

### **3-N-butylphthalide protects against high-fat-diet-induced obesity in C57BL/6 mice and increases metabolism in lipid-accumulating cells**

**中文題目: 丁基苯酞 (3-N-butylphthalide)改善小鼠高脂飲食之肥胖並提升脂肪細胞的代謝**

<sup>1</sup>Kang-Yun Lu (陸康芸, 佛教慈濟醫療財團法人創新研發中心)

<sup>2</sup>Shinn-Zong Lin (林欣榮, 佛教慈濟醫療財團法人創新研發中心/花蓮慈濟醫院神經外科)

<sup>3</sup>Kingsley Theras Primus Dass (金思莉, 佛教慈濟醫療財團法人創新研發中心)

<sup>4</sup>Wei-Ju Lin (林韋汝, 佛教慈濟醫療財團法人創新研發中心)

<sup>5</sup>Shih-Ping Liu\* (劉詩平, 中國醫藥大學老化醫學博士學位學程/中國醫藥大學附設醫院轉譯醫學研究中心)

<sup>6</sup>Horng-Jyh Harn\* (韓鴻志, 佛教慈濟醫療財團法人創新研發中心/花蓮慈濟醫院解剖病理科)

#### **中文摘要:**

肥胖已經是世界上最大的健康問題之一, 芹菜籽中的一種小分子化合物丁基苯酞 (3-N-butylphthalide, NBP)已證實被應用於節食和體重管理, 在本研究中 NBP 防止了高脂肪飲食引起的體重增加、降低了食物效率比、改善血液生化數值、降低肥胖及相關心血管指數。口服 NBP 可減少高脂飲食小鼠的肥胖、白色脂肪堆積、肝臟重量及肝臟脂肪變性, 進一步分析小鼠葡萄糖平衡及胰島素敏感性, 實驗結果發現 NBP 經由降低血液葡萄糖水平且改善葡萄糖耐受性、胰島素耐受性來改善糖尿病特徵, 由高脂飲食之小鼠分析發現口服 NBP 增加線粒體呼吸代謝上調白色脂肪組織中解偶聯蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1)的表現並促進小鼠體內產熱作用 (thermogenesis)。NBP 提升代謝的調控機轉我們進一步利用不同的脂肪細胞培養進行分析, NBP 抑制人類脂肪幹細胞中的脂質累積進而阻止白色脂肪細胞的發育, NBP 增加了小鼠類棕脂肪細胞中游離脂肪酸的攝取和細胞氧氣消耗率, 在餵食 NBP 的小鼠血液分析中我們發現 IL-17 及 IL-1 $\beta$  細胞激素的降低, 因此我們推論 NBP 透過調控 IL-17 抑制發炎小體的組成進而提升代謝活性, IL-17 處理提升細胞發炎小體組成 (NLRP3, ASC, caspase-1)及 IL-1 $\beta$  蛋白表現量, 相對 IL-17 處理抑制了細胞表現產熱蛋白 (CIDEA, PRDM16, UCP1), 且在脂肪細胞中 IL-17 作用會抵消 NBP 提升的細胞耗氧率、脂肪酸吸收、NLRP3 濃度, 本研究結果提供 NBP 可用作針對肥胖及其相關代謝疾病的治療可能性。

#### **未來影響及應用:**

根據 WHO 統計自 2016 年起已經超過 19 億成人有體重過重及肥胖問題, 且每年呈現倍數成長, 隨著全民健康意識興起, 減重及增加體內代謝為重要議題, 在市場上的減重藥物多經過抑制脂質吸收或抑制食慾進而減少能量儲存, 但往往伴隨嚴重的副作用, 因此新的觀念為利用增加體內產熱作用提升代謝, NBP 已經證實在降血脂的功效, 我們研究提供 NBP 透過調控發炎反應增加產熱作用的證據, 以天然小分子為前提顯示 NBP 的安全性並以研究數據提供有效性, 在未來保健

食品或臨床治療的藥物開發上貢獻極高的應用價值。

