (0.13)	1.79 (0.23)	1.47 (0.17)
乳酸 (mM)	0.56 (0.03)	0.65 (0.04)	0.57 (0.02)
鋅 (μM)	14.8 (0.9)	14.2 (1.5)	16.4 (1.4)
胰島素 (pM)	91.38 (5.17)	50.03 (6.92)*	53.45 (10.34)*
腫瘤壞死因子 (pM)	1.07 (0.19)	1.01 (0.11)	1.35 (0.14)
瘦體素 (pM)	44.38 (8.75)	19.38 (1.88)*	36.88 (10.63)

1. 平均值 標準機差 , 每組含 8 隻小鼠。
2. 高血糖+鋅處理組小鼠餵食含鋅飲水 (20 mg 乙酸鋅/L), 為期 2 週。
3. *表示與對照組比較時有顯著差異 , $p < 0.05$ 。
4. +表示高血糖組比較時有顯著差異 , $p < 0.05$ 。

表 V-3

鋅對餵食蔗糖水小鼠之攝食量、蔗糖水攝取量、能量攝取量、
體重增加量與體脂肪量的影響

	對照組	蔗糖水	蔗糖水+鋅
飼料攝食量 (g/d)	3.5 (0.2)	1.5 (0.2)*	1.3 (0.1)*
蔗糖水攝取量 (mL/d)		8.5 (0.2)	8.3 (0.3)
能量攝取量 (kcal/day)	14.2 (1.0)	36.4 (0.8)*	33.6 (1.3)*
體重增加量 (g)	1.0 (0.1)	7.7 (0.5)*	7.1 (0.8)*
體脂肪量 (%)	20.9 (1.3)	36.5 (2.3)*	31.9 (2.2)*

1. 平均值 標準機差 ，每組含 8 隻小鼠。
2. 蔗糖水處理組小鼠餵食 32 %蔗糖水 (320 g 蔗糖/L)；蔗糖水+鋅處理組小鼠餵食含鋅蔗糖水 (20 mg 乙酸鋅/L)，為期 8 週。
3. *表示與對照組比較時有顯著差異， $p < 0.05$ 。

表 V-4

鋅對餵食蔗糖水麩鼠之血清觀測值的影響

	對照組	蔗糖水	蔗糖水+鋅
葡萄糖 (mM)	7.51 (0.25)	10.56 (0.47)*	8.36 (0.44)+
三脂醯甘油酯 (mM)	1.30 (0.13)	2.16 (0.12)*	1.76 (0.27)
乳酸 (mM)	0.41 (0.02)	0.54 (0.02)*	0.48 (0.01)*
胰島素 (pM)	91.38 (10.34)	120.69 (8.62)*	86.21 (24.14)
鋅 (μM)	14.82 (0.77)	11.09 (0.80)*	16.94 (1.65)+
瘦體素 (pM)	44.38 (8.75)	159.38 (18.75)*	215.63 (10.00)*+
腫瘤壞死因子 (pM)	1.07 (0.19)	1.37 (0.11)	1.49 (0.10)

1. 平均值 標準機差 ，每組含 8 隻麩鼠。
2. 蔗糖水處理組麩鼠餵食 32 %蔗糖水 (320 g 蔗糖/L)；蔗糖水+鋅處理組麩鼠餵食含鋅蔗糖水 (20 mg 乙酸鋅/L)，為期 8 週。
3. *表示與對照組比較時有顯著差異， $p < 0.05$ 。
4. +表示與蔗糖水組比較時有顯著差異， $p < 0.05$ 。

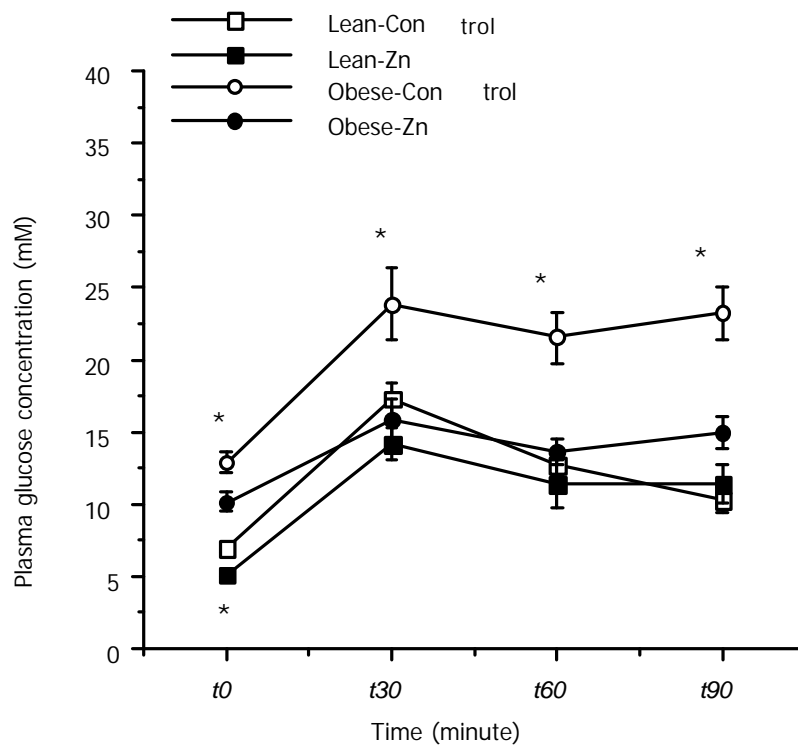


圖 I-1

肥胖小鼠與非肥胖小鼠在耐糖試驗中的血糖濃度變化。(*表示在處理組與對照組間有顯著差異, $p < 0.05$)

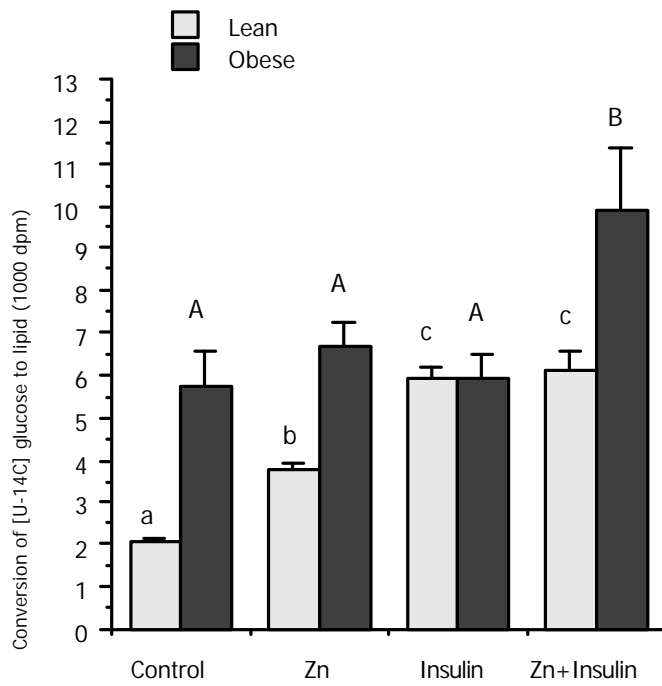


圖 I-2

鋅與胰島素處理對肥胖小鼠與非肥胖小鼠之脂肪細胞脂肪形成的影響。(鋅處理劑量為 0.2 mM；胰島素處理劑量為 20 nM。不同大小寫的英文字母表示各處理間有顯著差異， $p < 0.05$)

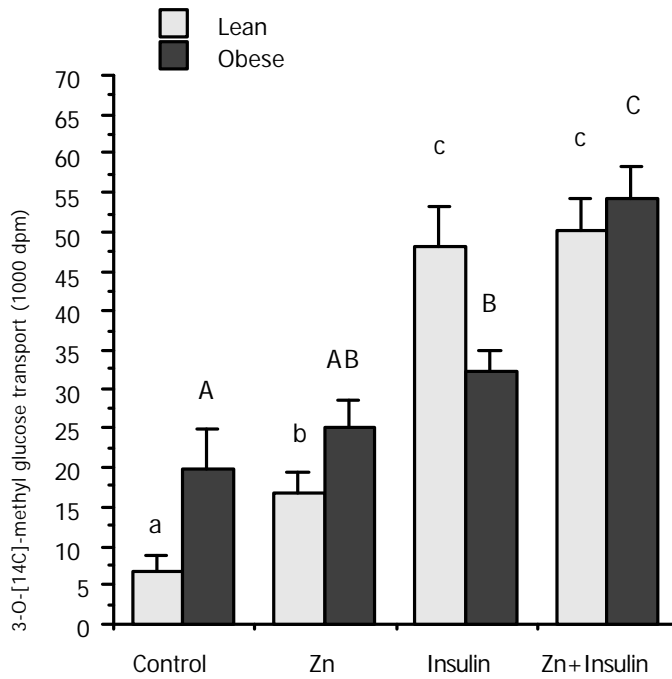


圖 I-3

鋅與胰島素處理對肥胖小鼠與非肥胖小鼠之脂肪細胞葡萄糖攝取的影響。(鋅處理劑量為 0.2 mM；胰島素處理劑量為 20 nM。不同大小寫的英文字母表示各處理間有顯著差異， $p < 0.05$)

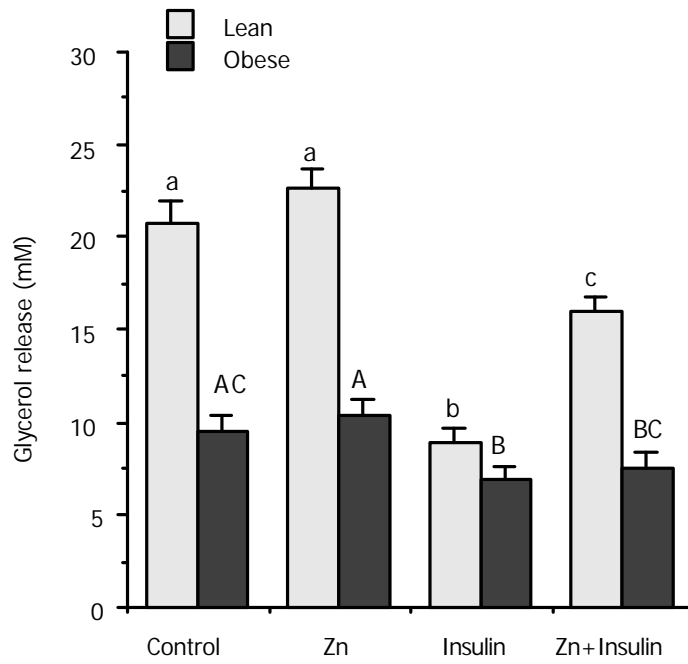


圖 I-4

鋅與胰島素處理對肥胖小鼠與非肥胖小鼠之脂肪細胞脂解作用的影響。(鋅處理劑量為 0.2 mM；胰島素處理劑量為 20 nM。不同大小寫的英文字母表示各處理間有顯著差異， $p < 0.05$)

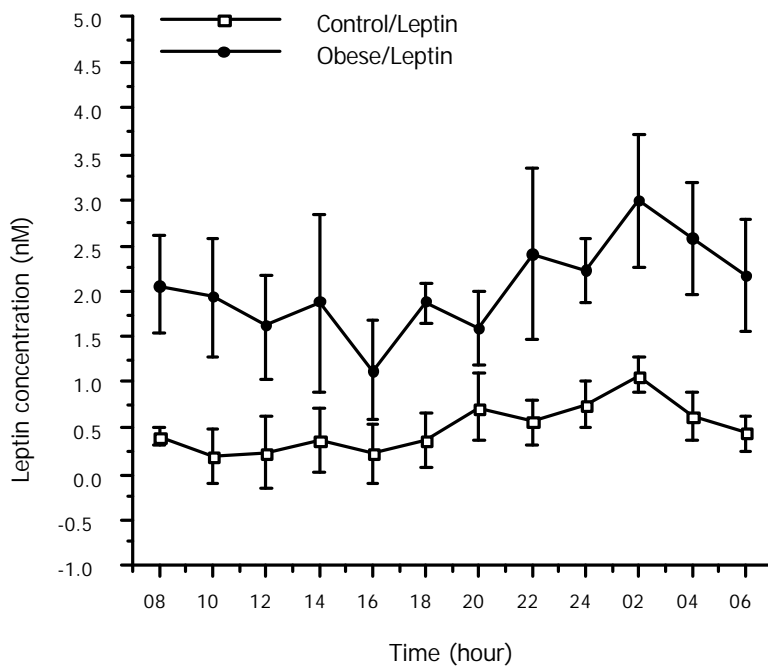


圖 III-1

肥胖男性與對照男性血瘦體素濃度的晝夜節律變化情形。(肥胖男性 : Obese ; 同齡對照男性 : Control)

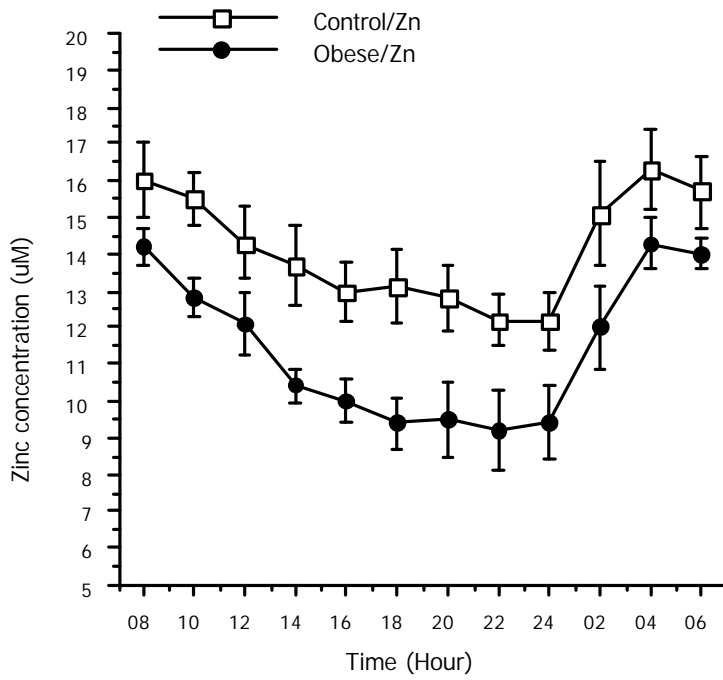


圖 III-2

肥胖男性與對照男性血鋅濃度的晝夜節律變化情形。(肥胖男性：
Obese；同齡對照男性：Control)

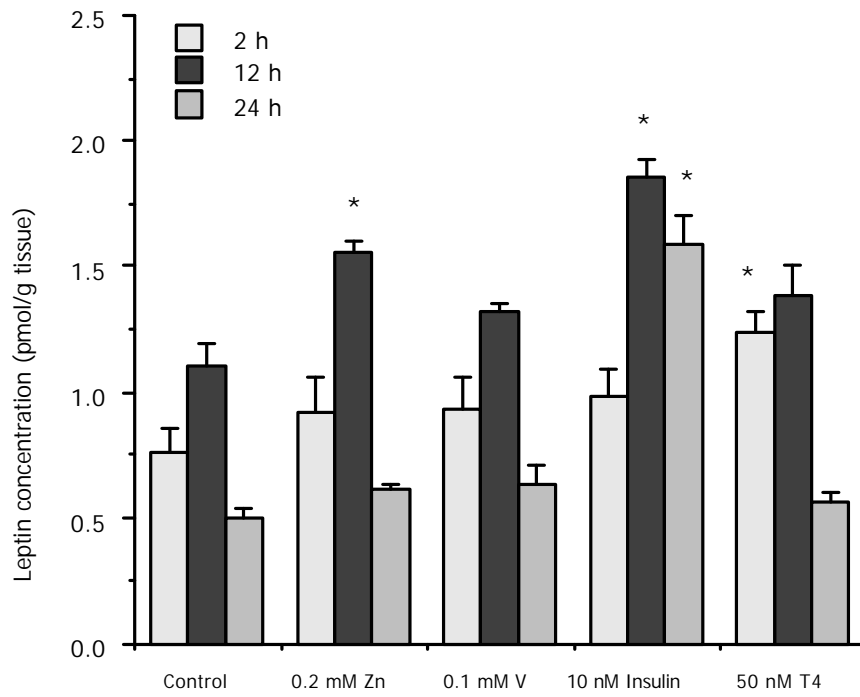


圖 IV-1

鋅、鈎、胰島素與甲狀腺素對人體脂肪組織瘦體素生成的影響。（*表示與控制組 [Control] 比較時有顯著差異， $p < 0.05$ ）

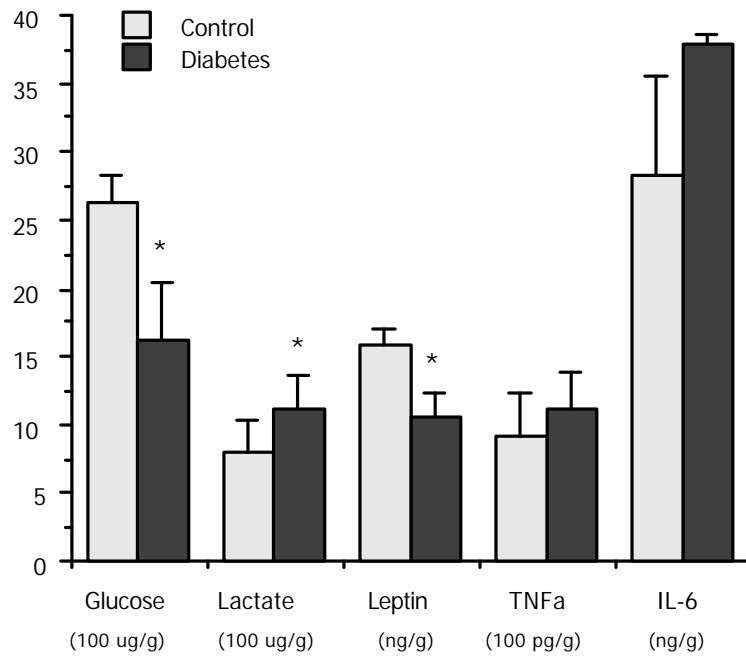


圖 IV-2

高血糖小鼠與對照小鼠之脂肪組織瘦體素生成的比較。 (*表示與對照小鼠 [Control] 比較時有顯著差異, $p < 0.05$)

附錄 1

英漢名詞對照^a

Alloxan	四氧嘧啶
Body mass index, BMI	身體質量指數
Brown adipose tissue	褐色脂肪組織
Catecholamine	兒茶酚胺
Cholecystokinin	膽囊收縮素
Circadian (diurnal) rhythm	晝夜節律
Collagenase	膠原酵素
Corticotropin-releasing hormone	皮釋素
Cytokine	細胞激素
Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA	酵素聯結免疫吸附測定
Epididymis	副睪
Free fatty acid	自由脂酸
Galanin	甘丙胺素
Glucocorticoid	糖皮素
Gluconeogenesis	糖質新生
Glucose intolerance	葡糖失耐
Glucose oxidase	葡糖氧化酵素
Glucose tolerance test	耐糖試驗
Glucose toxicity	葡糖毒性
Glucose transporter	葡糖輸送器
Hypercholesterolemia	高膽固醇血
Hyperglycemia	高血糖
Hyperinsulinemia	高胰島素血
Hyperleptinemia	高瘦體素血
Hyperlipidemia	高脂血
Hyperphagia	飲食過多
Hyperzincuria	高鋅尿
Hypoglycemia	低血糖
Hypoleptinemia	低瘦體素血
Hypoziemia	低鋅血
Insulin-like activity	類胰島素活性
Insulin resistance	胰島素抗性
Interleukin-6, L-6	促白血球素-6

In vitro	離體
In vivo	活體
Isoproterenol	異丙基腎上腺素
Leptin	瘦體素
Leptin resistance	瘦體素抗性
Lipogenesis	脂肪形成
Lipolysis	脂解
Lipostatic factor	調脂因子
Neuropeptide Y, NPY	神經胜肽 Y
Neurotransmitter	神經遞素
Orexigenic factor	促食因子
Phenotype	表型
Phloretin	根皮素
Radioimmunoassay	放射免疫測定
Serotonin, 5-HT	5-羥色胺
Standard error, SE	標準機差
Streptozotocin	鏈佐黴素
Thyrotropin-releasing hormone	甲釋素
Triacylglycerol	三脂醯甘油酯
Tumor necrosis factor- α , TNF α	甲型腫瘤壞死因子
Uncoupling protein, UCP	解偶聯蛋白

AGRP	Agouti-related peptide
CRH	Corticotropin-releasing hormone
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MTT	3-(4,5-dimethyl-thiazol-z-yl)-2,5-diphenyltertazolium bromide
PI3K	Phosphatidylinositol-3-kinase
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
TPEN	N,N,N',N' -tetrakis(2-pyridylmethyl)-ethylenediamine

a 依據以下參考書：

1. 林碧堯。生物化學名詞。茂文圖書：台北，1983。
2. 中華民國內分泌學會。內分泌學名詞。中華民國內分泌學會：台北，1995。

附錄 2

肥胖男性與同齡對照男性之 24 小時血瘦體素濃度

瘦體素 (nM)	同齡對照男性	肥胖男性
08:00	0.41 (0.11)	2.06 (0.54)*
10:00	0.19 (0.29)	1.93 (0.65)*
12:00	0.23 (0.39)	1.61 (0.56)*
14:00	0.38 (0.35)	1.87 (0.97)*
16:00	0.22 (0.33)	1.14 (0.55)*
18:00	0.37 (0.28)	1.87 (0.23)*
20:00	0.73 (0.36)	1.59 (0.41)*
22:00	0.56 (0.26)	2.41 (0.93)*
24:00	0.76 (0.24)	2.23 (0.34)*
02:00	1.08 (0.20)	2.99 (0.73)*
04:00	0.63 (0.27)	2.58 (0.62)*
06:00	0.45 (0.19)	2.18 (0.61)*

1. 平均值 標準偏差。
2. 5 位肥胖男性與 5 位同齡對照男性。
3. *表示與同齡對照男性比較時有顯著差異， $p < 0.05$ 。

附錄 3

肥胖男性與同齡對照男性之 24 小時血鋅濃度

鋅 (μ M)	同齡對照男性	肥胖男性
08:00	16.0 (1.0)	14.2 (0.5)*
10:00	15.5 (0.7)	12.8 (0.5)*
12:00	14.3 (1.0)	12.1 (0.9)*
14:00	13.7 (1.1)	10.4 (0.5)*
16:00	13.0 (0.8)	10.0 (0.6)*
18:00	13.1 (1.0)	9.4 (0.7)*
20:00	12.8 (0.9)	9.5 (1.0)*
22:00	12.2 (0.7)	9.2 (1.1)*
24:00	12.2 (0.8)	9.4 (1.0)*
02:00	15.1 (1.4)	12.0 (1.1)*
04:00	16.3 (1.1)	14.3 (0.7)*
06:00	15.7 (1.0)	14.0 (0.4)*

1. 平均值 標準偏差。
2. 5 位肥胖男性與 5 位同齡對照男性。
3. *表示與同齡對照男性比較時有顯著差異, $p < 0.05$ 。

附錄 4

肥胖者與非胖者之血瘦體素濃度晝夜節律
ANOVA 表

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Between Phenotype	67.89	1	67.89	222.91	0.001
Between Time	9.49	5	1.90	6.23	0.001
Interaction	1.62	5	0.32	1.06	0.385
Error	32.89	108	0.30		
Total	111.89	119			

肥胖者與非胖者之血鋅濃度晝夜節律
ANOVA 表

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Between Phenotype	222.33	1	222.33	165.53	0.001
Between Time	306.45	5	61.29	45.63	0.001
Interaction	8.48	5	1.70	1.26	0.285
Error	145.06	108	1.34		
Total	682.33	119			

附錄 5

蔗糖水實驗所用之實驗鼠飼料成份表

Percentage of composition (%)	
Corn starch	32.6
Dextrin	32.6
Casein	18.7
Soy bean oil	4.8
Alphacel	4.7
Mineral mixture	3.7
Vitamin mixture	2.8
Methionine	0.1
Zinc content (mg/kg diet)	4.1±0.2

1. Mineral mixture and vitamin mixture were obtained from ICN Biomedicals (Costa Mesa, CA, USA).
2. Mineral mixture contained the followings (%): calcium carbonate, 6.86; calcium citrate, 30.83; calcium phosphate monobasic, 11.28; manganese carbonate, 3.52; magnesium sulfate, 3.83; potassium chloride 12.47; di-potassium phosphate, 21.88; sodium chloride, 7.71; copper sulfate, 0.00777; ferric citrate, 1.52815; manganese sulfate, 0.02008; potassium aluminum sulfate, 0.00923; potassium iodide, 0.00405; sodium fluoride, 0.05070.
3. Vitamin mixture contained the followings (%): vitamin A acetate, 0.18; vitamin D2, 0.0125; dl-a-tocopherol acetate, 2.2; ascorbic acid, 4.5; inositol, 0.5; choline chloride, 7.5; menadione, 0.225; p-aminobenzoic acid, 0.5; niacin, 0.425; riboflavin, 0.1; thiamine hydrochloride, 0.1; calcium pantothenate, 0.3; biotin, 0.002; folic acid, 0.009; vitamin B12, 0.000135.

附錄 6

ANOVA of the leptin production summarized in Table IV-1

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	1.9823	4	0.4956	8.94	0.001
Error	2.2176	40	0.0554		
Total	4.1999	44			

附錄 7

ANOVA of the determined variables summarized in Table IV-2

Glucose uptake

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	23922816	3	7974272	3.90	0.016
Error	73576032	36	2043779		
Total	97498848	39			

Lactate production

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	3259858	3	1086619	8.03	0.001
Error	4873915	36	135387		
Total	8133774	39			

Leptin production

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	980.66	3	326.89	45.95	0.001
Error	256.13	36	7.11		
Total	1236.80	39			

附錄 8

ANOVA of the determined variables summarized in Table IV-3

Glucose uptake

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	35883368	3	11961123	129.75	0.001
Error	3318724	36	92187		
Total	39202092	39			

Lactate production

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	8442434	3	2814145	38.86	0.001
Error	2607141	36	72421		
Total	11049576	39			

Leptin production

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	1232.93	3	410.98	250.92	0.001
Error	58.96	36	1.64		
Total	1291.89	39			

附錄 9

ANOVA of the determined variables summarized in Table IV-4

Glucose uptake

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	16412496	4	4103124	13.26	0.001
Error	13926084	45	309469		
Total	30338580	49			

Lactate production

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	6418084	4	1604521	9.35	0.001
Error	7719978	45	171555		
Total	14138062	49			

Leptin production

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	8.4	4	2.1	0.16	0.955
Error	573.7	45	12.7		
Total	582.1	49			

附錄 10

ANOVA of the determined variables summarized in Table IV-5

Glucose uptake

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	42274400	4	10568600	21.58	0.001
Error	22041252	45	489806		
Total	64315652	49			

Lactate production

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	10950364	4	2737591	58.68	0.001
Error	2099522	45	46656		
Total	13049886	49			

Leptin production

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	507.9	4	127.0	1.49	0.221
Error	3832.8	45	85.2		
Total	4340.7	49			

附錄 11

ANOVA of the determined variables summarized in Table V-1 and Table V-2

Food intake

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	14.042	2	7.021	13.86	0.001
Error	10.641	21	0.507		
Total	24.683	23			

Serum glucose

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	1582.66	2	791.33	182.63	0.001
Error	90.99	21	4.33		
Total	1673.66	23			

Serum leptin

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	3706	2	1853	8.10	0.002
Error	4805	21	229		
Total	8512	23			

附錄 12

ANOVA of the determined variables summarized in Table V-3

Food intake

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	27.7815	2	13.8907	142.22	0.001
Error	2.0511	21	0.0977		
Total	29.8326	23			

Energy intake

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	2514.82	2	1257.41	245.17	0.001
Error	107.70	21	5.13		
Total	2622.52	23			

附錄 13

ANOVA of the determined variables summarized in Table V-4

Serum glucose

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	38.136	2	19.068	41.68	0.001
Error	9.606	21	0.457		
Total	47.742	23			

Serum triacylglycerol

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	1.868	2	0.934	6.22	0.008
Error	3.153	21	0.150		
Total	5.021	23			

Serum zinc

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	165.73	2	82.87	10.45	0.001
Error	166.59	21	7.93		
Total	332.33	23			

Serum leptin

Source	Sum of Squares	Deg. of freedom	Mean Squares	F-Ratio	<i>p</i> value
Treatment	112571	2	56285	46.55	0.001
Error	25394	21	1209		
Total	137965	23			

個人資料表

中文姓名：陳明德

英文姓名：CHEN, MING-DER

出生日期：1961 年 11 月 04 日

婚姻狀況：已婚，育有一子

聯絡地址：407 台中市西屯區台中港路三段 116-26 巷 26 弄 6 號 11 樓之 5

電子信箱：mdchen@vghtc.vghtc.gov.tw

主要學歷：東海大學生物學研究所碩士 1984/09-1986/06

東海大學生物學系學士 1980/09-1984/06

現職及相關經歷：台中榮民總醫院檢驗部生化科副技師 2000/12-

台中榮民總醫院內科部新代科副技師 1989/09- 2000/12

東海大學生物系兼任講師 1997/02-1998/07

台中榮民總醫院醫學研究部助研員 1988/09-1989/09

榮總台中分院新陳代謝科兼任助理 1985/07-1986/06

東海大學生物系兼任助教 1984/09-1985/06

專長：生理學；內分泌學；無機生物化學

研究成果目錄：

[A] 期刊論文

1. Lin WH, Lin PY, **Chen MD**, Cheng V, Tsou CT, Wang YS, Lin E. 1987/10. Effects of zinc and thyroxine treatment on dietary-obese mice. Proc Natl Sci Counc ROC [B] 11:341-346. **(MI)**
2. Lin WH, **Chen MD**, Lin PY, Wang YS, Tsou CT, Lin E, Cheng V. 1988/7. Serum and hair zinc concentration in juvenile obesity. J Formosan Med Assoc 87:742-744. **(SCI)**
3. **Chen MD**, Lin PY, Lin WH, Cheng V. 1988/11. Zinc in hair and serum of obese individuals in Taiwan. Am J Clin Nutr 48:1307-1309. **(SCI)**
4. **Chen MD**, Lin WH. 1990/10. The new interrelationship of trace elements on endocrine function. Endocrinol Diabetol 3:5-6.
5. **Chen MD**, Lin WH, Lin PY. 1991/9. Zinc sulfate and thyroxine treatment on the obese patients. Chin Med J (Taipei) 48:210-216. **(MI)**
6. **Chen MD**, Lin WH, Lin PY. 1991/12. Investigation on the relationships among blood zinc, copper, insulin and thyroid hormones in non-insulin dependent diabetes mellitus and obesity. Chin Med J (Taipei) 48:431-438. **(MI)**
7. **Chen MD**, Lin PY, Lin WH. 1991/12. Investigation of the relationships between zinc and obesity. Kaohsiung J Med Sci 7:628-634. **(MI)**
8. Lin WH, **Chen MD**, Lin PY. 1992/3. Investigation of the profile of selected trace metals in genetically obese (ob/ob) and lean (+/?) mice. J Formosan Med Assoc 91:s27-s33. **(SCI)**
9. **Chen MD**, Lin WH. 1992/3. The introduction of laboratory rodents manifesting obesity and diabetes mellitus. Cont Med Edu 2:255-259.
10. Lin WH, **Chen MD**, Liao WC, Lin PY. 1992/7. Relationship between brain serotonin and calmodulin in young genetically obese (ob/ob) mice. J Formosan Med Assoc 91:665-668. **(SCI)**
11. Tsou CT, **Chen MD**, Lin WH, Ho LT. 1993/1. Alterations of zinc levels in patients with thyroid disorders. Chin Med J (Taipei) 51:57-60. **(MI)**
12. Tsou CT, Kau CH, Lin WH, **Chen MD**, Wang SJ, Lin WH, Ho LT. 1993/3. The evaluation of blood perfusion of lower extremities in patients with NIDDM by ¹³³Xe muscle clearance test: a preliminary report. Chin Med J (Taipei) 51:208-210. **(MI)**
13. **Chen MD**, Lin WH. 1993/5. Effects of fasting and diet resupplementation on the variation of blood zinc, copper, calcium and magnesium levels in two laboratory rodents:DBA/2 mouse and SD rat. Chin Med J (Taipei) 51:361-367. **(MI)**
14. **Chen MD**, Tsou CT, Ho LT. 1993/1. The nutritional and physiological importance of ultratrace elements. Clin Med 31:58-61.
15. **Chen MD**, Lin WH. 1993/3. Appetite control. Clin Med 31:158-163.
16. **Chen MD**, Yiin KT, Lin WH. 1993/5. Trace element and human health. Clin Med 31:345-354.
17. **Chen MD**, Yiin KT. 1993/9. The importance of trace elements supplementation in total parenteral nutrition. Cont Med Edu 3:647-655.
18. **Chen MD**, Lin WH, Song YM, Lin PY, Ho LT. 1994/5. Effect of caffeine on the levels of brain serotonin and catecholamine in the genetically obese mice. Chin Med J (Taipei) 53:257-261. **(MI)**
19. Yiin KT, Yang MH, **Chen MD**, Hsieh LL, Lin WH, Lin PY. 1994/8. The studies of selected trace metals profile and supplemental considerations in patients receiving

- total parenteral nutrition. *Chung-Tai Junior College Report* 1:27-35.
20. **Chen MD**, Lin WH. 1994/10. Zinc and insulin. *Endocrinol Diabetol* 7:21-22.
 21. **Chen MD**, Lin PY, Tsou CT, Wang JJ, Lin WH. 1995/11. Selected metals status in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res* 50:119-124. **(SCI)**
 22. Lin WH, **Chen MD**, Wang CC, Lin PY. 1995/12. Dietary copper supplementation increases the catecholamine levels in genetically obese (ob/ob) mice. *Biol Trace Elem Res* 50:243-247. **(SCI)**
 23. **Chen MD**, Lin PY, Cheng V, Lin WH. 1996/5. Zinc supplementation aggravates body fat accumulation in genetically obese mice and dietary-obese mice. *Biol Trace Elem Res* 52:125-132. **(SCI)**
 24. **Chen MD**, Lin PY, Chen PS, Cheng V, Lin WH. 1997/5. Zinc attenuation of GDP binding to brown adipocytes mitochondria in genetically obese (ob/ob) mice. *Biol Trace Elem Res* 57:139-145. **(SCI)**
 25. **Chen MD**, Sheu WHH. 1997/11. Leptin. *Formosan J Med* 1:748-752.
 26. **Chen MD**, Lin PY, Sheu WHH. 1997/11. Zinc status in plasma of obese individuals during glucose administration. *Biol Trace Elem Res* 60:123-129. **(SCI)**
 27. **Chen MD**, Lin PY, Lin WH. 1998/1. Zinc supplementation on serum levels and hepatic conversion of thyroid hormones in obese (ob/ob) mice. *Biol Trace Elem Res* 61:89-96. **(SCI)**
 28. **Chen MD**, Lin PY, Liou SJ, Young VC, Alexander P, Lin WH. 1998/4. Effects of zinc supplementation on the plasma glucose level and insulin activity in genetically obese (ob/ob) mice. *Biol Trace Elem Res* 61:303-311. **(SCI)**
 29. **Chen MD**, Sheu WHH. 1998/3. Vanadium in diabetic therapy. *Endocrinol Diabetol* 11:1-4.
 30. **Chen MD**, Lin PY, Sheu WHH. 1999/9. Zinc coadministration attenuates melatonin's effect on nitric oxide production in mice. *Biol Trace Elem Res* 69:261-268. **(SCI)**
 31. **Chen MD**, Song YM, Lin PY. 2000/3. Zinc effects on hyperglycemia and hypoleptinemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Horm Metab Res* 32:107-109. **(SCI)**
 32. **Chen MD**, Song YM, Lin PY. 2000/4. Zinc may be a mediator of leptin production in humans. *Life Sci* 66:2143-2149. **(SCI)**
 33. **Chen MD**. 2000/4. Protein tyrosine phosphatase. *Endocrinol Diabetol* 13:27-29.
 34. Song YM, **Chen MD***, Sheu WHH. 2000/4. Effect of acarbose administration on plasma concentrations of zinc and copper in patients with NIDDM. *Kaohsiung J Med Sci* 16:187-91. **(MI)**
 35. Cheng CW, Lin PY, **Chen MD***. 2000/7. Zinc and nitric oxide synthase inhibitor L-NAME attenuate NPY-induced feeding in mice. *Biol Trace Elem Res* 75:21-27. **(SCI)**
 36. **Chen MD**, Song YM, Tsou CT, Lin WH, Sheu WHH. 2000/7. Leptin concentration and the Zn/Cu ratio in plasma in women with thyroid disorder. *Biol Trace Elem Res* 75:99-105. **(SCI)**
 37. Song YM, Lee WJ, **Chen MD**, Kao CH, Sheu WHH. 2000/7. Methylprednisolone increases plasma leptin levels in Graves' hyperthyroidism patients with active Graves' ophthalmopathy. *Horm Metab Res* 32:277-282. **(SCI)**
 38. **Chen MD**. 2000/7. Type 4 glucose transporter. *Formosan J Med* 4:431-3.
 39. Lin PY, Lin WH, Tsou CT, Song YM, **Chen MD***. 2000/9. Effect of zinc on cellular levels of calmodulin and cyclic adenosine monophosphate in the adipocyte. *Biol Trace Elem Res* 76:229-34. **(SCI)**

40. **Chen MD**, Lin PY. 2000/10. Zinc-induced hyperleptinemia relates to the amelioration of sucrose-induced obesity with zinc repletion. *Obesity Res* 8:525-9. (SCI)
41. **Chen MD**, Song YM, Tsou CT, Lin WH, Sheu WHH. 2000/10. Plasma concentrations of leptin and selected minerals do not differ in type 2 diabetic patients whether with or without sulfonylurea inefficacy. *Diabetes Nutr Metab* 13:284-6. (SCI)
42. **Chen MD**, Sheu WHH. 2000/12. Plasma status of selected minerals in hypertensive men with and without insulin resistance. *J Trace Elem Med Biol* 14:xx-xx. (SCI)
43. Song YM, **Chen MD***. 2000. A single determination of liver copper concentration may misdiagnose Wilson's disease. *Clin Biochem* (in press). (SCI)
44. **Chen MD**. 2000. Leptin. *Endocrinol Diabetol* (accepted).

[B] 會議論文摘要

1. Lin WH, **Chen MD**, Liao WC, Lin PY. 1990/9. Composition of the amino acids on the obese patients and genetically obese mice. 6th Int. Congress on Obesity, *Int J Obesity* 14(suppl.2):177. (SCI)
2. **Chen MD**, Ho AS, Lin PY, Lin WH. 1990/9. Zinc contents in genetically obese and dietary obese mice. 6th Int. Congress on Obesity, *Int J Obesity* 14 (suppl.2): 150. (SCI)
3. Lin PY, Liao WC, **Chen MD**, Lin WH. 1990/9. Effects of serotonin and calmodulin on the development of obesity in genetically obese mice. 6th Int. Congress on Obesity, *Int J Obesity* 14 (suppl.2):178. (SCI)
4. Lin WH, **Chen MD**, Lin PY, Liao WC. 1992/9. Effects of caffeine and its interactions with brain serotonin and catecholamines in the thermoregulation of the obese (ob/ob) mice. *J Intern Med ROC* 3:164.
5. Lin WH, **Chen MD**, Wang JJ, Tsou CT, Lin PY. 1993/9. Levels of blood metals in healthy individuals and non-insulin dependent diabetics. Abs. Book of the 15th Int. Congress of Nutrition, Adelaide:Australia, 1:87.
6. Lin PY, **Chen MD**, Lin WH. 1993/9. Effect of zinc supplementation on serum T3 and T4 levels in genetically obese (ob/ob) mice. Abs. Book of the 15th Int. Congress of Nutrition, Adelaide:Australia, 2:765.
7. Lin WH, **Chen MD**, Chen PS, Lin PY, Cheng V. 1994/8. Zinc supplementation attenuates the GDP binding to brown adipose tissue mitochondria of genetically obese (ob/ob) mice. 7th Int. Congress on Obesity, *Int J Obesity* 18(suppl.2):71. (SCI)
8. **Chen MD**, Lin PY, Wang JJ, Lin WH. 1994/8. Dietary copper supplementation increases the catecholamine levels in genetically obese mice. 7th Int. Congress on Obesity, *Int J Obesity* 18(suppl.2):136. (SCI)
9. Lin PY, Liou SJ, **Chen MD**, Cheng V, Alexander P, Lin WH. 1995/6. Effects of zinc supplementation on the plasma glucose level and insulin activity in genetically obese (ob/ob) mice. 6th Eur Congress on Obesity, *Int J Obesity* 19(suppl.2):63. (SCI)
10. Yiin KT, Lin WH, Kuo JS, Chen CY, **Chen MD**, Lee WJ. 1995/9. Serotonin (5-HT) receptors in human lungs. Abs. Book of 5th Int. Congress of Hormones and Cancer, Quebec:Canada, p.125.
11. **Chen MD**, Liou SJ, Lin PY, Cheng V, Lin WH, Alexander P. 1996/2. Zinc supplementation: effects on the plasma glucose level and insulin activity in the

- ob/ob mice. Abs. Book of 85th Ann Meeting of Chin Biol Soc, Taipei, p.8.
12. Lin PY, **Chen MD**, Yang VC, Alexander P, Lin WH. 1996/7. Zinc effects on serum levels and hepatic conversion of thyroid hormones in genetically obese (ob/ob) mice. Proc of 2nd Int. Symposium and Workshop of APSB, Hong Kong, p.86.
 13. **Chen MD**, Lin PY, Lin WH. 1997/3. Zinc effects on the serum level and hepatic conversion of thyroid hormones in the ob/ob mouse. Proc of 18th Ann Meeting of Endocrinol Soc Diabetes Assoc ROC, Taipei, p.57.
 14. **Chen MD**, Lin WH, Sheu WH-H. 1997/3. No significant change on plasma zinc status during an acute glucose administration in obese individuals. Proc of 18th Ann Meeting of Endocrinol Soc Diabetes Assoc ROC, Taipei, p.78.
 15. Wang CC, **Chen MD**, Sheu WH-H, Song YM, Tseng LN. 1997/3. Replacement dose of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Proc of 18th Ann Meeting of Endocrinol Soc Diabetes Assoc ROC, Taipei, p.101.
 16. Song YM, **Chen MD**, Sheu WHH. 1998/3. Effect of acarbose administration on the plasma status of zinc and copper in patients with NIDDM. Proc of 19th Ann Meeting of Endocrinol Soc Diabetes Assoc ROC, Taipei, p.59.
 17. Cheng CW, **Chen MD**, Yang VC, Tsou CT, Lin WH, Sheu WHH. 1998/3. Neuropeptide Y and its interactions with L-NAME and zinc on food intake in aged mice. Proc of 19th Ann Meeting of Endocrinol Soc Diabetes Assoc ROC, Taipei, p.119.
 18. **Chen MD**, Lin PY, Tsou CT, Lin WH. 1998/3. Thermoregulatory effects of calcium and zinc ions on brown adipose tissues of the ob/ob mice. Proc of 19th Ann Meeting of Endocrinol Soc Diabetes Assoc ROC, Taipei, p.120.
 19. **Chen MD**, Lin PY, Lin WH, Tsou CT, Sheu WHH. 1999/3. Zinc attenuates melatonin's effect on nitric oxide production in mice. Proc of 20th Ann Meeting of Endocrinol Soc Diabetes Assoc ROC, Taipei, p.40
 20. **Chen MD**, Song YM, Lin PY, Lin WH, Tsou CT, Sheu WHH. 1999/3. Plasma values of leptin and Zn/Cu ratio in women with altered thyroid status. Proc of 20th Ann Meeting of Endocrinol Soc Diabetes Assoc ROC, Taipei, p.43.
 21. Song YM, Tseng LN, Wu CJ, Lin SI, Yan SH, Yu HI, Tai TS, **Chen MD**, Lee WJ, Sheu WHH. 1999/3. Plasma leptin levels are stimulated by methyl-prednisolone in active Graves' ophthalmopathy. Proc of 20th Ann Meeting of Endocrinol Soc Diabetes Assoc ROC, Taipei, p.44.
 22. **Chen MD**, Song YM, Lin PY, Lin WH, Tsou CT, Sheu WHH. 1999/3. Diurnal variations of plasma concentrations of leptin and zinc in obese individuals. Proc of 20th Ann Meeting of Endocrinol Soc Diabetes Assoc ROC, Taipei, p.121.
 23. **Chen MD**, Song YM, Lin PY, Tsou CT, Lin WH, Sheu WHH. 2000/3. Zinc supplementation on serum levels of glucose and leptin in mice with diabetes induced by streptozotocin or sucrose. Proc of 21th Ann Meeting of Endocrinol Soc Diabetes Assoc ROC, Taipei.
 24. **Chen MD**, Song YM, Tsou CT, Lin WH, Wu CJ, Sheu WHH. 2000/3. Plasma concentrations of leptin and selected minerals are not different between diabetic subjects with or without sulphonylurea inefficacy. Proc of 21th Ann Meeting of Endocrinol Soc Diabetes Assoc ROC, Taipei.

[C] 其他論文

1. **Chen MD**. 1991/11. Why zinc is an important nutrient in human body. Sci Month 22:839-843.

2. **Chen MD.** 1992/8. The essential requirement of copper. *Sci Month* 23:592-596.
3. **Chen MD.** 1992/10. The new approach to obesity therapy: nutrients partition hypothesis. *Sci Month* 23:775-780.
4. **Chen MD.** 1993/1. Does appetite suppression to be effective on obesity therapy. *Sci Month* 24:39-42.
5. **Chen MD.** 1998/4. Body fat. *Sci Month* 29:312-316.

專業學會：

1. 中華民國內分泌學會會員 (Endocrinology Society of ROC, 1992-)
2. 美國糖尿病學會會員 (American Diabetes Association, 1996-)
3. 國際無機生物化學家學會會員 (International Association of Bioinorganic Scientists, 1996-)
4. 美國紐約科學學院會員 (New York Academy of Sciences, 1996-)
5. 美國實驗生物醫學學會會員 (The Society for Experimental Biology and Medicine, 1998-)