

# 科技部補助

## 大專學生研究計畫研究成果報告

\* \*\*\*\*\* \*  
\* 計畫 : 比較微奈米化與非微奈米化薑黃素對於加速老化小鼠 \*  
\* 名稱 : 視網膜退化之影響 \*  
\* \*\*\*\*\* \*

執行計畫學生：張雅筑  
學生計畫編號：MOST 103-2815-C-040-057-B  
研究期間：103年07月01日至104年02月28日止，計8個月  
指導教授：張菡馨

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

執行單位：中山醫學大學營養學系（所）

中華民國 104年04月01日

# 比較微奈米化與非微奈米化薑黃素對於加速老化小鼠視網膜退化之影響

## 一. 摘要：

加速老化小鼠(Senescence-Accelerated Mouse-Prone 8; SAMP8)是老化特徵加速，自然發生的突變小鼠，廣泛被應用於老化相關的研究。老年性黃斑部病變為與老化相關的眼睛疾病最常見者之一，據世界衛生組織於2002年的統計，老年性黃斑部病變是造成眼睛失明的第三大原因，且有上升的趨勢。已有許多研究證實薑黃素具有抗氧化、抗發炎及抗癌等功效。然而，目前卻沒有相關研究是在探討薑黃素對於視網膜老化的影響。根據我們實驗室先前關於SAMP8視網膜的研究，發現希望SAMP8視網膜比對照組(SAMR1)視網膜退化速度快速很多。因此，本計畫目標在於探討若給予SAMP8小鼠薑黃素是否可以延緩其視網膜退化。首先取得3、6、9個月大的SAMP8及SAMR1小鼠視網膜，進行眼睛組織切片，以蘇木紫-伊紅染色後，定量小鼠視網膜的型態分析指標，包括色素上皮細胞數量、視網膜整體厚度和各個細胞層厚度，再進一步以免疫組織化學法，針對特定視網膜細胞族群進行標誌分子染色和比較，建立SAMP8視網膜退化的基礎資料。接著再比較於小鼠3個月至6個月期間給予微奈米化與非微奈米化薑黃素對SAMP8視網膜退化的效應，以SAMR1視網膜作為對照組，進行比對分析。如果可以經由該實驗證實，薑黃素可以延緩視網膜的退化過程，對於將來在視網膜退化相關疾病的預防或是治療上，將會有極大的幫助。

關鍵字：SAMP8、薑黃素、微奈米化薑黃素、視網膜退化、老年性黃斑部病變

## 二. 研究動機與研究問題：

- (1) 在先前的研究中，SAMP8小鼠由於相對壽命較短並且快速衰老等特性，大量應用在探討老化對於大腦、脊髓等中樞神經系統的影響，著重於神經性退化的研究。而根據我們實驗室先前的研究發現，SAMP8小鼠視網膜老化上的表現與正常對照組(SAMR1)相比，是具有顯著差異的。
- (2) 薑黃素是薑黃根莖中所萃取出來的天然多酚化合物，在先前的研究中發現，它具有很好的抗氧化、抗發炎的功效[1]，並在癌症的應用上也十分廣泛，如乳癌、前列腺癌、大腸直腸癌等[2]。而根據目前薑黃素在眼睛上的研究顯示，薑黃素對於視網膜的結構以及色素上皮細胞具有良好的保護效果[3, 4]。
- (3) 因此，基於目前我們實驗室關於SAMP8視網膜的研究結果，以及

薑黃素對於視網膜的保護效果，希望能藉由此計畫，探討 SAMP8 小鼠在介入薑黃素後，是否能夠減緩視網膜退化的現象；同時分析微奈米化後的薑黃素，是否因為其吸收率及利用率增加，進而提高保護視網膜的效果，以利後續相關保健食品之開發。

### 三. 文獻回顧與探討：

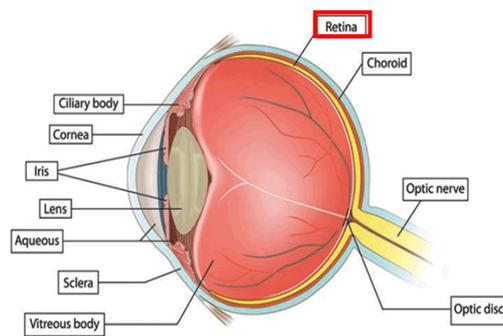
#### (一) 加速老化小鼠：

加速老化小鼠 (Senescence-Accelerated Mouse-Prone 8; SAMP8) 是自 1970 年日本京都大學 Dr. Toshio Takeda 利用 AKR/J 小鼠經由近親交配而來。由於其壽命短加上老化速度又快，早已被大量運用在老化的相關研究上。有研究發現，SAMP8 小鼠在老化過程中，大腦的神經細胞有萎縮的現象，丘腦的神經元出現嗜酸性包涵體，大腦白質、海馬迴以及梨狀皮質有星狀膠質細胞聚集等情形，同時焦慮的行為表現下降，學習以及記憶的能力也會退化[5]，目前 SAMP8 小鼠著重於阿茲海默症的病理及行為的相關研究，但在視覺方面的研究則是十分稀少，目前只有一篇文獻報告發現色素上皮細胞及布克氏膜在 SAMP8 小鼠中具有不正常的型態[6]。

#### (二) 視網膜結構與功能

在母親懷孕過程中，胎兒的眼睛會在第二個星期開始形成，其主要是經由中央神經系統所分化而來，最早會先形成眼窩，進而出現水晶體，之後開始陸續發展出其他結構(圖一)。其中第四個月開始，感光細胞開始發育，同時周邊的血管會開始形成以供應視網膜生長所需的養分。而黃斑部則是在懷孕中期開始形成，但它的發育會直到出生後六個月才趨於成熟，而整個視網膜結構要等到第八個月時視網膜才算發展完成[7]。

視網膜是由神經外胚層發育而來，位於眼球壁最內層的内表面。起始於睫狀體的鋸齒緣，迄於視神經盤邊緣，位於眼球後方 2/3，為一平滑且透明的組織。視網膜依照組織學的區分可分為 2 個部分(圖二)，外層為色素上皮細胞(retinal pigment epithelium



圖一、眼睛的構造

來源：<http://www.glaucoma.org/glaucoma/anatomy-of-the-eye.php>

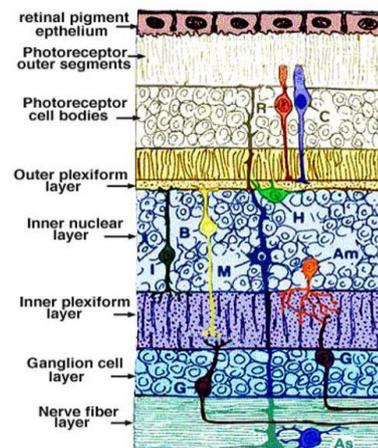


Fig. 5. Scheme of the layers of the developing retina around 5 months' gestation (Modified from Odgen, 1989).

圖二、視網膜結構

來源：<http://webvision.med.utah.edu/book/part-i-foundations/gross-anatomy-of-the-ey/>

cell)組成的色素細胞層；內層則是由各種感覺神經細胞所構成，依序可分為感光細胞層(photoreceptor layer)、外界層(outer limiting membrane)、外核層(outer nuclear layer)、外網狀層(outer plexiform layer)、內核層(inner nuclear layer)、內網狀層(inner plexiform layer)、神經節細胞層(ganglion cell layer)、神經纖維層(nerve fiber layer)及內膜層(internal limiting membrane)等，以下是視網膜各層的相關介紹[8]。

視網膜分層結構與功能		
外層	色素細胞層	1.色素上皮細胞為主 2.吸收紫外線，降低傷害
內層	感光細胞層	1.包含兩種感光細胞：桿細胞及椎細胞。 2.細胞密度由中央凹處往外隨之遞減。 3.主要將光線轉換成神經電位後再繼續傳遞。
	外界膜	1.為 Muller 氏細胞形成的平面具篩孔的結構。 2.固定感光細胞。
	外核層	1.為感光細胞的細胞核集合區域。
	外網狀層	1.為感光細胞、雙極細胞的軸突以及水平細胞的突觸所形成的網狀區域。
	內核層	1.包含水平細胞、雙極細胞等神經細胞。 2.可在不同亮度的情況下看物品，並加以分辨。 3.作為支持用途。 4.整合各種光學訊號，提高方向的敏感性。
	內網狀層	1.為內核層神經細胞的神經纖維所組成的網狀結構。
	神經節細胞層	1.包含 W、X、Y 等三種細胞。 2.主要為傳遞視覺神經訊息的路徑。
	神經纖維層	1.神經節細胞軸突聚集而成。 2.通過鞏膜篩板後形成視神經。
	內界膜	1.為視網膜最內層，與水晶體直接接觸。 2.主要作為屏障功能。

### (三)視網膜老化及黃斑部病變：

老年性黃斑部病變是歐美國家導致失明的主要原因。雖然其原因仍不完全的了解，但多被認為與感光細胞、色素上皮細胞及脈絡膜的微血管病變有關。其中視網膜玻璃疣的堆積是該疾病的一大特徵，少數病患在布克氏膜外會有血管新生的現象，而這往往會導致視力的喪失。

而在研究老年性黃斑部病變的其中一項限制在於利用動物模

式去試驗其發生原因及治療是比較困難的，大多數的模式多集中在脈絡膜血管新生的研究上，例如利用雷射光觀察靈長類、兔子、大鼠或是基因轉殖鼠視網膜下血管新生的狀況[9-11]。

#### (四)薑黃素的基本特性、應用及相關研究：

薑黃素是薑黃的主要萃取物，主要是從 *Curcuma longa* 分離而來(圖三)，目前已在許多國家中被廣泛應用，不但可做為香料、色料，在飲食中，不但是可加入麵粉或其他食物中，更是咖哩粉的主要原料之一[12, 13]。

薑黃素為多酚類物質，包含了烯醇跟酮類兩種形式(圖四)，其中烯醇型態在固態及液態中視更加穩定[14]，在過去十年中，薑黃素的許多生物功能都逐漸被發現，包含抗發炎，抗腫瘤、抗氧化壓力活性以及抑制組蛋白去乙酰酶等[15]。

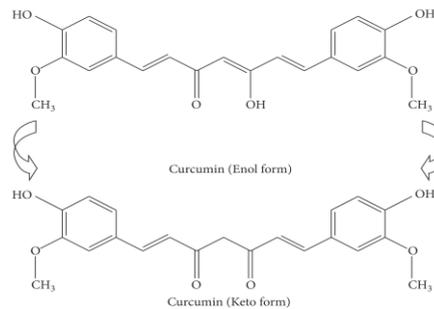
另外由於薑黃素的生理及藥理特性，薑黃素在東方國家也已廣泛被應用於傳統醫學中，例如在治療風濕疾病、腸胃道症狀等[16]。近來，有越來越多研究證實薑黃素在其他疾病上，包含血管疾病、神經退化性疾病及視網膜疾病等有一定的影響(圖五)。

有研究證實薑黃素在心血管病是具有保護功能的[17, 18]，這表示其對心血管病潛在治療能力在於它能夠抗血栓形成、抗氧化能力以及抗發炎能力。此外，利用動物模式去探討薑黃素對於神經性退化性疾病：如阿茲海默症、帕金森氏症及腦中風等，也發現說其具有一定的影響[19]。

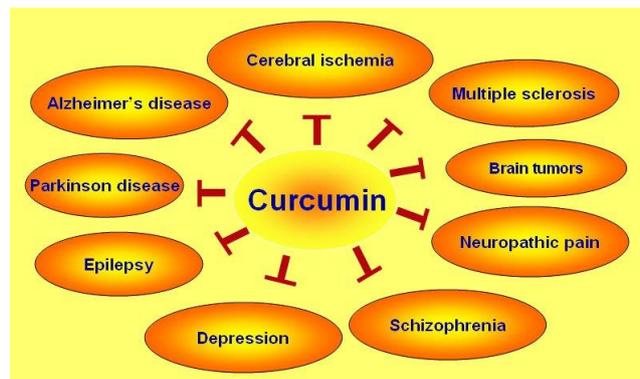
而在視網膜方面，有研究顯示不論是在細胞培養或是動物模式上，薑黃素對於視網膜相關病變均有一定的影響(圖六)。例如：薑黃素可以維持視網膜厚度、外核層厚度[3]；另外薑黃素也具有誘導視網膜色素上皮細胞血紅素氧化酶-1的表現，並降低氧自由基以保護色素上皮細胞[4]等功效。另外，近來更有研究利用聚乳酸-甘醇酸將薑黃素奈米化，經由靜脈注射和口服給藥



圖三、薑黃素  
<http://newhope360.com/blog/curcumin-curry-favor-among-boomers-millennials>

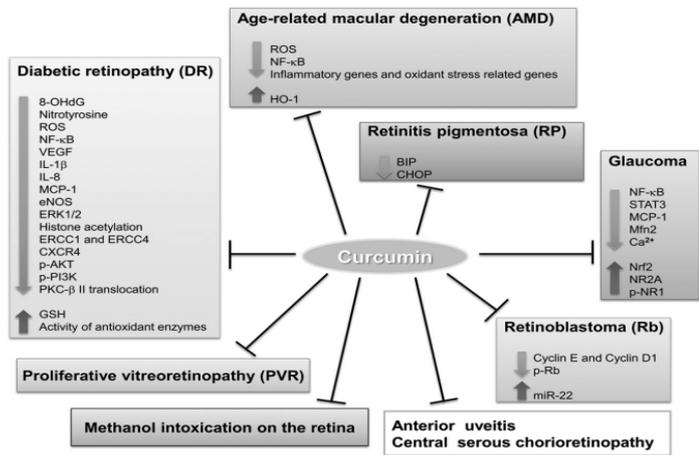


圖四、薑黃素化學結構  
來源：2005 T. M. Kolev, E. A. Velcheva, B. A. Stamboliyska & M. Spittler



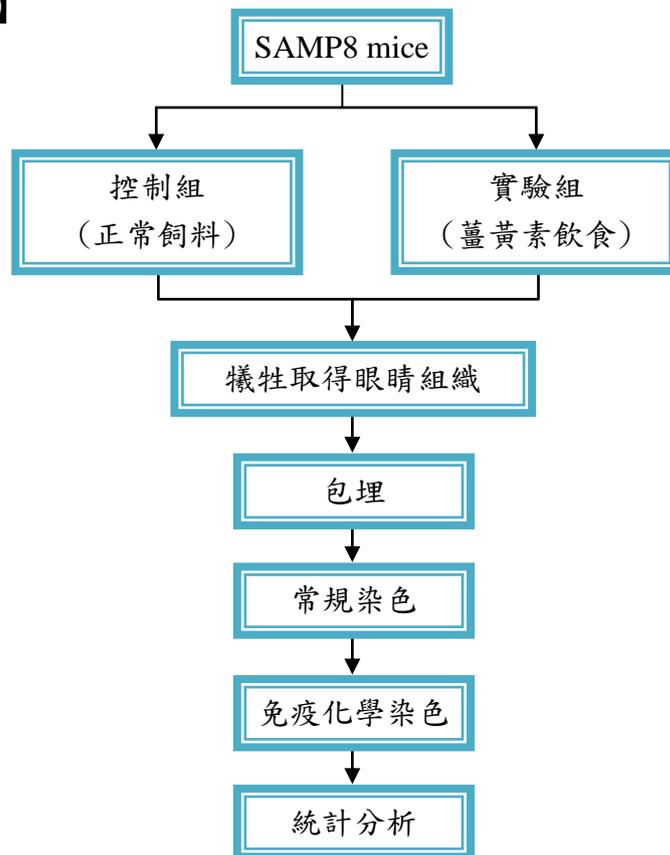
圖五、薑黃素的功效  
來源：<http://www.curcuminresearch.org/neurological.html>

進行動物實驗後，發現其在大鼠體內的滯留時間顯著性的增加，並由排泄結果得知，將薑黃素奈米化後能顯著的增加在大鼠體內的吸收率 [20]。



**Figure 4.** The mechanisms of the beneficial effects of curcumin on  
 圖六、薑黃素對於眼睛的影響  
 來源：2013 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

四. 研究方法與步驟：  
 【實驗架構】





## 【實驗方法】

### I. 實驗動物組別的建立

本實驗採用加速老化老鼠作為實驗動物，並在一開始將其分成四個組別，其中兩組作為正負控制組(SAMR1、SAMP8)，另外兩組則作為實驗組(SAMP8)。控制組於實驗期間均採正常飲食，而實驗組則是從第 90 天開始餵食含薑黃素的飼料直到實驗結束(第 180 天)。實驗組 a 是餵食含 100 mg/kg **非微奈米**化薑黃素的飼料；實驗組 b 則是餵食 100 mg/kg **微奈米**化薑黃素的飼料，直到實驗結束後犧牲老鼠取眼球組織。

### II. 實驗動物犧牲及組織處理

各組小鼠均於第 180 天時進行犧牲，犧牲完便沿著小鼠眼窩摘取小鼠眼球，之後以生理實驗水清洗乾淨後，便迅速將眼球放入固定液進行固定，然後進行一連串脫水步驟後開始以石蠟包埋，待石蠟冷卻凝固後進行病理切片，收取整顆眼球器官的組織切片。

### III. 切片染色與數據分析整理

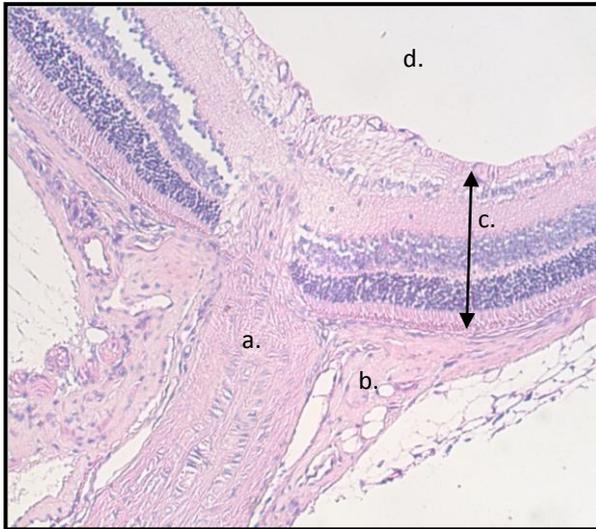
挑選含視神經頭的組織切片分別進行常規蘇木紫－伊紅染色以及免疫組織化學染色。利用觀察視網膜整體型態學的變化，包含視網膜整體厚度、外核層厚度以及感光細胞層厚度等；另外由於感光細胞層及色素上皮層與視覺的功能及眼睛的保護大有相關，因此我們更利用 Rhodopsin 和 RPE65 抗體專一性地針對感光細胞層以及色素上皮細胞進行免疫組織化學染色，分析視網膜的色素上皮細胞數量是否有減少或是不受影響，以及觀察感光細胞層的厚度是否有受到影響。

## 五. 結果：

### [實驗結果]

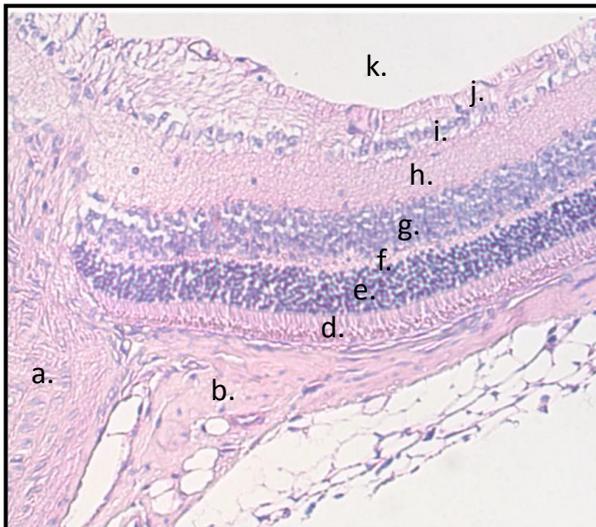
現在我已能獨立操作切片以及常規蘇木紫—伊紅染色，以下為我目前的實驗結果。

### 眼睛後部



- a. 視神經
- b. 脈絡膜
- c. 視網膜
- d. 玻璃體

### 視網膜結構



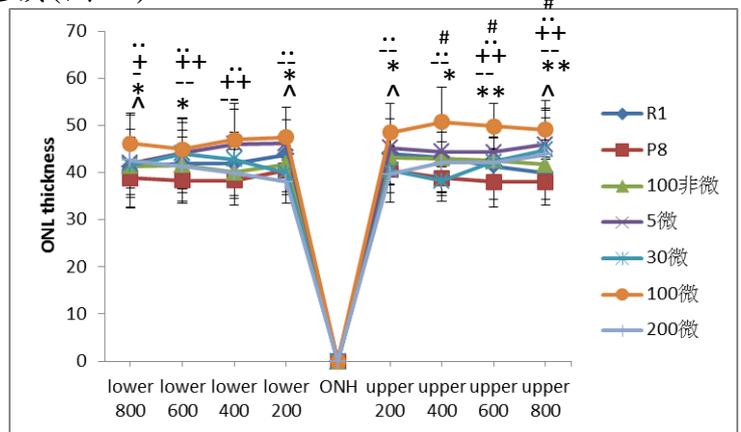
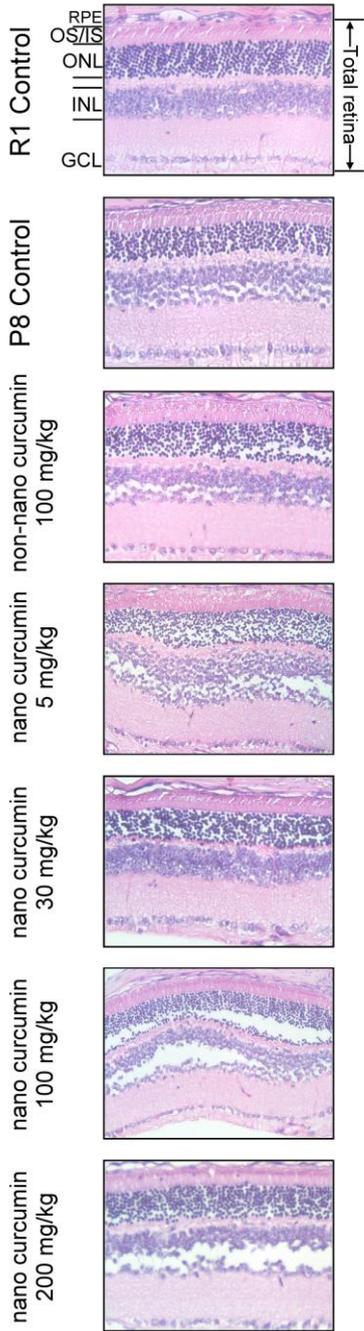
- a. 視神經
- b. 脈絡膜
- c. 視網膜
- d. 感光細胞層
- e. 外核層
- f. 外網狀層
- g. 內核層
- h. 內網狀層
- i. 神經節細胞層
- j. 神經纖維層
- k. 玻璃體

**[結果]**

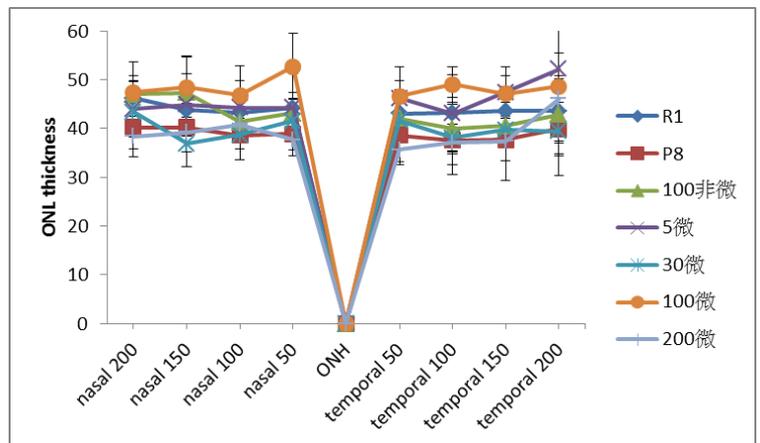
根據組織切片染色的結果顯示，加速老化小鼠(SAMP8)的視網膜形態確實會隨著年齡老化而有所改變。

**一、外核層厚度**

外核層為感光細胞(桿狀細胞及錐狀細胞)的細胞核集合的區域，當感光細胞受損使得細胞數量減少時，便可能影響其原本的功能。我們發現 SAMP8 小鼠的視網膜外核層厚度比 SAMR1 還要薄，而在給予薑黃素的組別，不論是非微奈米化或微奈米化皆可看到較厚的外核層，顯示出薑黃素確實能減緩老化所導致的外核層受損(圖一)。



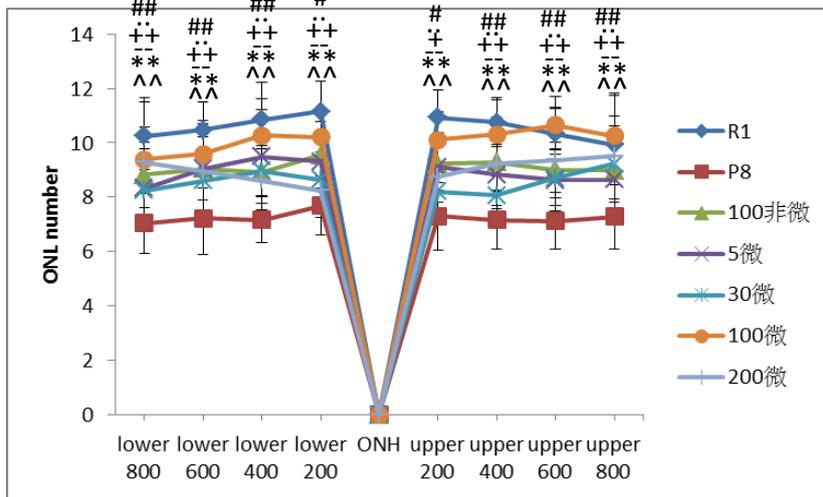
圖一、六月齡 SAMR1、SAMP8、微奈米化與非微奈米化薑黃素小鼠視網膜外核層厚度之比較。(upper 為上眼瞼, lower 為下眼瞼)。^, p<0.05, P8 與 R1 比較; \*, p<0.05, \*\*, p<0.001, P8 與 100 非微奈米比較; -, p<0.05, --, p<0.001, P8 與 5 微奈米比較; +, p<0.05, ++, p<0.001, P8 與 30 微奈米比較; ••, p<0.001, P8 與 100 微奈米比較; #, p<0.05, P8 與 200 微奈米比較



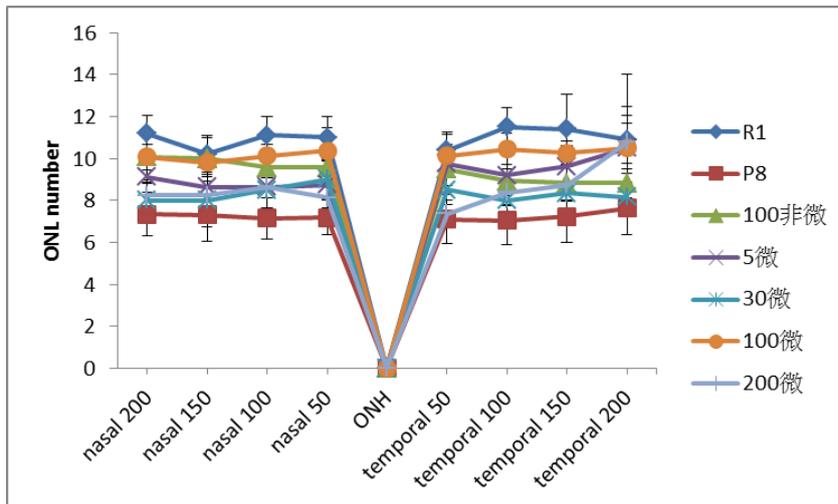
圖一之二、六月齡 SAMR1、SAMP8、微奈米化與非微奈米化薑黃素小鼠視網膜外核層厚度之比較。(nasal 為鼻側, temporal 為耳側)

## 二、外核層細胞數目

為了避免由於人為因素造成組織剝離現象，導致外核層厚度的定量受到影響，我們更實際針對外核層的細胞數進行計數，以確認外核層的細胞是否有受到影響。我們發現在 SAMP8 小鼠的視網膜外核層平均細胞數目明顯的降低，在給予薑黃素的各個組別皆可發現其外核層細胞數提高，與 SAMR1 小鼠的細胞數接近，顯示出薑黃素能有效減緩老化所造成的細胞數減少(圖二)。



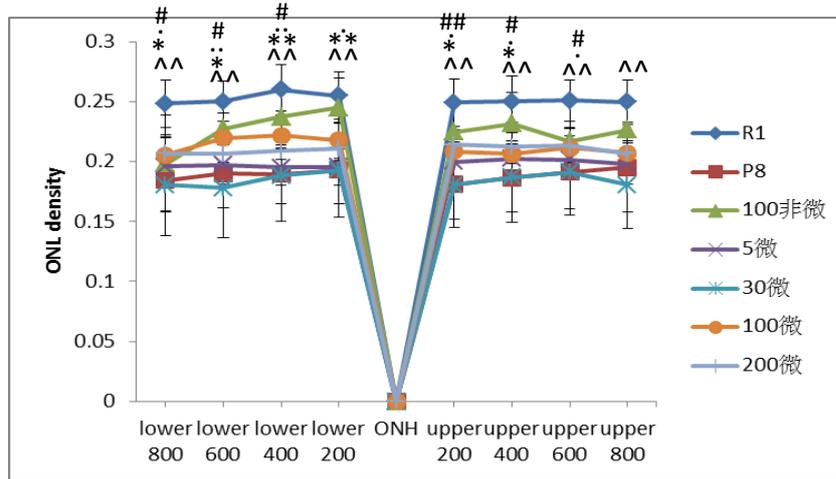
圖二、六月齡 SAMR1、SAMP8、微奈米化與非微奈米化薑黃素小鼠視網膜外核層細胞數目之比較。(upper 為上眼瞼，lower 為下眼瞼)。^^,p<0.001，P8 與 R1 比較；\*\*,p<0.001，P8 與 100 非微奈米比較；--,p<0.001，P8 與 5 微奈米比較；+,p<0.05，++,p<0.001，P8 與 30 微奈米比較；••,p<0.001，P8 與 100 微奈米比較；##,p<0.001，P8 與 200 微奈米比較



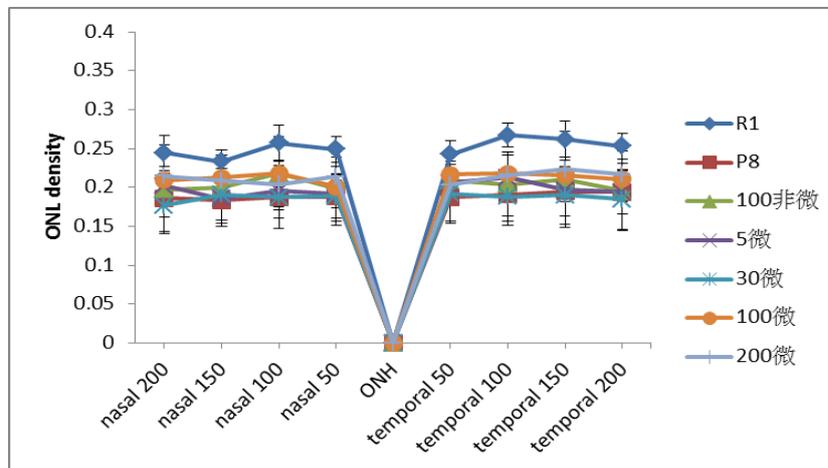
圖二之一、六月齡 SAMR1、SAMP8、微奈米化與非微奈米化薑黃素小鼠視網膜外核層細胞數目之比較。(nasal 為鼻側，temporal 為耳側)

### 三. 外核層之密度

我們更實際針對外核層的厚度與細胞數的密度進行分析，以確認外核層細胞的緻密程度。實驗結果發現在 SAMP8 小鼠的視網膜外核層細胞密度明顯的降低，而在給予薑黃素的各個組別皆可發現其外核層細胞密度增加，顯示出薑黃素能有效減緩老化所造成的細胞緻密程度減少，且非微奈米薑黃素的效果最好(圖三)。



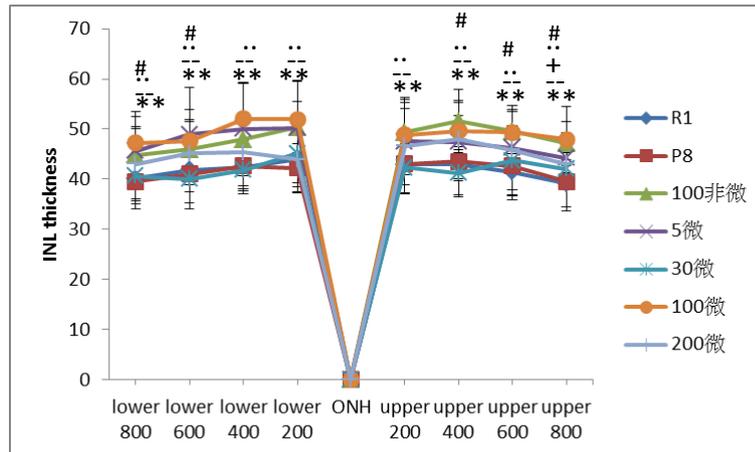
圖三、六月齡 SAMR1、SAMP8、微奈米化與非微奈米化薑黃素小鼠視網膜外核層密度之比較。(upper 為上眼瞼，lower 為下眼瞼) ^^,p<0.001, P8 與 R1 比較；\*\*,p<0.001, \*,p<0.05, P8 與 100 非微奈米比較；••,p<0.001, •,p<0.05, P8 與 100 微奈米比較；#,p<0.05, ##,p<0.001, P8 與 200 微奈米比較



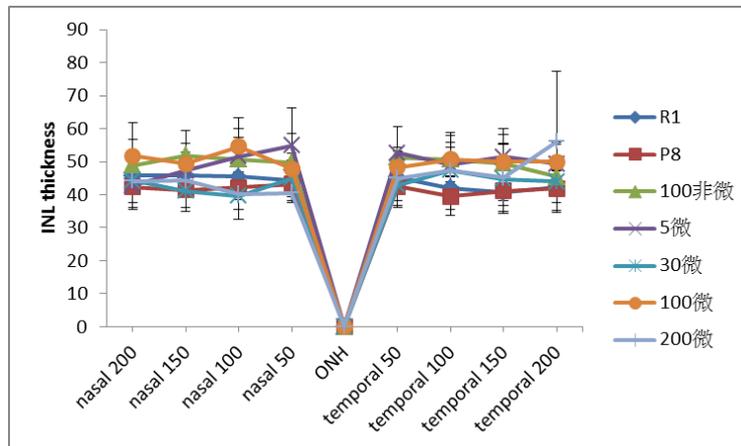
圖三之一、六月齡 SAMR1、SAMP8、微奈米化與非微奈米化薑黃素小鼠視網膜外核層密度之比較。(nasal 為鼻側，temporal 為耳側)

#### 四. 內核層厚度

內顆粒層為許多神經細胞主體的聚集處，具有協助感光細胞的訊息傳遞，以及加強視覺對比等功能。當內顆粒層的細胞受到損害甚至死亡時，則可能會影響視覺訊號的傳遞。實驗結果發現 SAMP8 與 SAMR1 小鼠的視網膜內核層厚度並沒有明顯差異，顯示出老化並不會對內核層的厚度造成影響，而在給予薑黃素後可使內核層厚度增加(圖四)。



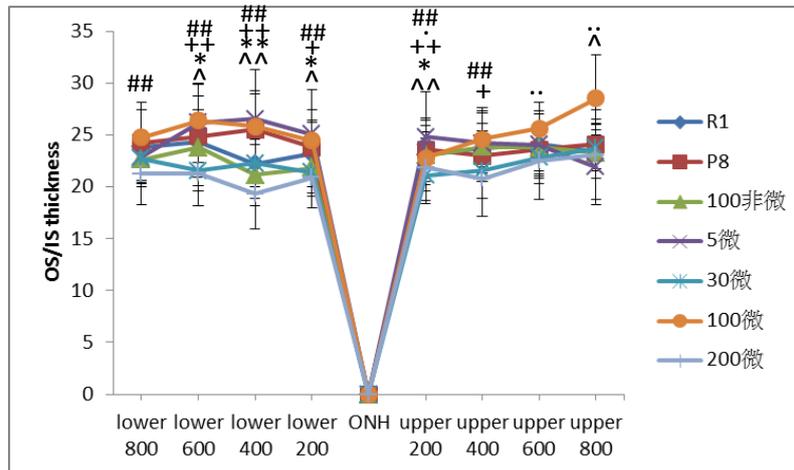
圖四、六月齡 SAMR1、SAMP8、微奈米化與非微奈米化薑黃素小鼠視網膜內核層厚度之比較。(upper 為上眼瞼，lower 為下眼瞼)。\*\*, $p < 0.001$ ，P8 與 100 非微奈米比較；--, $p < 0.001$ ，P8 與 5 微奈米比較；+, $p < 0.05$ ，P8 與 30 微奈米比較；••, $p < 0.001$ ，P8 與 100 微奈米比較；#, $p < 0.05$ ，P8 與 200 微奈米比較



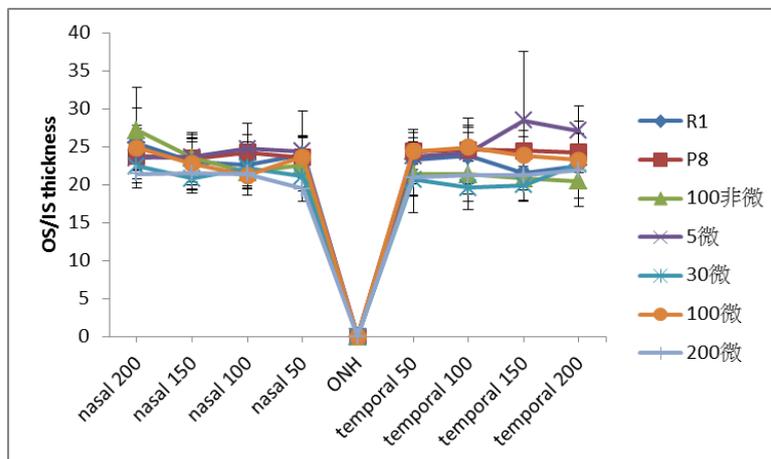
圖四之一、六月齡 SAMR1、SAMP8、微奈米化與非微奈米化薑黃素小鼠視網膜內核層厚度之比較。(nasal 為鼻側，temporal 為耳側)

## 五. 感光細胞層厚度

視網膜的感光細胞層占整個的比例不高，但其功能卻深深影響我們的視覺功能。實驗結果發現 SAMP8 與 SAMR1 小鼠甚至是給予薑黃素的組別其感光細胞厚度皆無太大的差異，顯示感光細胞並不會因為老化或薑黃素而有明顯的變化(圖五)。



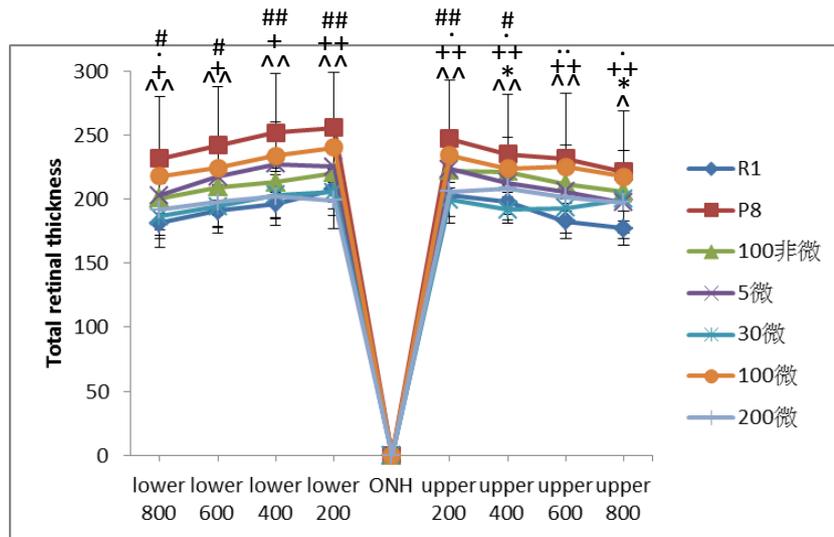
圖五、六月齡 SAMR1、SAMP8、微奈米化與非微奈米化薑黃素小鼠視網膜感光細胞層厚度之比較。(upper 為上眼瞼, lower 為下眼瞼)。^,  $p < 0.05$ , ^^,  $p < 0.001$ , P8 與 R1 比較; \*,  $p < 0.05$ , \*\*,  $p < 0.001$ , P8 與 100 非微奈米比較; +,  $p < 0.05$ , ++,  $p < 0.001$ , P8 與 30 微奈米比較; •,  $p < 0.05$ , ••,  $p < 0.001$ , P8 與 100 微奈米比較; ##,  $p < 0.001$ , P8 與 200 微奈米比較



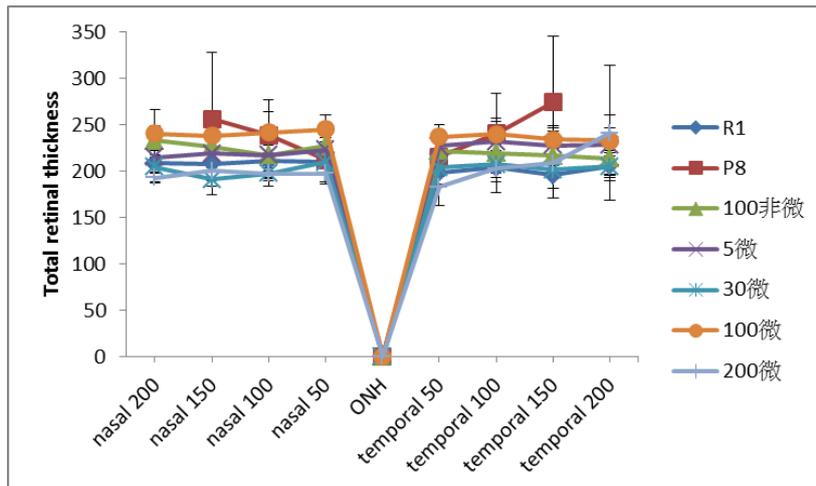
圖五之一、六月齡 SAMR1、SAMP8、微奈米化與非微奈米化薑黃素小鼠視網膜感光細胞層厚度之比較。(nasal 為鼻側, temporal 為耳側)

## 六. 視網膜總厚度

視網膜是脊椎動物和一些頭足綱動物眼球後部的一層非常薄的細胞層，含有可以感受光的視桿細胞和視錐細胞可轉化為神經信號。這些信號被視網膜上的其它神經細胞處理後演化為視網膜神經節細胞的動作電位。視網膜神經節細胞的軸突組成視神經，不但有感光的作用，而它在視覺中也有重要作用。在形態形成的過程中，視網膜和視神經是從腦中延伸出來的。結果發現，SAMP8 小鼠的整體視網膜厚度較 SAMR1 小鼠高，顯示老化可能會促使視網膜腫脹，而給予薑黃素的組別其視網膜厚度有下降的趨勢，接近 SAMR1 的厚度 (圖六)。



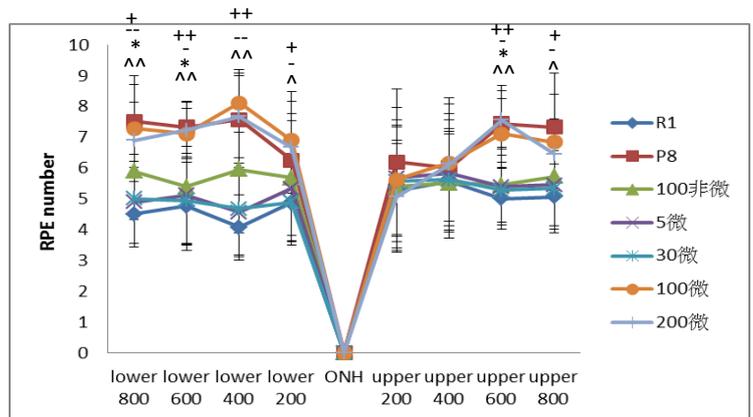
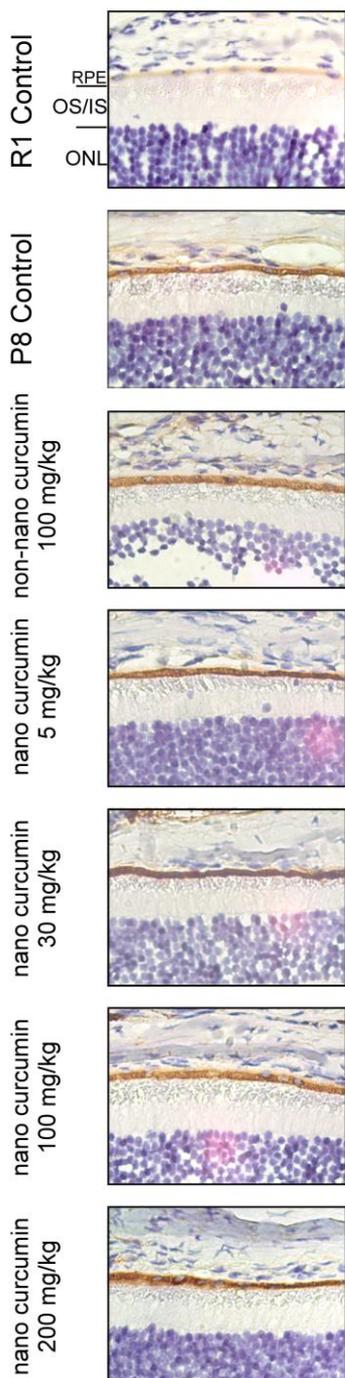
圖六、六月齡 SAMR1、SAMP8、微奈米化與非微奈米化薑黃素小鼠視網膜厚度之比較。(upper 為上眼瞼，lower 為下眼瞼) ^, p<0.05, ^^, p<0.001, P8 與 R1 比較; \*, p<0.05, P8 與 100 非微奈米比較; +, p<0.05, ++, p<0.001, P8 與 30 微奈米比較; •, p<0.05, ••, p<0.001, P8 與 100 微奈米比較; ##, p<0.001, #, p<0.05, P8 與 200 微奈米比較



圖六之一、六月齡 SAMR1、SAMP8、微奈米化與非微奈米化薑黃素小鼠視網膜厚度之比較。(nasal 為鼻側，temporal 為耳側)

## 七、以 RPE 65 偵測色素上皮細胞數量

色素上皮層是由視網膜色素上皮細胞單層且緊密相連在一起所組成，其可形成血液—視網膜屏障調控營養以及代謝廢物的進出，並可吸收紫外線降低眼球傷害，因此當色素上皮細胞數目減少時，眼睛所受到的傷害便會增加。根據 IHC 實驗結果發現，SAMP8 小鼠的色素上皮細胞數較 SAMR1 小鼠還高，在給予薑黃素的組別當中，較低劑量的薑黃素組別觀察到細胞數接近 SAMR1 組，而高劑量的薑黃素則發現細胞數趨近於 SAMP8 組，因此推測在老化的過程中會促使細胞數量增加以抵抗老化的現象，而高劑量的薑黃素或許可促使細胞的增生使得細胞數量增加(圖七)。

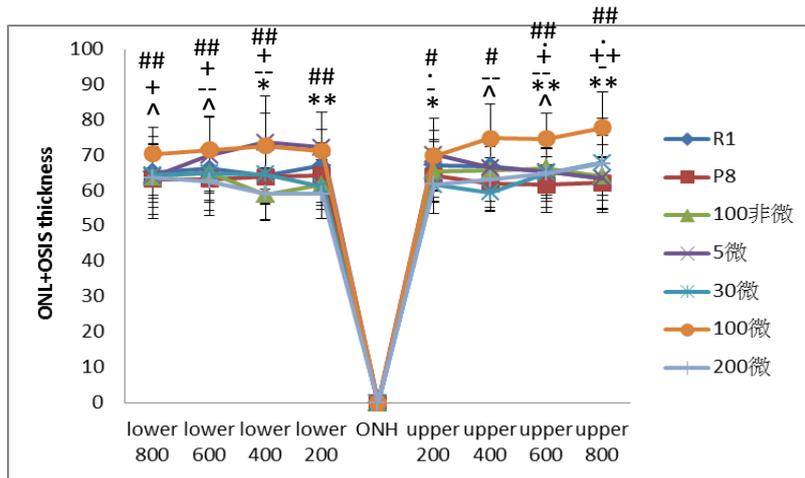


圖七、六月齡 SAMR1、SAMP8、微奈米化與非微奈米化薑黃素小鼠視網膜的 RPE-65 去標定感光細胞厚度之比較。(upper 為上眼瞼，lower 為下眼瞼)。^, p<0.05, ^^, p<0.001, P8 與 R1 比較; \*, p<0.05, P8 與 100 非微奈米比較; -, p<0.05, --, p<0.001, P8 與 5 微奈米比較; +, p<0.05, ++, p<0.001, P8 與 30 微奈米比較

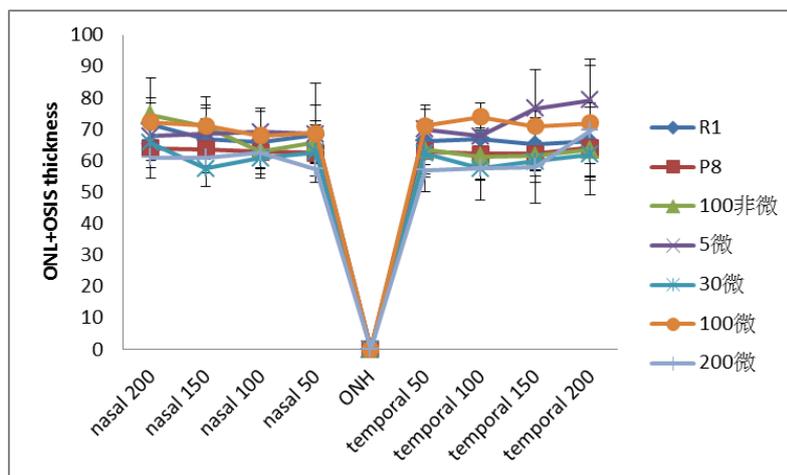
### 八. 以 Rhodopsin 去標定感光細胞厚度

Rhodopsin 的組成的蛋白質部分是視蛋白和可逆共價結合的輔助因子，對於分析薑黃素有保護效果，而視網膜感光細胞層的功能是光線轉換成神經電位後再繼續傳遞，而會深深影響我們的視覺功能。

Rhodopsin 的定量結果發現各組之間的感光細胞層厚度並無太大的差異，顯示老化的進展及薑黃素的功效對於感光細胞的表現來說不會有明顯的影響(圖八)。



圖八、六月齡 SAMR1、SAMP8、微奈米化與非微奈米化薑黃素小鼠視網膜的 Rhodopsin 去標定感光細胞厚度之比較。(upper 為上眼瞼, lower 為下眼瞼)。^, p<0.05, P8 與 R1 比較; \*, p<0.005, \*\*, p<0.001, P8 與 100 非微奈米比較; -, p<0.05, --, p<0.001, P8 與 5 微奈米比較; +, p<0.05, ++, p<0.001, P8 與 30 微奈米比較; •, p<0.05, P8 與 100 微奈米比較; #, p<0.05, ##, p<0.001, P8 與 200 微奈米比較



圖八之一、六月齡 SAMR1、SAMP8、微奈米化與非微奈米化薑黃素小鼠視網膜的 Rhodopsin 去標定感光細胞厚度之比較。(nasal 為鼻側, temporal 為耳側)

## [討論]

根據先前的文獻探討發現薑黃素可維持視網膜的厚度並經由抗氧化機制影響色素上皮細胞的蛋白表現，因此我們經由餵食三個月的薑黃素(實驗組 a：非微奈米化；實驗組 b：微奈米化)之後，能夠有效減緩視網膜老化之傷害，也能減少視網膜組織結構變化，且薑黃素主要的作用位置表現在內核層及外核層，尤其在於維持其細胞結構及緻密程度，進而達到減緩老化的功效。另外更認為在將薑黃素微奈米化後，其在視網膜結構上的保護效果會更優於非微奈米化的薑黃素。希望藉由本計畫，使人們對薑黃素在眼睛上的保健效果能有更詳細的了解，且能在眼睛相關的保健食品開發上有極大的幫助。

## 六. 參考文獻：

- [1] Noorafshan A, Ashkani-Esfahani S ; A review of therapeutic effects of curcumin. *Curr Pharm Des.* 2013;19(11):2032-46.
- [2] Shehzad A, Lee J, Lee YS. ; Curcumin in various cancers. *Biofactors.* 2013 Jan-Feb;39(1):56-68. doi: 10.1002/biof.1068. *Curr Pharm Des.* 2013;19(11):1966-73.
- [3] Mirza M, Volz C, Karlstetter M, Langiu M, Somogyi A, et al. (2013) Progressive Retinal Degeneration and Glial Activation in the CLN6nclf Mouse Model of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: A Beneficial Effect of DHA and Curcumin Supplementation. *PLoS ONE* 8(10): e75963. doi:10.1371/journal.pone.00759634.
- [4] Je Moon Woo, Da-Yong Shin, Sung Ju Lee, Yeonsoo Joe, Min Zheng, Jin Ho Yim, Zak Callaway, HunTaeg Chung ; Curcumin protects retinal pigment epithelial cells against oxidative stress via induction of heme oxygenase-1 expression and reduction of reactive oxygen. *Molecular Vision* 2012; 18:901-908
- [5] Toshio Takeda ; Senescence-Accelerated Mouse (SAM) with Special Reference to Neurodegeneration Models, SAMP8 and SAMP10 Mice. *Neurochem Res* (2009) 34:639–659
- [6] Majji AB, Cao J, Chang KY, Hayashi A, Aggarwal S, Grebe RR, De Juan E Jr ; Age-related retinal pigment epithelium and Bruch's membrane degeneration in senescence-accelerated mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Nov;41(12):3936-42.
- [7] 眼球解剖與生理學 Ai Lens 等原著；陳牧君編譯 合計出版社
- [8] 眼解剖生理學 曾廣文等合著 華格納企業
- [9] Ohkuma H, Ryan SJ ; Vascular casts of experimental subretinal neovascularization in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983; 24:481–490.

- [10] Archer DB, Gardiner TA ; Experimental subretinal neovascularization. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1980;100:363–368.
- [11] Frank RN, Das A, Weber ML ; A model of subretinal neovascularization in the pigmented rat. *Curr Eye Res*. 1989;8:239–247.
- [12] Govindarajan, V. S ; Turmeric–chemistry, technology, and quality. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 1980, 12,199–301.
- [13] Ammon, H. P., Wahl, M. A ; Pharmacology of Curcuma longa. *Planta Medica*. 1991, 57, 1–7.
- [14] T. M. Kolev, E. A. Velcheva, B. A. Stamboliyska, and M. Spiteller ; DFT and experimental studies of the structure and vibrational spectra of curcumin. *International Journal of Quantum Chemistry*, vol. 102, no. 6, pp. 1069–1079, 2005.
- [15] Zhou, H., Beevers, C. S., Huang, S ; The targets of curcumin. *Curr. Drug Targets*. 2011, 12, 332–347.
- [16] Krishnaswamy, K., Traditional Indian spices and their health significance. *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 2008, 17(Suppl1), 265–268.
- [17] Miriyala, S., Panchatcharam, M., Rengarajulu, P ; Cardio-protective effects of curcumin. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2007, 595, 359–377.
- [18] Wongcharoen, W., Phrommintikul, A ; The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *Int. J. Cardiol*. 2009, 133, 145–151.
- [19] Cole, G. M., Teter, B., Frautschy, S. A ; Neuroprotective effects of curcumin. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2007, 595, 197–212.
- [20] Tsai, Y.-M., et al ; Curcumin and its nano-formulation: The kinetics of tissue distribution and blood-brain barrier penetration. *Int J Pharmaceut* (2011), doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.06.030