

行政院國家科學委員會專題研究計畫 期末報告

開發桑椹為具脂肪肝護肝作用之保健食品之研究 研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 101-2622-B-040-001-CC2
執行期間：101年06月01日至102年05月31日
執行單位：中山醫學大學生化暨生物科技研究所

計畫主持人：王朝鐘

公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，研究成果報告(精簡版)2年後可公開查詢

中華民國 102年07月17日

中文摘要：我們之前以細胞和動物的非酒精性研究模式證實，桑椹果實水萃取物 (MWE) 具有降血脂、抗粥狀動脈硬化及抑制體脂肪形成等之成效。本研究利用與生達公司合作製備高多酚含量 MWE (0.5、1.0 和 2.0 %) 與 Lieber-DeCarli 流質酒精飼料合併餵食 C57BL/6J 小鼠六週。結果顯示 MWE 能夠降低小鼠體重、降低肝功能指數 (AST/ALT) 及血清和肝臟中三酸甘油酯和膽固醇含量，且抑制三酸甘油酯和膽固醇合成相關蛋白表現，如固醇類調節結合蛋白 (SREBPs)、glycerol-3-phosphate acyltransferase (GPAT)、HMG-CoA reductase、脂肪酸合成酶 (FAS) 和 acetyl-CoA (ACC)。此外，顯示 MWE 可經由增加 peroxisome proliferator activated receptor- α (PPAR- α) 表現，活化 palmitoyltransferase-1 (CPT-1) 促進脂肪酸運輸，活化 microsomal triglyceride transfer protein (MTP) 促進脂肪酸氧化作用，進而對抗酒精所誘發的脂質生成作用。並能經由活化 GSH (巯胱甘肽)、GSH-Px (巯胱甘肽過氧化酶)、SOD (超氧化物歧化酶) 和 Catalase (過氧化氫酶) 等抗氧化性酵素，抑制酒精誘導之氧化效應。從免疫組織染色和 western blot 分析結果，也證明 MWE 也能抑制酒精所誘發之炎症反應。從週邊脂肪組織測量亦證實 MWE 可以抑制體脂肪形成。最後，我們的研究結果顯示 MWE 過活化 AMPK 和 PPAR- α 路徑抑制脂肪酸合成、增加脂肪酸運輸和刺激脂肪酸氧化作用。因此，MWE 具有潛力發展為健康食品，預防酒精引發之肝損傷和肥胖。

中文關鍵詞：桑椹、抗氧化、抗發炎、抑制脂肪合成、促進脂肪利用、抑制酒精性脂肪肝炎 病變

英文摘要：The roles mulberry extracts (MWE) play in preventing alcoholic liver disease remain unknown. We determined whether treatment with MWE prevents experimental alcoholic-induced liver injury and obesity. The plasma biomarkers and hepatic content analysis showed that MWE inhibited the triglyceride (TG), cholesterol (TC), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and alkaline phosphatase (ALP) levels. Furthermore, treatment with MWE lessened the expression of TG and TC synthesis-related proteins. The histopathological, immunohistochemistry, antioxidant defense and proinflammatory mediator was determined also exposed the inhibitory effect of MWE on alcohol-induced injury. The perimeter adipose of

tissue and body weight demonstrated that MWE is capable of reducing body fat and preventing weight gain and offers a weight control utility in alcohol-induced obesity. These results suggested that MWE attenuate ethanol-induced liver injury and obesity through reduced the lipid accumulation, prevented oxidative stress, facilitated anti-inflammation, suppressed lipid synthesis, increased fatty acid transportation and stimulated fatty acid oxidation responses.

英文關鍵詞： Mulberry extracts, Liver injury, Anti-obesity, Anti-inflammation, Inhibit lipogenesis

行政院國家科學委員會補助產學合作研究計畫成果精簡報告

計畫名稱：開發桑椹為具脂肪肝護肝作用之保健食品之研究

計畫類別： 先導型 開發型 技術及知識應用型

計畫編號：NSC 101-2622-B-040-001-CC2

執行期間：101 年 06 月 01 日至 102 年 05 月 31 日

執行單位：中山醫學大學

計畫主持人：王朝鐘

計畫參與人員：詹宗憲 施懿宸

一、 研究摘要：

根據我們之前以細胞和動物的非酒精性研究模式證實，桑椹果實水萃取物 (MWE) 具有降血脂、抗粥狀動脈硬化及抑制體脂肪形成等之成效。本研究利用與生達公司合作製備高多酚含量 MWE (0.5、1.0 和 2.0 %) 與 Lieber-DeCarli 流質酒精飼料合併餵食 C57BL/6J 小鼠六週。結果顯示 MWE 能夠降低小鼠體重、降低肝功能指數 (AST/ALT) 及血清和肝臟中三酸甘油酯和膽固醇含量，且抑制三酸甘油酯和膽固醇合成相關蛋白表現，如固醇類調節結合蛋白 (SREBPs)、glycerol-3-phosphate acyltransferase (GPAT)、HMG-CoA reductase、脂肪酸合成酶 (FAS) 和 acetyl-CoA (ACC)。此外，顯示 MWE 可經由增加 peroxisome proliferator activated receptor- α (PPAR- α) 表現，活化 palmitoyltransferase-1 (CPT-1) 促進脂肪酸運輸，活化 microsomal triglyceride transfer protein (MTP) 促進脂肪酸氧化作用，進而對抗酒精所誘發的脂質生成作用。並能經由活化 GSH (麩胱甘肽)、GSH-Px (麩胱甘肽過氧化酶)、SOD (超氧化物歧化酶) 和 Catalase (過氧化氫酶) 等抗氧化性酵素，抑制酒精誘導之氧化效應。從免疫組織染色和 western blot 分析結果，也證明 MWE 也能抑制酒精所誘發之炎症反應。從週邊脂肪組織測量亦證實 MWE 可以抑制體脂肪形成。最後，我們的研究結果顯示 MWE 過活化 AMPK 和 PPAR- α 路徑抑制脂肪酸合成、增加脂肪酸運輸和刺激脂肪酸氧化作用。因此，MWE 具有潛力發展為健康食品，預防酒精引發之肝損傷和

肥胖。

二、 人才培育成果說明：

本研究與生達公司產學合作在人才培育方面如下：博士 1 人任職於業界 1 人；碩士 1 人，畢業任職於業界 1 人。

三、 技術研發成果說明：

國內技術移轉 預計技轉授權 1 項；國內專利預估 1 件(申請中)；研討會論文 2 件；期刊論文 1 件；國外 SCI 論文發表 2 篇。

四、 專利說明：

本發明是利用一種包含桑椹萃取物及其活性成分的組合物與 Lieber-DeCarli 流質酒精飼料合併餵食小鼠六週，結果證實該組合物具有潛力發展為健康食品以預防酒精誘導之酒精性肝炎及酒精性肥胖。是以，本發明提供一種用於預防酒精性肝病變的組合物萃取物，其包含一桑椹萃取物及其活性成分；在一較佳實施例中，該桑椹萃取物為桑椹果實水草物，其食用萃取物之有效劑量為每日總食量乾重之 0.5 %~2 %；而該活性成分係選自由酚酸、類黃酮、花青素及多酚所組成之群組。

在一具體實施例中，該組合物可由榨取法、萃取法或蒸餾法所獲得；在一較佳實施例中，本發明之桑椹萃取物係將桑椹果實乾燥磨碎後，經溶解、過濾、離心及冷凍乾燥方式獲得。

在一具體實施例中，該組合物可降低肝功能指標，其中該肝功能指標包含丙胺酸轉胺酶、天門冬胺轉胺酶、鹼性磷酸酶，另一方面，該組合物更具有降低脂質過氧化作用、抗氧化或抑制發炎反應之功效。

本發明進一步提供一種用於預防酒精性肥胖之組合物，其包含一桑椹萃取物及其活性成分；在一較佳實施例中，該桑椹萃取物為桑椹果實水草物，其食用萃取物之有效劑量為每日總食量乾重之 0.5 %~2 %；而該活性成分係選自由酚酸、類黃酮、花青素及多酚所組成之群組。

在一具體實施例中，該組合物可增加血清中高密度脂蛋白膽固醇、減少血清中低密度膽固醇或降低血清中或肝臟中三酸甘油酯及總膽固醇含量，另一方面，該組合物具有調控

因酒精所抑制的脂肪酸氧化和運輸作用之效用。

具體績效：產學合作開發保健食品及申請 (1) 酒精性脂肪肝 (2) 高脂糧性餵食之脂肪肝護肝作用健字號。

五、技術特點說明：

本研究室製備之桑椹精華液可降低脂肪肝發生率、代謝症候群、肥胖及心血管疾病：

1. 完成衛生署公佈”不易形成體脂肪”健康食品評估方法，證實桑椹精華液可開發為排除肝臟脂肪及不易形成體脂肪之健康食品。
2. 證實桑椹精華液具有調節血脂,抑制血管病變的功能，因此本研究對於桑椹萃取物針對血管平滑肌細胞增生與移動的抑制現象，提供了日後醫療上病患一個新的保健食品的選擇。
3. 完成國科會計畫證實桑椹精華液具有抑制酒精性及非酒精性脂肪肝病變。
4. 目前本實驗室衍生桑椹相關之論文發表已經在國際期刊。

(1) Chang-Che Chen, Li-Kaung Liu, Jeng-Dong Hsu, Hui-Pei Huang, Mon-Yuan Yang and Chau-Jong Wang, 2005, Mulberry extract inhibits the development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Food Chem.*, 91,601-607.

(2) Li-Kaung Liu, Huei-Jane Lee, Yuan-Wei Shih, Charng-Cherng Chyau and Chau-Jong Wang, 2008, Mulberry anthocyanin extracts inhibit LDL oxidation and macrophage-derived foam cell formation induced by oxidative LDL. *J Food Sci.*, 73, 113-121.

(3) Li-Kaung Liu, Fen-Pi Chou, Yi-Chen Chen, Charng-Cherng Chyau, Chang- Che Che and Chau-Jong Wang, 2009, Effects of Mulberry (*Morus alba* L.) extracts on lipid homeostasis in vitro and in vivo. *J. Agric. Food Chem*, 57, 7605-7611.

(4) Hui-Pei Huang, Yung-Wei Shih, Kai-Xun Huang and Chan-Jong Wang, 2008, The chemopreventive effect of Mulberry anthocyanins on the melanoma metastasis involved in Ras and PI3K-Akt pathway. *J. Agric. Food Chem.*, 56, 9286-9293.

(5) Hsieh-Hsun Ho, Chau-Jong Wang, Mulberry extracts inhibit LDL oxidation, vascular smooth muscle cell migration and proliferation. *Food Chem Toxicol.*, 48, 159-168.

相信透過這些研究以及發表的文章，可以確定桑椹精華液的特殊功能外更可以增加研

究的可信度。對於將來桑椹相關產品的開發以及審核來說會有相當大的幫助。

六、 可利用之產業及可開發之產品：

本產品可製備成 50 ml 健康飲品，做為下列保健功能之健康食品：(1) 不易形成體脂肪；(2) 抑制非酒精性 (NAFLD) 的肝病變；(3) 抑制酒精性 (AFLD) 的肝病變；(4) 化學性護肝作用；(5) 細菌性護肝作用，合作對象為生技保健食品業者。

肥胖、酒精、細菌及化學性致肝損傷尤其是脂肪肝佔國人 50 % 以上，脂肪肝是肝病變的起因，市場上做為同時抑制肥胖及多重護肝之健康食品極少，且本產品之用途已申請專利中並發表 14 篇 SCI 期刊證明其功效及機轉。

七、 推廣及運用的價值：

未來期望能與生技或食品公司合作開發，其領域包括：

- (1) 桑椹精華液之製備及功能性成份分析
- (2) 桑椹精華液應用於降低血脂症的預防保健
- (3) 桑椹精華液應用於減緩 NAFLD 及 AFLD 脂肪肝的形成
- (4) 桑椹精華液應用於不易形成體脂肪減少肥胖之功效
- (5) 桑椹精華液應用於預防心血管疾病的產生

並技轉授權以下部分：

- (1) 桑椹精華液之製備
- (2) 桑椹精華液之功能性成份分析
- (3) 保健食品健字號申請之功能性研究
 - a. 調節血脂
 - b. 不易形成體脂肪
 - c. 延緩 NAFLD 及 AFLD 脂肪肝

國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2013/07/01

國科會補助計畫	計畫名稱：開發桑椹為具脂肪肝護肝作用之保健食品之研究		
	計畫主持人：王朝鐘		
	計畫編號：101-2622-B-040-001-CC2		學門領域：食品及農化
研發成果名稱	(中文) 用於預防酒精性肝炎及酒精性肥胖之組合物		
	(英文) PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AND ALCOHOLIC OBESITY		
成果歸屬機構	中山醫學大學	發明人 (創作人)	王朝鐘, 湯成杰
	<p>(中文) 本發明提供一種用於預防酒精性肝炎之組合物，其包含一桑椹萃取物及其活性成分。另一方面，本發明更提供一種用於預防酒精性肥胖之組合物，其包含一桑椹萃取物及其活性成分。技術內容：</p> <p>(1) 桑椹精華液之製備</p> <p>(2) 桑椹精華液之功能性成份分析</p> <p>(3) 保健食品健字號申請之功能性研究</p> <p>a. 調節血脂</p> <p>b. 不易形成體脂肪</p> <p>c. 延緩AFLD及NAFLD脂肪肝</p> <p>市場預期：</p> <p>1. 目前市場上並無桑椹精華液之產品，且市面上不易形成體脂肪的健康食品不多，本產品具有多重功能應有很大市場空間。</p> <p>2. 本研究成果之精確及可信度已有發表多篇之國際期刊作為背書。</p> <p>3. 桑椹精華液的材料來源廣，成本低，製程簡單。</p> <p>(英文) he present invention relates to a composition for treating alcoholic statohepatitis, comprising a mulberry extract and active ingredients thereof. In addition, the present invention further relates to a composition for treating alcoholic obesity, comprising a mulberry extract and active ingredients thereof.</p>		
產業別	農業		
技術/產品應用範圍	<p>本研究室製備之桑椹精華液可降低脂肪肝發生率、代謝症候群、肥胖及心血管疾病，相信在市場效益上可獲得很大的成效。</p> <p>1. 完成衛生署公佈”不易形成體脂肪”健康食品評估方法，證實桑椹精華液可開發為排除肝臟脂肪及不易形成體脂肪之健康食品。</p> <p>2. 證實桑椹精華液具有調節血脂，抑制血管病變的功能，因此本研究對於桑椹萃取物對血管平滑肌細胞增生與移動的抑制現象，提供了日後醫療上病患一個新的保健食品的選擇。</p> <p>3. 完成國科會計畫證實桑椹精華液具有抑制酒精性及非酒精性脂肪肝病變。</p> <p>4. 目前本實驗室衍生桑椹相關之論文發表已經在國際期刊。</p> <p>相信透過這些研究以及發表的文章，可以確定桑椹精華液的特殊功能外更可以增加研究的可信度。對於將來桑椹相關產品的開發以及審核來說會有相當大的幫助。</p>		
技術移轉可行性及預期效益	<p>並技轉授權以下部分：</p> <p>(1) 桑椹精華液之製備</p> <p>(2) 桑椹精華液之功能性成份分析</p> <p>(3) 保健食品健字號申請之功能性研究</p> <p>a. 調節血脂</p> <p>b. 不易形成體脂肪</p> <p>c. 延緩AFLD及NAFLD脂肪肝</p> <p>市場預期：</p> <p>1. 目前市場上並無桑椹精華液之產品，且市面上不易形成體脂肪的健康食品不多，本產品具有多重功能應有很大市場空間。</p> <p>2. 本研究成果之精確及可信度已有發表多篇之國際期刊作為背書。</p> <p>3. 桑椹精華液的材料來源廣，成本低，製程簡單。</p>		

註：本項研發成果若尚未申請專利，請勿揭露可申請專利之主要內容。

101 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：王朝鐘		計畫編號：101-2622-B-040-001-CC2				計畫名稱：開發桑椹為具脂肪肝護肝作用之保健食品之研究	
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	1	1	100%	篇	
		研究報告/技術報告	1	1	100%		
		研討會論文	1	1	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	1	1	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	1	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	1	1	100%	人次	
		博士生	1	1	100%		
博士後研究員		0	0	100%			
專任助理		0	0	100%			
國外	論文著作	期刊論文	2	1	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	1	1	100%		
		專書	0	0	100%	章/本	
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
博士後研究員		0	0	100%			
專任助理		0	0	100%			

<p>其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	<p>本發明提供一種用於預防酒精性肝炎之組合物，其包含一桑椹萃取物及其活性成分。另一方面，本發明更提供一種用於預防酒精性肥胖之組合物，其包含一桑椹萃取物及其活性成分。技術內容：</p> <p>(1) 桑椹精華液之製備 (2) 桑椹精華液之功能性成份分析 (3) 保健食品健字號申請之功能性研究</p> <p style="padding-left: 20px;">a. 調節血脂 b. 不易形成體脂肪 c. 延緩 AFLD 及 NAFLD 脂肪肝</p> <p>市場預期：</p> <p>1. 目前市場上並無桑椹精華液之產品，且市面上不易形成體脂肪的健康食品不多，本產品具有多重功能應有很大市場空間。 2. 本研究成果之精確及可信度已有發表多篇之國際期刊作為背書。 3. 桑椹精華液的材料來源廣，成本低，製程簡單。</p>
--	---

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

本產學合作計畫研發成果及績效達成情形自評表

成果項目		本產學合作計畫 預估 研究成果及績效指標 (作為本計畫後續管考之參據)	計畫達成情形
技術移轉		預計技轉授權 0 項	完成技轉授權 0 項
專利	國內	預估 0 件	提出申請 1 件，獲得 0 件
	國外	預估 0 件	提出申請 0 件，獲得 0 件
人才培育		博士 0人，畢業任職於業界0人	博士 1人，畢業任職於業界0人
		碩士 0人，畢業任職於業界0人	碩士 1人，畢業任職於業界0人
		其他 0人，畢業任職於業界0人	其他 0人，畢業任職於業界0人
論文著作	國內	期刊論文 0 件	發表期刊論文 1 件
		研討會論文 0 件	發表研討會論文 1 件
		SCI論文 0 件	發表SCI論文 0 件
		專書 0 件	完成專書 0 件
		技術報告 0 件	完成技術報告 1 件
	國外	期刊論文 0 件	發表期刊論文 1 件
		學術論文 0 件	發表學術論文 0 件
		研討會論文 0 件	發表研討會論文 1 件
		SCI/SSCI論文 0 件	發表SCI/SSCI論文 1 件
		專書 0 件	完成專書 0 件
		技術報告 0 件	完成技術報告 1 件
其他協助產業發展之具體績效		新公司或衍生公司 0 家	設立新公司或衍生公司(名稱)：

計畫產出成果簡
述：請以文字敘述
計畫非量化產出之
技術應用具體效
益。(限 600 字以
內)

本發明提供一種用於預防酒精性肝炎之組合物，其包含一桑椹萃取物及其活性成分。另一方面，本發明更提供一種用於預防酒精性肥胖之組合物，其包含一桑椹萃取物及其活性成分。技術內容：

- (1) 桑椹精華液之製備
- (2) 桑椹精華液之功能性成份分析
- (3) 保健食品健字號申請之功能性研究
 - a. 調節血脂
 - b. 不易形成體脂肪
 - c. 延緩 AFLD 及 NAFLD 脂肪肝

市場預期：

1. 目前市場上並無桑椹精華液之產品，且市面上不易形成體脂肪的健康食品不多，本產品具有多重功能應有很大市場空間。
2. 本研究成果之精確及可信度已有發表多篇之國際期刊作為背書。
3. 桑椹精華液的材料來源廣，成本低，製程簡單。