

中國文化大學生活應用科學研究所

碩士論文

苦茶油補充對敗血症大白鼠器官損
傷之效應



指導教授： 謝建正 博士

林慧生 博士

研 究 生： 孟千惠

中華民國 97 年 6 月

中國文化大學生活應用科學研究所
Graduate Institute of Applied Science of Living
Chinese Culture University

碩士論文

Master Thesis

苦茶油補充對敗血症大白鼠器官
損傷之效應

Effects of Camellia Seed Oil on Sepsis-induced
Organ Injury in Rats

指導教授：謝建正 博士 (Chien-Cheng Hsieh, Ph.D.)

林慧生 博士 (Hwei-Shen Lin, Ph.D.)

研究生：孟千惠 (Chien-Hui Meng)

中華民國 97 年 6 月

June, 2008

中文摘要

敗血症 (sepsis) 是一種死亡率高的臨床重症，而苦茶油是台灣及中國南方省份普遍使用的食用油。近來科學研究顯示，苦茶油富含單元不飽和脂肪酸，具有抗氧化與抗發炎的生理功能。本研究的主要目的在探討苦茶油補充對敗血症誘發的脂質過氧化及器官損傷的功効，同時也比較數種食用油脂對敗血症器官損傷的保護效果。

本實驗利用餵食針進行食用油補充，採用雄性 Sprague-Dawley 大白鼠 (275~300g) 接受生理食鹽水、玉米油、橄欖油或苦茶油補充，補充量為每天每公斤體重補充 4 毫升。餵食七天後，以盲腸結紮穿孔 (cecal ligation and puncture, CLP) 手術誘發敗血症，手術 18 小時後觀察大鼠存活率、肝腎損傷生化參數、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 及抗氧化酵素活性，包括麩胱甘肽過氧化酶 (glutathione peroxidase, GPx)、過氧化氫酶 (catalase, CAT)、超氧歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性大小。我們也測量大白鼠肺部細胞激素介白素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和 IL-10 濃度測定。結果証實，苦茶油或橄欖油補充可提高敗血症大白鼠的存活率，而 MDA 含量及肝腎損傷生化參數顯著下降。抗氧化酵素方面，接受苦茶油或橄欖油補充的大白鼠 GPx 及 SOD 活性輕微上升但不顯著，而各實驗組 CAT 活性並無差異性存在。此

外，敗血症大白鼠 IL-6 分泌量高於偽手術組大白鼠，而苦茶油、橄欖油或玉米油補充可顯著降低 IL-6 表現量。各組的 IL-1 β 及 IL-10 分泌量則無顯著差異。根據結果，苦茶油和橄欖油可提高敗血症大白鼠存活率，並降低器官損傷程度，其保護效果可能是經由抑制脂質過氧化反應及 IL-6 分泌而達成。

關鍵字：苦茶油、盲腸結紮穿刺、發炎反應、脂質過氧化、橄欖油、
敗血症

Abstract

Sepsis is a severe clinical problem with high mortality rate. Camellia seed oil is used extensively in Taiwan and China southern provinces as cooking oil. Scientific evidences show that camellia seed oil is rich in monounsaturated fatty acids, and has physiological function of anti-oxidation and anti-inflammation. The aims of this study were to investigate the effects of camellia seed oil supplementation on sepsis-induced lipid peroxidation and organ injury. The differences of protective effect on organ injury among some kinds of edible oils were also compared.

For various edible oils supplementations, male SD (Sprague-Dawley) rats (275~300g) received saline, corn oil, olive oil or camellia seed oil (4mL/kgw/day) by oral gavage. Following 7-day supplementation, sepsis was induced by cecal ligation and puncture (CLP) operation in rats. Survival rate, serum biochemical marker of liver and kidney injury, malondialdehyde (MDA) level and antioxidant enzymes activities, including catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) were determined at 18-hour post CLP-operation. We also measured the interleukin-1 β (IL-1 β)、IL-6 and IL-10

level of lung tissues of rats. The results demonstrated that the survival rate of septic rats received camellia seed oil or olive oil supplementation were improved, and the MDA levels and organ injury biochemical markers were significantly decreased. In antioxidant enzymes activities, The GPx and SOD were slight increase in septic rats received camellia seed oil or olive oil supplementation but not significant. There were no significant differences in catalase activity among all tested groups.

Furthermore, IL-6 levels of septic rats were significant higher than that of control (sham operation) rats. Camellia seed oil, olive oil or corn oil attenuate the IL-6 level of septic rats. For IL-1 β and IL-10 levels, there were no significant differences among the saline-supplemented and edible oil-supplemented rats at 18h post-CLP operation. According to the results of this study, both camellia seed oil and olive oil improved survival rates and alleviated organ injuries in septic rats. It might contribute by the inhibition of lipid peroxidation and IL-6 secretion.

Key Words : camellia seed oil , cecal ligation and puncture,

inflammation, lipid peroxidation, olive oil, sepsis

目錄

中文摘要	I
英文摘要	III
目錄	V
表目錄	IX
圖目錄	X
壹、前言	1
貳、文獻回顧	3
一、苦茶油之介紹	3
(一) 油茶之種類	3
(二) 苦茶油之組成成分	4
二、苦茶油之生理功能之相關研究	5
三、橄欖油之介紹	8
(一) 橄欖油之組成成分	8
(二) 橄欖油之生理功能之相關研究	9
四、敗血症之介紹	10
五、敗血症引發之器官損傷	11
參、材料與方法	16

一、實驗設計與架構	16
二、實驗材料	17
(一) 儀器設備	17
(二) 實驗藥品及試片	18
三、實驗方法	20
(一) 實驗動物	20
(二) 實驗分組及油脂補充方式	20
(三) 盲腸結紮穿刺誘發敗血症實驗動物模式	21
(四) 灌食前與灌食後大白鼠體重記錄	22
(五) 存活率紀錄	22
(六) 血液樣本之採集	22
(七) 血球計數	23
(八) 肝臟及腎臟功能之評估	23
(九) 血清及組織脂質過氧化物之測定	23
(十) 抗氧化酵素之測定	24
(十一) 細胞激素之測定	26
(十二) 統計分析	27
肆、結果	28
一、正常飲食外補充三種油脂大白鼠體重增加的情形	28

二、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠存活率的影響·····	29
三、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠血清生化值的影響···	30
四、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠血漿中白血球和血小板 的影響·····	32
五、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠血清及組織脂質過氧化 物含量的影響·····	33
六、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠血清及組織抗氧化酵素 活性的影響·····	35
七、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠肺臟細胞激素的 影響·····	39
伍、討論·····	40
一、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠存活率的影響·····	40
二、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠肝腎損傷的影響·····	42
三、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠血漿中白血球和血小板 的影響·····	45
四、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠血清及組織脂質過氧化 物的影響·····	47
五、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠血清及組織抗氧化酵素 活性的影響·····	50

六、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠肺臟細胞激素的	
影響.....	51
陸、結論.....	55
柒、參考文獻.....	81

表目錄

表一、食用油脂肪酸比例表.....	57
-------------------	----

圖目錄

圖一、補充三種油脂對大白鼠體重增加情形.....	58
圖二、補充三種油脂對大白鼠存活率的影響.....	59
圖三、補充三種油脂對大白鼠血清麩胺丙酮酸轉胺酶(GPT) 的 影 響.....	60
圖四、補充三種油脂對大白鼠血清總膽紅素(TBIL)的影響.....	61
圖五、補充三種油脂對大白鼠血液尿素氮(BUN)的影響.....	62
圖六、補充三種油脂對大白鼠血清肌酸酐(CRE)的影響.....	63
圖七、補充三種油脂對大白鼠血漿丙二醛(MDA)的影響.....	64
圖八、補充三種油脂對大白鼠肝臟丙二醛(MDA)的影響.....	65
圖九、補充三種油脂對大白鼠腎臟丙二醛(MDA)的影響.....	66
圖十、補充三種油脂對大白鼠血清麩胱甘肽過氧化酶(GPx) 的 影 響.....	67
圖十一、補充三種油脂對大白鼠肝臟麩胱甘肽過氧化酶(GPx) 的 影 響.....	68
圖十二、補充三種油脂對大白鼠腎臟麩胱甘肽過氧化酶(GPx) 的 影 響.....	69
圖十三、補充三種油脂對大白鼠肝臟過氧化氫酶(CAT)	

的影響.....	70
圖十四、補充三種油脂對大白鼠腎臟過氧化氫酶(CAT)	
的影響.....	71
圖十五、補充三種油脂對大白鼠血清超氧歧化酶(SOD)的影響.....	72
圖十六、補充三種油脂對大白鼠肝臟超氧歧化酶(SOD)的影響.....	73
圖十七、補充三種油脂對大白鼠腎臟超氧歧化酶(SOD)的影響.....	74
圖十八、補充三種油脂對大白鼠肺臟介白素-1 β 的影響.....	75
圖十九、補充三種油脂對大白鼠肺臟介白素-6的影響.....	76
圖二十、補充三種油脂對大白鼠肺臟介白素-10的影響.....	77
圖二十一、補充三種油脂對大白鼠白血球的影響.....	78
圖二十二、補充三種油脂對大白鼠血小板的影響.....	79
圖二十三、苦茶油補充對敗血症大白鼠器官損傷之機制圖.....	80

壹、前言

敗血症 (sepsis) 是加護病房中病患常見的死亡原因之一，主要是由創傷或感染所引起的全身性發炎反應症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。根據統計，在美國每年有超過 75 萬人以上罹患敗血症，當中約有 21 萬名病人因此而死亡，且為 2007 年台灣地區第 11 大死亡主因，年死亡率為十萬分之 5.4。研究指出，約有 60 % 的敗血症是由革蘭氏陰性菌所引起，且一旦從 SIRS 發展到肺、肝及腎等器官衰竭，進而造成多重器官功能障礙症候群 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)，最後導致個體死亡。苦茶油俗稱茶油 (*Camellia oleifera* Able. oil)，經研究發現，苦茶油的脂肪酸成分與橄欖油十分相似，由 (表一) 可知，其油酸與亞麻油酸的含量在 80% 以上，且富含高單元不飽和脂肪酸 (mono-unsaturated fatty acid, MUFA) 的苦茶油具有抗氧化及抗發炎的作用。橄欖油 (olive oil) 其脂肪酸成分以單元不飽和脂肪酸中之油酸為主，根據行政院衛生署食品衛生處台灣地區食品營養成分資料庫 (表一) 可知，其單元不飽和脂肪酸含量約為 75%，且已被證實能有效預防氧化壓力所引起的疾病，及抗發炎的作用和能有效增加抗氧化的能力；另外，橄欖油能增加經脂多醣

(lipopolysaccharide, LPS) 誘發敗血症小鼠的存活率，並能降低其體內的腫瘤壞死因子濃度。本實驗室已探討過，以 LPS 誘發內毒素血症，然後接受皮下補充苦茶油的大鼠，苦茶油能降低其死亡率及血液生化參數。此外，我們亦發現大鼠經口餵食苦茶油七天，然後以盲腸結紮穿刺 (cecal ligation and puncture, CLP) 誘發敗血症，結果顯示，苦茶油能減輕肺損傷的情形。而目前探討平時補充苦茶油是否可減少敗血症誘發器官損傷的研究並不多，因此本研究計畫探討之。

本實驗主要以苦茶油補充後，經 CLP 手術誘發敗血症，藉此探討平時補充苦茶油對敗血症大白鼠器官損傷效應，並且探討其作用機制。

貳、文獻回顧

一、苦茶油的介紹

苦茶油俗稱茶油或油茶油 (*Camellia oleifera* Able. oil)，目前主要產地為大陸和台灣。苦茶樹適合生長於中低海拔的山區，樹高約3公尺左右，葉卵狀橢圓形，有鋸齒緣，柄短有毛；芽被粗長毛。花白色，幾乎無梗，常單生或成對生於枝頂之側腋，頂芽於果後繼續生長成新枝。雄蕊鮮黃。蒴果木質化，被毛，直徑3-5公分，熟時開裂（行政院農委會林業試驗所，2000）。

苦茶油為油茶 (*Camellia oleifera* Abel.) 種籽經風乾晾曬、焙炒、蒸煮、壓榨、沉澱過濾等步驟所得之產品。台灣油茶的產量極為豐富，每年產量約7萬公頃，每年壓榨製得的苦茶油約 2,500-2,800公噸，油茶籽平均含油量以小果種的 30%多於大果種的 22%，但兩者皆高於黃豆的 17%（楊，1987；古，1994）。

（一）油茶的種類

油茶屬山茶科 (Theaceae) 之常綠小喬木，主要種植之品種為大果種油茶 (*Camellia oleifera* Abel.) 及小果種油茶 (*Camellia tenuifolia* (Hay.) Cohen Stuart) 兩種品種。大果種為台灣山地栽

種的重要經濟作物，果實較大。小果種則分佈於台灣全島闊葉林中的野生種油茶，果實較小（王等，1994）。油茶原產於中國大陸，引進台灣後多用於栽培或供庭園欣賞。

（二）苦茶油之組成成分

研究指出，小果種之收油率、酸價較大果種油茶為高，而大果種之碘價、不皂化物均高於小果種油茶，可得知小果種油茶中游離脂肪酸較多，大果種油茶中不飽和脂肪酸及生育醇（tocopherol）較小果油茶多，大果種之生育醇總含量為 45mg/100g，其中又以 α -Tocopherol 含量最高。在應用標準活性法（active oxygen method, AMO）探討茶油穩定性，並以橄欖油為對照，結果顯示大果種茶油的穩定性最好，其次為橄欖油，而小果種油茶穩定性較差（王，1990；王等，1994）。

根據文獻結果，苦茶油富含不飽和脂肪酸（unsaturated fatty acid），其中以油酸（oleic acid, C18:1）佔了大部分約為 74%，亞麻油酸（linoleic acid, C18:2）11.25%，在飽和脂肪酸（saturated fatty acid, SFA）方面主要是含棕櫚酸（palmitic acid, C16:0）佔 7.91%及硬脂酸（stearic acid, C18:0）2.06%（王，1990），其與油酸含量約佔 75%，亞麻油酸 4.5%，棕櫚

酸 12.6%及硬脂酸 3.1%的橄欖油 (Oarada *et al.*, 2007) 在脂肪酸組成上十分相似，而橄欖油已被視為有益之食用油，所以藉此探討苦茶油之生理功效。

二、苦茶油之生理功能之相關研究

中國歷代藥典對苦茶油的記載在李時珍的《本草綱目》中提到：茶籽，苦寒香毒，主治喘嗽、去疾垢；《農政全書》中有：茶油可治療痔瘡、退溼熱的紀錄；《綱目拾遺》記載：茶油可潤腸、清胃，解毒、殺菌；《農息居飲食譜》：茶油潤燥、清熱、息風和利頭目。在台灣民間則常被用來治療胃病及胃潰瘍，而在《中藥大辭典》也提到：苦茶油其性味甘、涼，具有清熱化濕、殺蟲解毒功用，治痧氣腹痛、急性蛔蟲阻塞性腸梗阻等功效、疥癬、燙火傷等功效，以上記載均顯示苦茶油具有抑制發炎的作用。

研究指出，苦茶油中有多種的抗氧化成分 (古國隆，1996)，使其具有抗氧化損傷的功能。葉等 (2001) 研究發現苦茶油能有效清除小鼠肝臟中氧化自由基，並對脂質過氧化有明顯抑制作用；呂等 (2005) 在油茶皂素的抗氧化及清除自由基能力的研究中發現，油茶皂素具有顯著的抗氧化性和對活性氧自由基具有顯著的清除作用。張等 (1995) 發現，茶油能降低活性氧對大鼠肝臟功能的損傷；此外，

苦茶油餵食可顯著降低大鼠因四氯化碳傷害造成肝臟酵素 AST (alanine aminotransferase)、ALT (aspartate aminotransferase) 與 LDH (lactate dehydrogenase) 活性上升現象，並抑制肝臟脂質過氧化物 MDA (malondialdehyde) 生成，以及提升肝臟中 GSH (glutathione) 含量，同時高劑量苦茶油組的可以顯著提升肝臟抗氧化酵素 GPx (Glutathione peroxidase)、GR (Glutathione reductase)、GST (glutathione S-transferase) 活性 ($p < 0.05$)，因此可推測苦茶油對肝臟的保護效果來自於抗氧化成分以及對自由基的清除效果 (Lee *et al.*, 2007)。

學者研究指出，單元不飽和脂肪酸可降低血清總膽固醇 (total cholesterol, TC) 和低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) (Mattson *et al.*, 1985)，進而減少心血管疾病的發生率。研究發現，苦茶油可明顯的延緩動脈粥狀硬化及脂質代謝的作用，機轉可能為苦茶油中富含單元不飽和脂肪酸，可降低血脂、提高高密度脂蛋白膽固醇/總膽固醇的比值，及增加抗氧化酶 SOD (superoxide dismutase) 和 GPx 的活性 (陳等，1996)；丁等 (2003) 發現，苦茶油可降低實驗大白鼠的三酸甘油酯及低密度脂蛋白；也有研究發現，苦茶油對梗塞性黃疸造成肝臟及心臟損傷的大白鼠具有保護作用 (Zhou *et al.*, 2000)。另外，苦茶油

的單元不飽和脂肪酸中，以油酸佔 74% 為主 (王, 1990)，研究證實，油酸能有效降低氧化作用的反應 (Lee *et al.*, 1998)，並可減少 THP-1 巨噬細胞中 ABCA1 (ATP binding cassette transporter A1) 蛋白的表現量，進而減少動脈粥狀硬化的發生 (Tang *et al.*, 2003)；也有研究發現，高油酸飲食能有效控制高血壓及高三酸甘油酯病人餐後體內 sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1) 和 sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1) 的濃度 (Pacheco *et al.*, 2008)；亦有研究指出，油酸可有效保護大白鼠經缺血-再灌注所造成的胃黏膜損傷情形 (Alzoghaibi, 2007)。在敗血症方面，趙 (2007) 研究論文指出苦茶油可降低內毒素血症大白鼠器官損傷及死亡率，吳 (2007) 研究論文也指出，補充苦茶油可有效減輕敗血症大白鼠的肺功能損傷。

苦茶籽經壓榨製油後得苦茶粕，去油之苦茶再以甲醇加以萃取，可得苦茶皂素 (saponin)，水解後可得數種皂元 (sapogenin)，其屬於三萜類 (triterpenoids) 皂元，不論是何種皂元形成的皂素都有很強的乳化能力，具有溶血作用，其抗真菌力亦極強，因此苦茶油所含之皂素，可能是其抗菌之主因 (古, 1998)。古 (1998) 學者在苦茶油的抗菌作用中發現，苦茶油對幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 具有抑制性；另有研究指出，茶油具有促進醋酸性胃潰瘍癒

合及保護酒精性胃潰瘍胃黏膜急性損傷的作用 (Chen *et al.*, 2001); 也有研究發現油茶皂素對微生物亦具有抑菌的作用 (侯等, 2006); 另外, 苦茶油皂素對缺血性心肌損傷也具有保護的功效, 而且可以降低 LDH、GSSH 及 MDA 的生成量, 提高心肌中 SOD、CAT (catalase) 和 GPx 的活性, 降低氧化壓力造成的傷害 (Chen *et al.*, 2007); 油茶皂素亦對缺氧-再復氧誘導的內皮細胞損傷及中性球黏合功能具有保護作用 (黃等, 2003)。Akihisa 等學者指出, 茶油可抑制鼻咽癌病毒的活性 (Akihisa *et al.*, 2004)。另有學者研究發現, 苦茶油能有效抑制小鼠黑色素瘤 BL6 細胞的轉移作用 (Miura *et al.*, 2007)。

三、橄欖油之介紹

(一) 橄欖油之組成成分

油橄欖屬於木犀科 (oleaceae) 的一種, 為木本油料樹種, 主要分布在地中海沿岸地區, 可利用其成熟果肉中提取的油脂, 即橄欖油, 其顏色呈透明黃綠色, 是地中海沿岸地區的傳統食用油脂 (Ortega *et al.*, 2006)。橄欖油主要由油酸約佔 75%, 亞麻油酸 4.5%, 棕櫚酸 12.6% 及硬脂酸 3.1% 所組成 (Oarada *et al.*, 2007), 另外含有酚類化合物及微量元素等 (Bendini *et al.*, 2007;

Yang *et al.*, 2007)。

(二) 橄欖油之生理功能之相關研究

地中海地區傳統飲食的主要食用油脂為橄欖油 (Fernández *et al.*, 2006)，其主要是由 MUFA 所組成 (Alonso *et al.*, 2006)。研究發現，地中海地區居民罹患心血管疾病的比例，比其他國家來的低 (Ortega *et al.*, 2006；Perez-Martinez *et al.*, 2007)，而且橄欖油能增加血中的高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 並能降低低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL)。此外，也能預防動脈粥狀硬化的發生，進而對心血管發揮保護的作用 (Lapointe *et al.*, 2006)。研究指出，橄欖油具有有效的抗氧化及抗發炎的效果 (Fitó *et al.*, 2007)；在以 LPS 誘發小鼠內毒素性休克的研究發現，餵食橄欖油組相對於菜籽油、大豆油及芝麻油組，僅橄欖油組能增加小鼠的存活率，並且能降低小鼠體內發炎介質的產生 (Leite *et al.*, 2005)。另有研究發現，橄欖油比魚油更能保護肝臟功能障礙的敗血症大鼠，並能顯著的降低其體內 TNF- α (tumor necrosis factor) 含量 (Glatzle *et al.*, 2007)。而長期食用富含橄欖油的飲食方式，能減少 NF- κ B (nuclear factor kappa-B transcription factor) 在體內血液單核細胞 (peripheral blood

mononuclear cell) 的活化 (Perez-Martinez *et al.*, 2007)。此外，學者證實富含 MUFA 的橄欖油能降低體內的脂質氧化反應，增加抗氧化活性，進而有效降低癌症的發病率 (Escrich *et al.*, 2007; Menendez *et al.*, 2007)。

四、敗血症之介紹

敗血症 (sepsis) 主要是由細菌、黴菌、寄生蟲或病毒所引起 (Oberholzer *et al.*, 2001) 的全身性發炎反應症候群，在臨床上十分常見，而且死亡率高，也是加護病房中最主要的死因之一 (van Oosten *et al.*, 2001; Bochud and Calandra *et al.*, 2003)。在美國的相關研究統計中顯示，加護病房內約有 10-50% 的病患合併有敗血症的產生 (Barichello *et al.*, 2007)，當中又有 70% 是因敗血症而死亡 (Bone *et al.*, 1997)。敗血症也是 2007 年台灣地區第 11 大死亡主因，年死亡率為萬分之 5.4 (行政院衛生署, 2007)。根據統計，在美國每年有超過 70 萬人以上罹患敗血症，當中並約有 21.5 萬名病人因此而死亡。即使給予治療，嚴重敗血症平均死亡率為 30%，在 60 歲以上老年人為 40%，但若引發敗血性休克則死亡率則高達 50% (Angus *et al.*, 2001)。

敗血症被美國胸腔醫學會/重症照護醫學會 (American College

of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine, ACCP/SCCM) 定義為因感染 (細菌、病毒、黴菌, 或寄生物) 所導致的全身性發炎反應症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。全身性發炎反應症候群的臨床判定需符合以下二項或以上的臨床症狀: (1) 體溫高於攝氏 38 度, 或低於 36 度, (2) 呼吸速率大於 20/分鐘或 $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$, (3) 心跳大於 90/分鐘, 及 (4) 白血球數大於 $12 \times 10^9 / \text{L}$ 或小於 $4 \times 10^9 / \text{L}$, 和嗜中性白血球 (neutrophil) 大於 10%。依據臨床上不同的表現症狀判斷, 將此類的發炎反應稱為敗血症, 敗血症嚴重者會因器官中血液灌流不足而造成敗血性休克 (septic shock), 若病程持續惡化, 如沒治療干預則無法維持體內環境平衡, 最後會造成多重器官功能障礙症候群 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 的發生, 甚至會導致死亡 (Tslotou *et al.*, 2005; Mausumee *et al.*, 2001; Angus *et al.*, 2001)。

五、敗血症引發之器官損傷

研究指出, 敗血症會使體內循環系統異常, 造成血液無法正常運送到體內的重要器官, 引起細胞結構與生理功能上的損壞, 導致組織中血液灌流不足, 而造成大腦、肺臟、肝臟、腎臟、呼吸及消化系統

等器官功能異常，因而表現出多重器官衰竭 (multiple organ failure, MOF) 的現象 (O' Mahony *et al.*, 2006 ; Thiemermann , 1997 ; Raquelet *et al.*, 2006 ; Babayigit *et al.*, 2005)。使其造成主要影響的物質有活性氧分子 (reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮 (nitric oxide, NO)、核轉錄因子 (nuclear factor kappa-B transcription factor, NF- κ B) 及促發炎細胞激素，如介白素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、介白素-6 (interleukin-6, IL-6)、腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α) (Grinnell *et al.*, 2001 ; Demoule *et al.*, 2006)。

其中肺是最早受到破壞的器官 (Babayigit *et al.*, 2005)，肺泡巨噬細胞 (alveolar macrophages) 是肺部很重要的免疫細胞，且為下呼吸道防禦機制的第一道防線，肺泡巨噬細胞在接觸病原體的噬菌細胞後，會擴大肺部的發炎反應，引起多種白血球趨化現象和 TNF- α 、IL-1和 IL-6等細胞激素的釋放 (Reddy *et al.*, 2001)。敗血症時，肺泡巨噬細胞在經由 NF- κ B 及 MAPK/ERK (mitogen activated protein kinase) 調控釋放的細胞激素 (cytokines) 及趨化因子 (chemokines) 是形成肺部損傷的重要因素 (Doraid *et al.*, 2002)。肺部發炎早期稱為急性肺損傷 (acute lung injury, ALI)，晚期嚴重的 ALI則稱之為急性呼吸窘迫症 (acute respiratory

distress syndrome, ARDS) (Rubenfeld *et al.*, 1999)。因發炎反應的過程中，受到活化的單核球和巨噬細胞會釋放出 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-1 和 IL-6 等促發炎細胞激素，會使血管內皮細胞 (endothelium) 活化及促使嗜中性白血球 (neutrophils) 堆積於肺臟內，並大量釋放自由基 (free radical)，造成肺部組織的損傷 (Alexander *et al.*, 2001)。

肝臟是體內重要的器官之一，而敗血症則會引起肝細胞在結構與生理功能的破壞，嚴重的影響肝臟的功能，進而造成肝損傷。研究指出，敗血症時因受到細菌、病毒或內毒素的刺激，肝臟中的庫佛氏細胞 (kupffer cell) 會釋放 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 等發炎細胞激素，其會導致肝細胞發生炎症反應，而成為肝臟損傷的主要原因 (Kurosaka *et al.*, 2001; Ring *et al.*, 2000)，並會產生肝細胞凋亡 (apoptosis)、壞死 (necrosis) 及膽汁鬱積等現象 (Reynolds *et al.*, 1995; Thorlacius *et al.*, 2006)。敗血症是引起急性肝腎衰竭的主要原因之一，因敗血症時體內自由基會增多，氧化性壓力 (oxidative stress) 上升，造成肝腎臟細胞傷害，進而引起急性肝腎臟衰竭 (Bruce, 2005)。研究指出，以內毒素誘發敗血症會使嗜中性白血球、巨噬細胞 (macrophage) 及單核球 (monocyte) 產生大量的氧化自由基，這些氧化自由基會造成肺及腎臟血管的收縮，並增

加血管的通透性，導致組織受到損傷 (Lehnert *et al.*, 2006)。

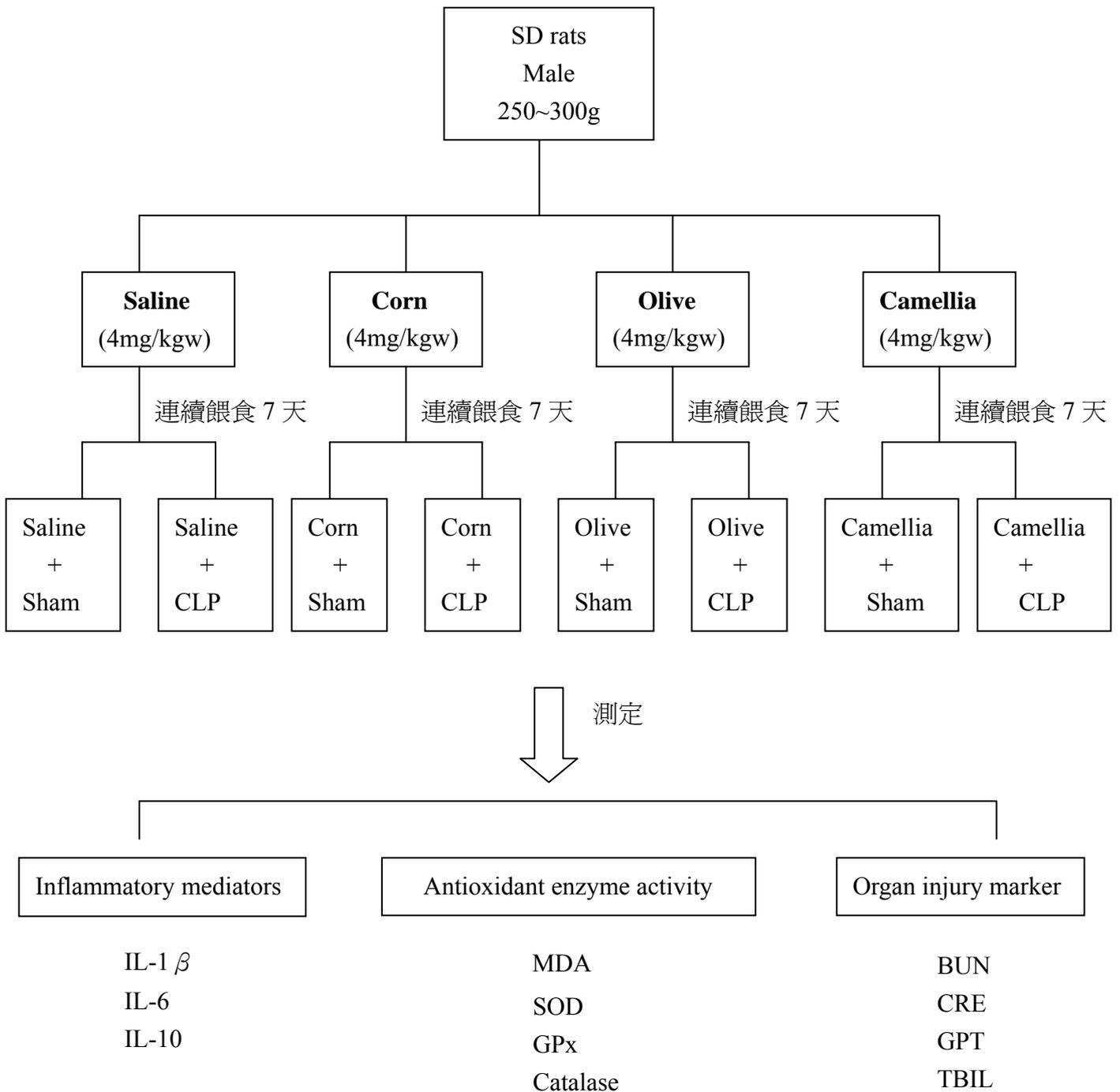
研究指出，在敗血症發展過程中，會促進體內活性氧分子 (ROS) 大量生成，以至於造成氧化性壓力 (Macdonald *et al.*, 2003) 及細胞損傷。活性氧分子包含了超氧陰離子 (superoxide radical, $O_2^{\cdot-}$)、氫氧自由基 (hydroxyl radical, $OH\cdot$)、過氧化氫 (hydrogen peroxide, H_2O_2) 和一氧化氮 (nitric oxide) 等，它們會攻擊細胞膜及脂蛋白中的多元不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA)，造成脂質過氧化作用 (lipid peroxidation, LPO) 的發生，這些自由基會再繼續進行一連串的連鎖反應而使細胞膜的功能受損 (Frankel, 1991)；脂質過氧化作用的最終產物，其中又以丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和 4-hydroxyalkenals (4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE) 當作測量脂質過氧化的指標；因此，有研究利用含有抗氧化成分的芝麻油來減少活性氧分子以及一氧化氮的生成，進而減緩敗血症大鼠之氧化性壓力，並達到保護器官損傷的作用 (Hsu *et al.*, 2004a)。

生物體內存在著內生性抗氧化酵素的防禦系統，其可幫助清除自由基，保護細胞免於氧化壓力的傷害，並保持體內活性氧分子與抗氧化物質之平衡，然而，當體內累積過多的氧化自由基，無法與內生性抗氧化酵素達成平衡時，體內便會造成氧化性壓力 (Halliwell and

Gutteridge, 1998 ; Macdonald *et al.*, 2003) ; 其中主要的抗氧化酶包括：超氧歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、麩胱甘肽過氧化酶 (glutathione peroxidase, GPx)、麩胱甘肽還原酶 (glutathione reductase, GR)、過氧化氫酶 (catalase, CAT) 和麩胱甘肽硫轉化酶 (glutathione-S-transferase, GSH)。生物體能藉由 SOD 將超氧陰離子轉變為無害的 H_2O_2 (Young and Woodside, 2001) ; 接著再利用 CAT 把 H_2O_2 轉變為水和氧，而 GPx 和 CAT 一樣能清除 H_2O_2 及抑制 LPO 的產生，以保護組織器官免於氧化性的傷害 (Miura *et al.*, 2002)。

參、材料與方法

一、實驗設計與架構



二、實驗材料

(一) 儀器設備

名稱	廠牌
直立式高速冷凍離心機 Kubota 1700	KUBOTA INSTRUMENT Co. (Tokyo, Japan)
桌上型高速離心機：Kubota 5100	KUBOTA INSTRUMENT Co. (Tokyo, Japan)
全自動生化測定儀：Fuji DRI-CHEM 3000	Fuji Photo Film Co. Ltd, (Tokyo, Japan)
分光光譜儀：Beckman, DU 64/800 Spectrophotometer	台灣貝克曼儀器公司
恆溫水浴槽：Firstek B206	FIRSTEK SCIENTIFIC (USA)
光學顯微鏡：Olympus-IX71	Olympus (Japan)
ELISA reader：MRX ICXC-2316	Dynex Technologes (USA)

(二) 實驗藥品及試片

名稱	廠牌
Corn oil	Sigma, USA
Olive oil (highly refined, low acidity)	Sigma Co., USA
苦茶油 (Camellia seed oil) (高溫焙炒油)	億動股份有限公司, 台灣
1-methyl-2-phenylindole	Sigma Co., USA
Acetonitrile	Sigma Co., USA
Methanol	Sigma Co., USA
Sodium chloride	Sigma Co., USA
Tris - Hydrogen chloride	Sigma Co., USA
Potassium dihydrogen phosphate (KH_2PO_4)	Sigma Co., USA
Sodium hydrogen phosphate (Na_2HPO_4)	Sigma Co., USA
Potassium chloride (KCl)	Sigma Co., USA
Hydrogen peroxide (H_2O_2)	Sigma Co., USA
Ethylene-diamine-tetra-acetic acid (EDTA)	Sigma Co., USA

Sodium azide (NaN ₃)	Sigma Co., USA
3, 3', 5, 5' - Tetramethylbenzidine	Sigma Co., USA
β -Nicotinamide adenine dinucleotide 2' -phosphate reduced tetrasodium salt (NADPH)	Sigma Co., USA
Glutathione reductase (GR)	Sigma Co., USA
Pentobarbital	Sigma Co., USA
HEPE	Sigma Co., USA
ALT, TBIL, BUN, CRE 生化試片	Fuji Photo Film Co. Ltd, (Tokyo, Japan)
Superoxide Disumutase assay kit	Cayman, USA
rat IL-1 β ELISA Assay Kit	RayBiotech, Inc.
rat IL-6 ELISA Assay Kit rat IL-10 ELISA Assay Kit	R&D systems Inc, DuoSet

三、實驗方法

(一) 實驗動物

實驗採用 250~300 公克之 Sprague-Dawley 雄性大白鼠，購自樂斯科生物科技股份有限公司。動物購入後，隨機分籠，飼養於恆溫控制 ($25 \pm 1^{\circ}\text{C}$) 之動物房，並以 12 小時光照週期 (光照時間：7AM 至 7PM)，提供標準大白鼠飼料 (MF-18, Oriental Yeast Co. Ltd) 食用。大白鼠購入後，先在飼養環境適應數天後，再進行實驗，飼養期間不限制飼料及水之供應。

(二) 實驗分組及油脂補充方式

先將實驗動物分成 8 組，每組 6 隻大白鼠，於正常飼料和飲水之外，以餵食針補充油脂或生理食鹽水，其分組如下，第 1 組：生理食鹽水 (0.9% NaCl 水溶液) 控制組 [saline sham group, SS]，第 2 組：生理食鹽水敗血症組 [saline CLP (sepsis) group, SC]，第 3 組：玉米油 (corn oil) 控制組 [corn sham group, CS]，第 4 組：玉米油敗血症組 [corn CLP (sepsis) group, CC]，第 5 組：橄欖油 (olive oil) 控制組 [olive sham group, OS]，第 6 組：橄欖油敗血症組 [olive CLP (sepsis) group, OC]，第 7 組：苦

茶油 (camellia seed oil) 控制組 [camellia sham group, CAS] ,
第 8 組：苦茶油敗血症組 [camellia CLP (sepsis) group, CAC] 。
大白鼠購入後秤重紀錄，餵食劑量為每公斤體重 4 mL，連續餵食 7
天，於補充油脂 7 天後，再秤重一次以便紀錄體重增加情形。之後依
組別分別進行敗血症組的盲腸結紮穿刺 (cecal ligation and
puncture, CLP) 手術及控制組的偽手術 (sham operation) 。

(三) 盲腸結紮穿刺誘發敗血症實驗動物模式

以盲腸結紮穿刺手術誘發敗血症，被認為是最接近臨床上因腹膜炎導致敗血症的動物模式，此模式是依 Wichterman 等學者於 1980 年所提出的敗血症動物實驗 (Wichterman *et al.*, 1980)，目前常被用來研究敗血症的動物模式 (Hubbard *et al.*, 2005)。

其操作方法如下，將雄性 SD 大白鼠禁食 8 小時後，以 Isoflurane 進行麻醉，麻醉後刮除腹部上之毛髮，於尿道上兩指寬的腹中線剪開約 2 公分長之傷口，取出盲腸，以 3-0 號線在盲腸 2/3 處，將盲腸結紮 (此時腸道仍保持暢通和正常功能)，接著使用 18 號針頭在結紮處前後，各做一次穿刺，並在穿孔處各擠出一米粒大小的糞便，結束後小心將盲腸放回腹腔中，再以縫合針用 3-0 號線在開口處進行肌肉與皮膚的縫合，此為敗血症組。控制組的大白鼠，同樣進行上述步驟，

但其盲腸取出後，不進行結紮和穿刺，即放回腹腔，並在開口處進行肌肉與皮膚的縫合，手術完成後，所有的大白鼠皆經皮下注射 (subcutaneous injection) 3 mL/100g body weight (Hubbard *et al.*, 2005) 生理食鹽水補充體液，再放回籠子中，提供水瓶供其自由攝取。

(四) 灌食前與灌食後大白鼠體重記錄

在餵食生理食鹽水或油脂前，記錄每隻大白鼠的體重；在分別灌食生理食鹽水或油脂七天後，再記錄每隻大白鼠之體重變化，並比較餵食前與餵食後的體重變化。

(五) 存活率紀錄

各組餵食 7 天後，並施以手術 18 小時後，比較各組大白鼠的存活情況。

(六) 血液樣本之採集

在施予控制組偽手術 (sham operation) 與敗血症組盲腸結紮穿刺 18 小時後，以腹腔注射 Pentobarbital (50mg/kg body weight) 進行麻醉，麻醉後將大白鼠固定於手術台上，從橫隔膜下方剪開，以 10

c. c. 針筒在左心室心窩處採血，大約收集 5~8 c. c. 的全血，以便進行各項待測項目之分析。

(七) 血球計數

將所採集的全血，放入內含 EDTA 試管中，利用血球自動計數儀測定。

(八) 肝臟及腎臟功能之評估

在肝臟功能的測定，是評估血清中麩胺丙酮酸轉胺酶 (glutamate pyruvate transaminase, GPT) 和總膽紅素 (total bilirubin, TBIL) 增加的濃度，來代表肝臟受到傷害的程度。腎臟功能的測定，是評估血清中血液尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 和肌酸酐 (creatinine, CRE) 增加的濃度，來代表腎臟受到傷害的程度。將採集的全血，放入內含 EDTA 試管中，3000 rpm、10分鐘離心條件下進行離心，完成離心後，取上清液進行血液生化值分析。

(九) 血清及組織脂質過氧化物之測定

在生物體內產生過多自由基時，它會攻擊細胞膜及脂蛋白中的多元不飽和脂肪酸，導致脂質過氧化 (LPO) 的發生。脂質過氧化在氧

氣持續存在的情況下會發生連鎖反應而使細胞膜的功能受損。在攻擊脂質時所產生的脂質過氧化產物，其中較常以丙二醛（MDA）作為測量脂質過氧化的代表。採集之全血加入內含 EDTA 試管中，以 3000 rpm，10 分鐘離心，取上清液，即為血清；取肝臟，加入 20 mM Tris-HCl buffer (pH 7.4) 進行均質化，在以 4°C 12000 rpm，10 分鐘進行離心，取其上清液。以 0.9% NaCl 稀釋 100 μ M MDA-Tris-HCl 調配系列濃度，以製作標準曲線，取待測物 200 μ L 加入 650 μ L R_1 溶液 (100% methanol : 10.3mM 1-methyl-2-phenylindole=1 : 3)，之後再加 150 μ L 12N HCl，放入 45°C 恆溫水浴槽 60 分鐘，取出後放在冰上 3 分鐘停止反應，再以 3000 rpm，10 分鐘離心條件進行離心，取上清液以可見光 586nm 測量其吸光值，用標準曲線以內插法算出樣品 MDA 濃度。

(十) 抗氧化酵素之測定

1. 麩胱甘肽過氧化酶 (glutathione peroxidase, GPx)

將採集的全血，放入內含抗凝劑 (3.8% sodium citrate) 的離心管中，以 4°C 1000 g 離心 10 分鐘，取其上清液。取組織，加入 50mM Tris-buffer (pH 7.6) 進行均質化，再以 4°C 12000 rpm，10 分鐘進行離心，取其上清液。樣品先稀釋 20 倍，再將 10 μ L sample、

90 μ L Tris-buffer (50mM Tris-buffer, pH 7.6) 及 875 μ L coupling mixture (2mM EDTA, 1mM NaN_3 , 1mM GSH, 0.2mM NADPH, 40 units GR) 加入塑膠比色管，等待 2 分鐘後，再加入 25 μ L H_2O_2 (1mM H_2O_2)，之後以 25°C 可見光及紫外光 340nm 條件下以分光光度計測量 2 分鐘的吸光值，正常範圍在 0.01~0.05 之間。

2. 過氧化氫酶 (catalase, CAT)

取組織，加入 50 mM phosphate buffer (pH 7.0) 進行均質化，再以 4°C 12000 rpm，10 分鐘進行離心，取其上清液。樣品先稀釋 40 倍，再將 10 μ L sample、890 μ L phosphate buffer (50mM KH_2PO_4 : 50mM $\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 2 : 3$, pH 7.0) 及 100 μ L H_2O_2 (0.2M H_2O_2) 加入比色管 (cuvette)，之後以 25°C 可見光 240nm 條件下以分光光度計測量 1 分鐘的吸光值，正常範圍在 0.01~0.03 之間。

3. 超氧歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)

將採集的全血，放入內含抗凝劑 (3.8% sodium citrate) 的離心管中，以 4°C 2000g 離心 15 分鐘，取其上清液。取組織，加入 HEPES buffer (pH 7.2) 進行均質化，再以以 4°C 12000 rpm，10 分鐘進行離心，取其上清液。再利用 superoxide dismutase assay kit 進

行分析。

(十一) 細胞激素之測定

取肺臟進行均質化，再以 4°C 12000 rpm，10 分鐘進行離心，取其上清液。

1. 介白素-1 β (interleukin, IL-1 β)

以酵素聯結免疫吸附分析法 (enzyme linked immunoabsorbent assay, ELISA) 測定，在 96孔盤以 coating rat IL-1 β 單株抗體之kit中，於各槽加入待測樣本上清液/標準溶液 100 μ L，封上膠膜後在室溫下靜置兩小時，去除液體，並且每孔以 400 μ L 的 wash buffer清洗 3次，加入 100 μ L 鍵結的二級抗體 (detection antibody)，封上膠膜後在室溫下靜置兩小時，每孔以 400 μ L 的 wash buffer清洗 3次，然後加入 Avidin peroxidase 100 μ L，在室溫下避光靜置 30分鐘，以 400 μ L 的 wash buffer清洗 3次，加入 100 μ L TMB (3, 3', 5, 5' - Tetramethylbenzidine)，在室溫下避光靜置 20分鐘，以 ELISA reader 測 405 nm的吸光值。

2. 介白素-6 (interleukin, IL-6)、

介白素-10 (interleukin, IL-10)

在 96孔盤各槽加入待測樣本上清液/標準溶液 100 μ L，封上膠膜後在室溫下靜置兩小時，去除液體，並且每孔以 400 μ L 的 wash buffer清洗 3次，加入 100 μ L 連結的二級抗體 (detection antibody)，封上膠膜後在室溫下靜置兩小時，每孔以 400 μ L 的 wash buffer清洗 3次，然後加入 HRP 100 μ L，在室溫下避光靜置 30 分鐘，以 400 μ L 的 wash buffer清洗 3次，加入 100 μ L TMB (3, 3', 5, 5' - Tetramethylbenzidine)，在室溫下避光靜置 20分鐘，每孔加入 50 μ L stop solution，混合均勻後以 ELISA reader 測 450 nm的吸光值。

(十二) 統計分析

本研究實驗的數據以平均值 \pm 標準差 (mean \pm standard error of the mean) 表示，先以單因子變異數分析法 (one-way ANOVA) 分析各組間是否有差異性，而兩組之間的差異性再以 Tukey's studentized range test進行檢定，所有數據均以 SAS 9.0統計軟體進行統計，當 $p < 0.05$ 時，即視為在統計上有顯著的差異。

肆、結果

一、正常飲食外補充三種油脂大白鼠體重增加的情形

大白鼠於正常飲食之外分別補充生理食鹽水 (saline)、玉米油 (corn oil)、橄欖油 (olive oil) 或苦茶油 (camellia oil)，補充量為每天給予 4mL/kg B. W. 體重，連續 7 天後，觀察其體重變化情形。結果顯示補充三種不同油脂與生理食鹽水的大白鼠體重增加的情形，並無顯著差異 (圖一)。

二、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠存活率的影響

為瞭解三種油脂對敗血症大鼠存活率的影響，本實驗在盲腸結紮手術後18小時，記錄各組的存活率。實驗結果顯示，在生理食鹽水(SS)、玉米油(CS)、橄欖油(OS)、苦茶油(CAS)的控制組(sham)方面，大鼠的存活率100%；而在敗血症組(sepsis)方面，大鼠餵食生理食鹽水七天並經CLP誘導敗血症後，存活率明顯降低，其存活率為54.5% (共22隻，存活12隻)；然而餵食油脂後其存活率則明顯提高，其中又以橄欖油敗血症組(OC)的87.5% (共8隻，存活7隻)略高於苦茶油敗血症組(CAC)的80% (共10隻，存活8隻)及玉米油敗血症組(CC)的80% (共10隻，存活8隻)(圖二)。

三、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠血清生化值的影響

(一) 肝功能損傷情形

實驗結果顯示，補充三種不同油脂與生理食鹽水 7 天後的控制組 (sham) 大白鼠，血清 GPT 含量彼此間無顯著差異。而敗血症組大白鼠接受 CLP 18 小時後的 SC 組在血清 GPT 則明顯高於 CC 組、OC 組、CAC 組及控制組。而 CAC 組大白鼠血清 GPT 與 CC 組、OC 組及控制組間無顯著差異 (圖三)。

在血清 TBIL 含量方面，SC 組和 CC 組大白鼠的血清 TBIL 值，顯著高於控制組和 OC 組；而 CAC 組、OC 組及控制組三組間無顯著差異 (圖四)，顯示大白鼠平時補充玉米油、橄欖油或苦茶油均能有效改善敗血症大白鼠肝臟損傷情形，其效果為苦茶油、橄欖油效果一樣好，而前述兩者優於玉米油，而玉米油又比補充生理食鹽水好。

(二) 腎臟功能損傷情形

結果顯示，補充三種不同油脂與生理食鹽水 7 天後的控制組大白鼠，血清 BUN 含量彼此間無顯著差異。而敗血症組大白鼠接受 CLP 18 小時後，在 SC 組和 CC 組的血清 BUN 含量顯著高於控制組、OC 組及 CAC 組；其中 CAC 組和 OC 組的 BUN 值，顯著低於 SC 組及 CC 組一半

的濃度，雖然略高於控制組，但與控制組無差異（圖五）。

在血清 CRE 含量方面，控制組大白鼠在接受 CLP 偽手術 18 小時後，SS 組、CS 組、OS 組和 CAS 組，在血清 CRE 含量彼此間無顯著差異。而敗血症組大白鼠在接受 CLP 18 小時後，SC 組在血清 CRE 含量則顯著高於 CC 組、OC 組、CAC 組及控制組；而 CAC 組大白鼠血清 CRE 與 CC 組、OC 組及控制組間則無差異（圖六），顯示平時補充三種油脂均能有效降低腎臟損傷情形，其中橄欖油與苦茶油效果相近，兩者皆優於玉米油，而補充生理食鹽水則無改善腎臟損傷的效果。

四、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠白血球和血小板的影響

結果顯示，補充三種不同油脂與生理食鹽水 7 天後的控制組大白鼠，在白血球的數量上沒有差異，而 SC 組在白血球的數量方面則顯著的上升（圖二十一）。在血小板方面，補充三種不同油脂與生理食鹽水 7 天後的敗血症大白鼠，血小板數量皆有下降，但彼此間無統計上顯著的差異（圖二十二）。

五、 正常飲食外補充三種油脂對大白鼠血清及組織脂質過氧化物含量的影響

(一) 血清丙二醛濃度

實驗結果顯示，補充三種不同油脂與生理食鹽水 7 天後的控制組大白鼠，血清 MDA 均顯著低於 SC 組和 CC 組；而敗血症組大白鼠在接受 CLP 18 小時後，OC 組和 CAC 組血清 MDA 濃度明顯低於 SC 組和 CC 組（圖七）。

(二) 肝臟丙二醛濃度

肝臟丙二醛濃度（圖八）顯示，敗血症組大白鼠在接受 CLP 18 小時後，CAC 組和 OC 組肝臟中 MDA 濃度明顯低於 SC 組和 CC 組，且 CAC 組和 OC 組相對於 SC 組具有顯著的差異；而 SC 組和 CC 組，兩組間則無差異，由此可知，苦茶油或橄欖油補充可顯著降低敗血症大白鼠體內脂質過氧化反應，而玉米油補充則無法明顯降低肝臟脂質過氧化反應。

(三) 腎臟丙二醛濃度

結果顯示，補充三種不同油脂 7 天後的敗血症大白鼠，腎臟 MDA 濃度均明顯低於 SC 組，其中又以 OC 組為最佳，MDA 濃度下降約為 SC 組的 50%；而補充三種不同油脂與生理食鹽水 7 天後的控制組大白鼠，腎臟 MDA 則均無顯著的差異（圖九）。

結果顯示，苦茶油或橄欖油的補充，可有效的減輕敗血症大白鼠體內所造成脂質過氧化物生成的反應。

六、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠血清及組織抗氧化酵素活性的影響

(一) 血清抗氧化酵素活性

1. 麩胱甘肽過氧化酶

在血清 GPx 活性方面，補充生理食鹽水與三種不同油脂 7 天後的控制組大白鼠，體內 GPx 的活性皆明顯高於敗血症組，而各組的敗血症大白鼠，在 GPx 活性上均有下降的趨勢，但其中又以 CAC 組的 GPx 活性略高於 SC 組、CC 組和 OC 組（圖十）。

2. 超氧歧化酶

實驗結果顯示，補充三種不同油脂與生理食鹽水 7 天後的敗血症組大白鼠，血清 SOD 均顯著低於 SS 組，均約下降了 30%；而補充三種不同油脂與生理食鹽水 7 天後的控制組大白鼠，在血清 SOD 則無顯著的差異（圖十五）。

(二) 組織中抗氧化酵素活性

1. 麩胱甘肽過氧化酶

(1) 肝臟麩胱甘肽過氧化酶活性

結果如（圖十一）所示，SC 組和 CC 組大白鼠的血清 GPx 相對於控制組皆有下降的趨勢，其中 SC 組更顯著的低於 SS 組；而補充苦茶油和橄欖油敗血症組的肝臟 GPx 活性均上升，皆高於 SC 組和 CC 組，CAC 組和 OC 組升高約為 SC 組的 60 %，但在統計上無顯著差異。

(2) 腎臟麩胱甘肽過氧化酶

實驗結果顯示，敗血症組大白鼠在接受 CLP 18 小時後，GPx 活性相較於控制組均有下降，其中 SC 組腎臟 GPx 的活性顯著低於 SS 組，有統計上的差異；補充三種不同油脂 7 天後的敗血症大白鼠，在接受 CLP 18 小時偽受術後，在腎臟 GPx 活性上有微幅的上升，但無統計上顯著的差異（圖十二）。

2. 過氧化氫酶

(1) 肝臟

實驗結果顯示，補充三種不同油脂與生理食鹽水 7 天後的敗血症組大白鼠，肝臟 CAT 均有下降，其中 SC 組的 CAT 活性顯著低於 SS

組；另外，補充三種不同油脂的敗血症組大白鼠，皆有提升肝臟中 CAT 活性，其中又以 OC 組最高，相較於 SC 組約提升了 60%，但在統計上無顯著差異（圖十三）。

(2) 腎臟

由實驗結果可知，補充三種不同油脂與生理食鹽水 7 天後的敗血症組大白鼠，腎臟 CAT 活性皆低於控制組大白鼠，其中 SC 組的 CAT 活性顯著低於 SS 組，在統計上有顯著的差異（圖十四）。

3. 超氧歧化酶

(1) 肝臟

結果顯示，補充三種不同油脂 7 天後的控制組大白鼠，肝臟中 SOD 活性皆低於 SS 組和敗血症組的大白鼠；在敗血症組方面，大白鼠在接受 CLP 18 小時後，CAC 組肝臟中 SOD 活性高於 OC 組、CC 組和 SC 組，但無統計上顯著的差異（圖十六）。

(2) 腎臟

實驗結果顯示，補充三種不同油脂與生理食鹽水的控制組大白鼠，腎臟中 SOD 活性皆高於敗血症組；其中補充苦茶油或橄欖油的

控制組大白鼠，腎臟中 SOD 活性顯著高於 SC 組，相較於 SC 組約提高了 40%；而敗血症組大白鼠在接受 CLP 18 小時後，CAC 組腎臟中 SOD 活性，高於 SC 組、CC 組和 OC 組，相較於 SC 組約提升了 110%，但在統計上無差異（圖十七）。

七、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠肺臟細胞激素的影響

1. IL-1 β

結果顯示，補充三種不同油脂與生理食鹽水 7 天後的控制組大白鼠，肺臟中 IL-1 β 濃度明顯低於 SC 組；補充三種不同油脂與生理食鹽水 7 天後的敗血症大白鼠，肺臟中 IL-1 β 濃度明顯高於 SS 組，其中又以 CAC 組略低於 OC 組、CC 組和 SC 組，但無統計上差異（圖十八）。

2. IL-6

實驗結果顯示，補充三種不同油脂 7 天後的敗血症和控制組大白鼠，肺臟中 IL-6 濃度明顯低於 SC 組，且具有統計上顯著的差異，其中又以 OC 組為最佳，相較於 SC 組約下降了 40%，CAC 組下降了約 30%，CC 組則是約 20%（圖十九）。

3. IL-10

由結果顯示，補充三種不同油脂 7 天後的敗血症大白鼠，肺臟中 IL-10 濃度皆略高於其控制組，有上升的趨勢，其中以 CAC 組為最高，相較於 SC 組約升高了 40%，但無統計上顯著的差異（圖二十）。

伍、討論

一、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠存活率的影響

觀察大白鼠經過盲腸結紮穿刺手術及偽手術後，在動物外觀上的判別，偽手術後的大白鼠，活動良好、飲水情況正常，並無發現任何身體不適的症狀；而經 CLP 手術 18 小時後的大鼠其活動力降低，幾乎不飲水、眼角和鼻子有出血的情況、身體毛髮豎立、呼吸費力且有雜聲。在實驗動物犧牲後可觀察到，腹腔內有腹水的情形，盲腸壞死、腫脹且顏色改變，與之前實驗情形相符（楊，2004）。由此可知，偽手術的大白鼠其生理外觀並不會受到手術的影響；而 CLP 的大白鼠很明顯可由外觀辨識出其因手術後所造成的不適。

實驗後發現，接受 CLP 手術 18 小時後的生理食鹽水組大白鼠死亡率最高，而補充油脂的玉米油敗血症組、橄欖油敗血症組及苦茶油敗血症組，存活率均有上升，其中以橄欖油敗血症組的 87.5% 略優於苦茶油敗血症組的 80% 和玉米油敗血症組的 80%，其原因可能為敗血症發展過程中，體內的活性氧化物會大量形成，以致於形成氧化性壓力 (Macdonald *et al.*, 2003) 及細胞損傷，進而造成脂質過氧化作用。苦茶油和橄欖油是富含 MUFA 的油脂，其能

降低體內的脂質過氧化反應 (Escrich *et al.*, 2007)，增加抗氧化酵素的活性，而玉米油則是含較多的 PUFA，也具有降低血液中總膽固醇和 LDL (Mattson and Grundy, 1985) 的能力，本實驗結果顯示，苦茶油或橄欖油的補充能降低敗血症個體脂質過氧化現象，並減輕器官損傷。

二、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠肝腎損傷的影響

敗血症個體由於細菌大量增殖及發炎介質大量產生，因此常造成肝、腎等器官的受損，進而產生多重器官功能障礙 (Mausumee *et al.*, 2001; Angus *et al.*, 2001)。本實驗測量血清中 GPT 和 TBIL 的濃度，評估補充三種油脂對 CLP 誘發大白鼠肝臟損傷情況的指標；測量 BUN 和 CRE 的濃度，評估補充三種油脂對 CLP 誘發大白鼠腎臟損傷情況的指標。

有研究顯示，經 CLP 手術誘發敗血症的大鼠在 12~18 小時後，其血清中 GPT 和 TBIL 均會顯著上升 (Holman *et al.*, 1988; Hsu *et al.*, 2004a; 楊, 2004; 柯, 2007)，我們的結果顯示 CLP 手術 18 小時後，生理食鹽水敗血症組的 GPT 顯著增加，意即 CLP 手術造成大鼠肝臟細胞受損，肝臟酵素進入血液，而補充三種油脂的敗血症大鼠其血清中 GPT 均顯著低於生理食鹽水敗血症組；而補充苦茶油和橄欖油的敗血症大鼠，TBIL 均顯著低於生理食鹽水敗血症組，且沒有顯著升高。已有前人研究指出，富含油酸的橄欖油能降低 LDL 的氧化，進而減緩肝臟細胞的損傷，並能增加其抗氧化能力 (Nagaraju *et al.*, 2008)，另外，Lee 等人 (2007) 的研究顯示，苦茶油可經由抗氧化途徑降低四氯化碳造成的肝臟損傷，與本實驗

結果類似。因此顯示，補充苦茶油和橄欖油可改善感染過程中肝臟損傷的程度。

敗血症時常伴隨著急性腎衰竭的產生 (Liano *et al.*, 1998 ; Jao *et al.*, 2005 ; Bruce, 2005)，實驗證實，以 CASP (colon ascendens stent peritonitis) 手術誘發敗血症 18 小時後，血清中 CRE 和 BUN 均上升，且導致急性腎衰竭 (Maier *et al.*, 2000 ; Cunningham *et al.*, 2002)，Morise 等學者研究指出，注射 LPS 後的大白鼠，其血液中的 CRE 和 BUN 數值會增加，且尿量和尿中鈉濃度則會降低 (Morise, 1994)。我們的實驗結果也呈現一致的結果，CLP 手術 18 小時後，生理食鹽水敗血症組的 BUN 和 CRE 均顯著增加，苦茶油和橄欖油補充可明顯降低 BUN 及 CRE 數值，顯示上述兩種油脂補充可降低敗血症所造成的腎臟損傷。但在 CRE 的部份，則顯著低於生理食鹽水敗血症組，此一結果與本實驗室及其他實驗室結果類似 (楊，2004；柯，2007)。

研究証實，不飽和脂肪酸補充可調控免疫反應，進而達到抑制發炎反應的發生。有學者研究指出，經由靜脈補充富含多元不飽和脂肪酸的魚油乳化物，可增加敗血症大白鼠體內淋巴球的免疫功能，並提高實驗動物存活率 (Lanza-Jacoby *et al.*, 2001)，且可以降低大白鼠體內的發炎反應。另外，以靜脈營養方式補充魚油或紅花

籽油乳化劑後的大白鼠，以 CLP 手術誘發敗血症，結果顯示，補充紅花籽油的大白鼠其肝臟脂質和膽固醇含量均上升，而補充魚油組大白鼠手術前後結果並無明顯差異 (Chao *et al.*, 2000)，因此可知，富含不飽和脂肪酸的魚油能降低敗血症的發炎反應，並能減少敗血症個體肝臟損傷及脂肪堆積現象。在高三酸甘油酯血症的研究發現，病人食用高比例的單元不飽和脂肪酸飲食，其體內的組織因子 (tissue factor, TF) 表現量亦會有較低的趨勢 (Tremoli *et al.*, 1994)。研究指出，在以 1,2-dimethylhydrazine (DMH) 誘發大白鼠產生結腸腫瘤的實驗中，結果顯示 ω -3 PUFA 的魚油組相較於 ω -6 PUFA 玉米油組，魚油組可有效的抑制腫瘤的生成 (Nelson *et al.*, 1988)，由此可知， ω -6 PUFA 比 ω -3 PUFA 易引發腫瘤的發生。而富含單元不飽和脂肪酸的橄欖油，有降低發炎反應的效果 (Fitó *et al.*, 2007)，而且橄欖油較魚油更能顯著的降低敗血症大鼠體內 TNF- α 的含量，並降低 LPS 對肺臟的損傷 (Glatzle *et al.*, 2007)，達到對器官保護的功效。由上述結果可知，平日補充富含單元不飽和脂肪酸的橄欖油或苦茶油，的確可有效改善敗血症導致的器官損傷與功能異常，玉米油雖有輕微的保護作用，但效果較不明顯。

三、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠白血球和血小板的影響

敗血症的病程中，白血球在體內對抗病原菌的功能上佔有重要的功能。在敗血症時白血球的數目會有過多或過少的改變，主要是為了減緩病原菌的致病力及防止病原菌產生內毒素，因當細菌在進入血液循環後，會產生大量毒素，且會誘發巨噬細胞及嗜中性白血球大量的活化 (Parrillo *et al.*, 1990)，而造成器官組織的傷害。本實驗結果顯示，生理食鹽水敗血症組的白血球顯著的上升，與生理食鹽水控制組有顯著的差異。另外，在苦茶油敗血症組則是顯著的下降，但其白血球數量仍在正常範圍內 (Mary *et al.*, 2006)，研究指出，在嚴重敗血症時期，敗血症會破壞血小板的活化，造成血小板的凝血反應異常和纖維蛋白溶解失調，而引起瀰漫性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 反應。本實驗的結果顯示，補充三種不同油脂與生理食鹽水的敗血症大白鼠，血漿中的血小板數量皆有明顯的下降，但無統計上的差異，所以，補充三種油脂無法改善敗血症過程中血小板損耗情形。細菌感染會引起血小板數量下降，有研究指出，在以 LPS 誘發敗血症後，血小板數量會隨著時間的增加而減少 (Elg *et al.*, 2006)。另外，在 Kelton 等學者的研究中也指出，菌血症患者約

63%有血小板下降的現象 (Chen *et al.*, 1994) , 均與本實驗結果相類似。綜合上述結果, 苦茶油或橄欖油補充雖可改善敗血症器官損傷, 但無法改善血小板偏低現象, 因此苦茶油及橄欖油是透過其他途徑降低器官損傷的嚴重程度, 並進而提高存活率。

四、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠血清及組織脂質過氧化物的影響

我們的實驗以 CLP 誘發敗血症的大鼠，其體內的活性氧分子大量生成，造成氧化性壓力 (Macdonald *et al.*, 2003)，這些自由基會使細胞膜的功能受損，造成脂質過氧化作用，並使脂質過氧化物指標 MDA 濃度增加。研究顯示，發生全身性發炎反應及併發多重器官衰竭的個體，其體內的脂質過氧化反應會明顯增強，且在經 CLP 誘發敗血症的動物研究中發現，其組織和血液中的脂質過氧化物含量和體內自由基產生是呈現正相關 (Hsu *et al.*, 2004a; Liaudet *et al.*, 2004; Hsu *et al.*, 2008)。

本實驗在 CLP手術18小時後，由結果可知，補充苦茶油或橄欖油的敗血症組大白鼠，血清或器官組織的 MDA濃度均顯著比生理食鹽水敗血症組低，顯示苦茶油或橄欖油的補充，可減輕敗血症大白鼠體內所造成脂質過氧化物生成反應，顯示上述油脂可能經由降低敗血症過氧化反應，而減輕器官的進一步傷害。根據文獻可知，以氣相層析法 (gas chromatography, GC) 測定苦茶油的脂肪酸組成，可以發現苦茶油含有約 89 %的不飽和脂肪酸，其中以油酸佔了大部分約為 79 %，橄欖油的油酸佔約 80%，可知其脂肪酸組成

份非常相近 (徐, 1990), 研究證實, 油酸能有效降低氧化作用的反應 (Lee *et al.*, 1998), 並能有效減少動脈粥狀硬化的發生率 (Tang *et al.*, 2003); 且富含 MUFA 的苦茶油及橄欖油能降低體內的脂質氧化反應, 並能增加其抗氧化活性, 進而降低器官的損傷 (陳等, 1996; Hanf *et al.*, 2005; Escrich *et al.*, 2007; Menendez *et al.*, 2007), 而苦茶油中還有多種的抗氧化成分, 例如酚類化合物和苦茶油皂素等 (古國隆, 1996), 使其具有抗氧化損傷的功能, 且能有效清除小鼠肝臟中氧化自由基, 並對脂質過氧化有明顯抑制作用 (葉等, 2001)。另外, 苦茶油含有豐富的單元不飽和脂肪酸—油酸 (C18:1), 且具有抗氧化能力, 有研究顯示苦茶油可明顯的延緩動脈粥狀硬化及脂質代謝的作用 (陳等, 1996)。本實驗亦發現, 苦茶油能有效的降低 CLP 手術所造成的脂質過氧化程度。

有研究指出, 多攝取 PUFA 為主的油脂能調節生理機能, 包括降低血脂, 進而減少罹患心血管疾病的機率, 且能改善免疫反應及抑制癌細胞生長 (Jump, 2002), 且學者指出 PUFA 中的 ω -3, 其降血脂效果更優於 ω -6, 且如要達到相同的降血脂效果, 亞麻油 (ω -6) 的用量必須是魚油 (ω -3) 的兩倍 (Clarke and Jump, 1994), 所以 ω -3 脂肪酸與 ω -6 脂肪酸雖然都屬於 PUFA, 但其功

效有所差異。不飽和脂肪酸可透過調控免疫反應，來抑制促發炎反應和血栓的形成 (Maki and Newberne, 1992)，根據研究指出，魚油含有豐富的多元不飽和脂肪酸 ω -3，其具有降低血脂及抑制血小板凝集的功能，並可以降低體內血栓形成，進而減少罹患動脈粥樣硬化發生 (Dyerberg *et al.*, 1978)。玉米油是富含 ω -6 的 PUFA，研究指出，體內含有太多 ω -6 的多元不飽和脂肪酸，可能會增加氧化性壓力 (Lapointe *et al.*, 2006)。本實驗發現，大鼠敗血症過程有較多脂質過氧化物產生，顯示自由基則會攻擊細胞膜及脂蛋白，造成較嚴重脂質過氧化現象，而苦茶油或橄欖油補充可降低 CLP 手術造成的脂質過氧化現象，而玉米油補充組反而有較多 MDA 產生，可能由於玉米油的多元不飽和脂肪酸含量較多，本研究室同儕以前也有發現類似的結果 (柯，2007)。

五、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠血清及組織抗氧化酵素活性的影響

研究發現，以 LPS 或 CLP 誘發大鼠敗血症，會造成動物體內的 SOD、CAT 及 GPx 等抗氧化酵素活性降低 (Hsu and Liu, 2004; 王, 2006; 胡 2007) 且無法正常運作，並會使體內 nitrite、superoxide anion 和 hydroxyl radical 等活性氧化物濃度增加 (Hsu *et al.*, 2004a)，因此造成器官損傷。本實驗在 CLP 手術 18 小時後，敗血症組的血清和腎臟 SOD 活性均低於控制組，在組織 SOD 活性方面，補充油脂的敗血症大白鼠均有上升的現象，其中以苦茶油組較為明顯。此外，補充苦茶油或橄欖油的敗血症大白鼠在手術後，肝臟的 GPx 活性有上升的情形，而補充油脂的敗血症組之腎臟 GPx 也有上升的趨勢。而在 CAT 上，各組無顯著差異。由結果可知，補充苦茶油或橄欖油可微幅提高敗血症大白鼠體內的抗氧化酵素活性，但未達顯著差異標準，因此本實驗發現，補充苦茶油或橄欖油雖可降低器官損傷，減少死亡率且可降低脂質過氧化反應，但可能是透過抗氧化機制達成保護大白鼠的作用。

六、正常飲食外補充三種油脂對大白鼠肺臟細胞激素的影響

細胞激素 (cytokine) 是免疫反應進行時細胞受到刺激釋放出來的，主要功能是用來調節免疫及發炎反應。研究指出，經 CLP 誘發敗血症後，動物體內遭受細菌的入侵，刺激並活化 NF- κ B，使得促發炎細胞激素 (proinflammatory cytokines) TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 會大量產生，而造成組織的傷害及器官的損傷 (Neto *et al.*, 2006; Demoule *et al.*, 2006)。TNF- α 是發炎過程中最早釋放出來的細胞激素，也是發炎反應的重要指標 (Glatzle *et al.*, 2007)，其會誘發嗜中性球及巨噬細胞產生活性氧分子、催化血小板產生凝集作用，且會導致細胞凋亡 (Liu *et al.*, 2002)，另外，TNF- α 會刺激巨噬細胞和內皮細胞產生 IL-1 β ；IL-1 β 主要由多核白血球、巨噬細胞及內皮細胞所分泌，其可增加多核白血球及巨噬細胞的吞噬作用，以及刺激 T 細胞及 B 細胞的活化，且其能刺激 IL-6 和 IL-8 等細胞激素的產生。IL-6 會因受到 TNF- α 及 IL-1 β 的刺激而產生，被刺激的 IL-6 則會誘導體內急性蛋白質的生合成，且研究指出，經 LPS 誘發敗血症後，會導致 TNF- α 和 IL-6 濃度明顯上升，且會增加其死亡率 (Leite *et al.*, 2005)。本實驗結果顯示，接受 CLP 手術誘發敗血症的大鼠，其 IL-1 β 和 IL-6 的濃度

都有顯著的增加，與吳(2007)研究結果相同，顯示在 CLP 手術後，引發了大白鼠體內的發炎反應；而補充苦茶油、橄欖油或玉米油的敗血症大白鼠體內的 IL-1 β 濃度有下降的趨勢，但未達顯著標準。而補充三種油脂的敗血症大白鼠 IL-6 濃度也是顯著低於生理食鹽水敗血症組，其中又以橄欖油敗血症組最為顯著，約下降了 40%。在 Hsu 等學者(2005)的研究指出，以 LPS 誘發大鼠敗血症後補充芝麻油，結果顯示，芝麻油能有效的降低大量分泌的 TNF- α 和 IL-1 β 。另外有研究指出，連續餵食小鼠 6 週菜籽油、芝麻油、大豆油和橄欖油，並以 LPS 誘發敗血症，結果顯示，富含 MUFA 的橄欖油能降低 MCP-1、TNF- α 和 IL-6 的濃度 (Leite *et al.*, 2005)，其中對 IL-6 的效應與本實驗結果相似。有研究指出，富含單元不飽和脂肪酸的橄欖油，能降低發炎反應的影響 (Fitó *et al.*, 2007)，而且橄欖油比魚油更能顯著的降低大鼠體內 TNF- α 的含量，並降低 LPS 對肺臟的損傷 (Glatzle *et al.*, 2007)；同樣富含 MUFA 的苦茶油經研究指出，苦茶油能提高大鼠體內的抗氧化活性，並具有降低活性氧化物的能力 (張等, 1995)，而吳(2007)的研究也指出，苦茶油可有效降低因 CLP 手術後 6 小時所誘發的 IL-1 β 和 IL-6 濃度的上升。

體內的免疫反應分為兩大類：體液性免疫 (humoral

immunity)，以 B 細胞為主，與體內抗體的產生有關；細胞性免疫 (cell-mediated immunity)，以 T 細胞為主，其中 T 輔助細胞 (T helper cell, Th cell) 可分為：Th1 及 Th2 兩類。Th1 細胞分泌的細胞激素有 IL-2、IFN- γ 等，這些細胞激素會促使巨噬細胞活化而引起發炎反應；Th2 細胞則會分泌 IL-4、IL-5 和 IL-10 等，這些細胞激素可幫助 B 細胞的生長、分化產生抗體，而促進體液性免疫 (Mossman *et al.*, 1986)。本實驗結果顯示，補充三種油脂的敗血症大白鼠其 IL-10 的濃度，相較於控制組大白鼠，均有上升的趨勢，其中又以苦茶油敗血症組和橄欖油敗血症組上升的幅度最為明顯，上升幅度分別約為 40% 及 30%，但無統計上的差異。已有研究指出，連續餵食 3 週芝麻油飲食後誘發小鼠敗血症，芝麻油會增加敗血症或內毒素血症動物的 IL-10 濃度 (Chavali *et al.*, 2001)，並能提高動物的存活率，本實驗與此研究結果相類似，在補充苦茶油和橄欖油後並誘發敗血症的大鼠，其 IL-10 濃度有上升的趨勢。IL-10 會因 LPS 的誘導而產生，因 LPS 刺激 TNF- α 的增加，TNF- α 則會刺激 IL-10 的生成 (Oberholzer *et al.*, 2002)，又因 Th1 和 Th2 細胞會互相拮抗，故 IL-10 可抑制 Th1 細胞所製造的細胞激素，所以 IL-10 具有抗發炎作用。另外，IL-10 也會抑制巨噬細胞的活化，進而減少其釋放出 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等促發炎細

胞激素 (Leon *et al.*, 2002)。IL-10 具有抑制 IL-1 β 濃度的作用，本實驗結果雖不明顯但仍可看出，苦茶油或橄欖油的補充可增加敗血症大鼠體內的 IL-10，並且可微幅降低 IL-1 β 的濃度，同時可顯著降低 IL-6 的分泌，根據前述結果可推論苦茶油降低 CLP 手術造成的器官損傷及死亡現象，可能是經由改變細胞激素分泌情形，進而降低體內發炎反應。而橄欖油亦具有類似的效應，可改變細胞激素的分泌。此外，苦茶油或橄欖油均可降低敗血症大白鼠體內脂質過氧化現象，進而減輕器官損傷。

陸、結論

- 一、補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油或苦茶油連續 7 天後，大白鼠體重增加並無顯著差異。
- 二、玉米油、橄欖油或苦茶油三種油脂的補充均能增加 CLP 手術誘導敗血症大白鼠的存活率，其效果以橄欖油略優於苦茶油及玉米油。
- 三、平時補充苦茶油或橄欖油均能有效改善敗血症大白鼠肝臟及腎臟損傷情形，及降低大鼠 GPT、TBIL、BUN、CRE 等生化值，並減低 CLP 對器官的損傷。其效果為苦茶油和橄欖油相近，兩者皆優於玉米油。
- 四、補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油或苦茶油，在控制組大白鼠血漿白血球的數量上沒有差異，而生理食鹽水敗血症組在白血球的數量則顯著的上升，且與生理食鹽水控制組有顯著的差異。而補充三種不同油脂與生理食鹽水 7 天後的敗血症大白鼠，血小板數量皆有下降，但無統計上顯著的差異
- 五、平時補充苦茶油或橄欖油均能有效改善敗血症大白鼠肝臟及腎臟脂質過氧化物生成的反應。
- 六、平時補充苦茶油能微幅提升敗血症大白鼠其體內組織之 SOD 及

GPx 活性但不顯著，而各實驗組 CAT 活性並無差異性存在。

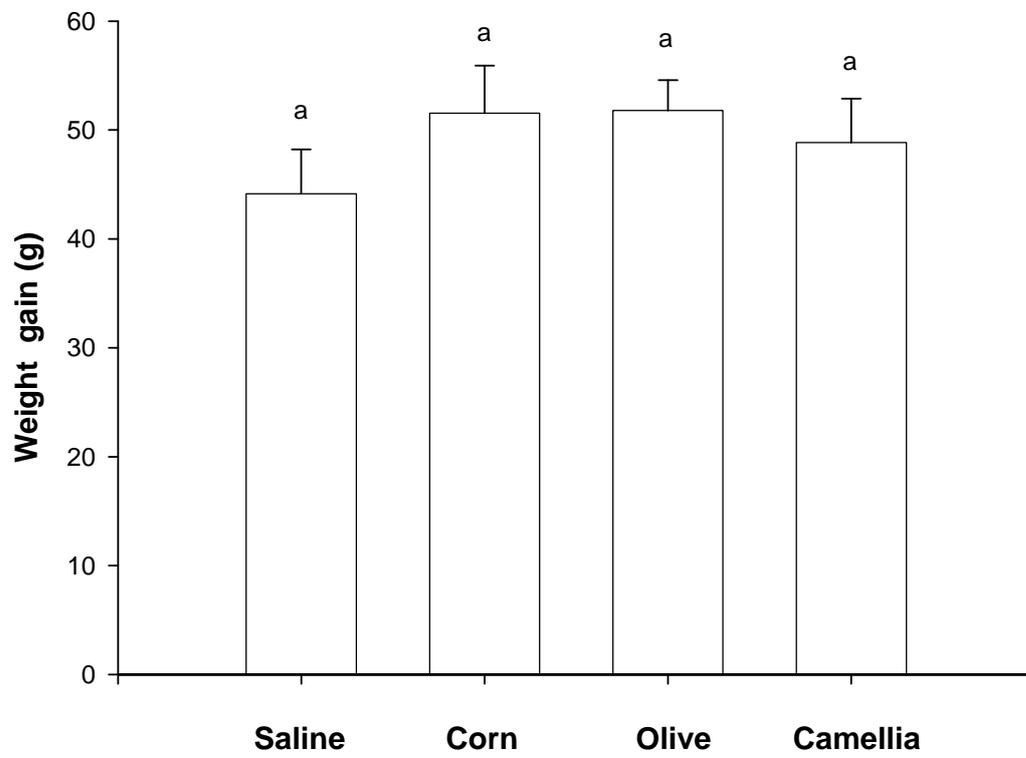
七、補充苦茶油、橄欖油或玉米油可顯著降低 IL-6 表現量。而各組的 IL-1 β 及 IL-10 分泌量則無顯著差異。

綜合以上結果，我們發現平時補充苦茶油可有效抑制脂質過氧化反應以及 IL-6 的分泌，進而降低敗血症所造成的器官損傷。

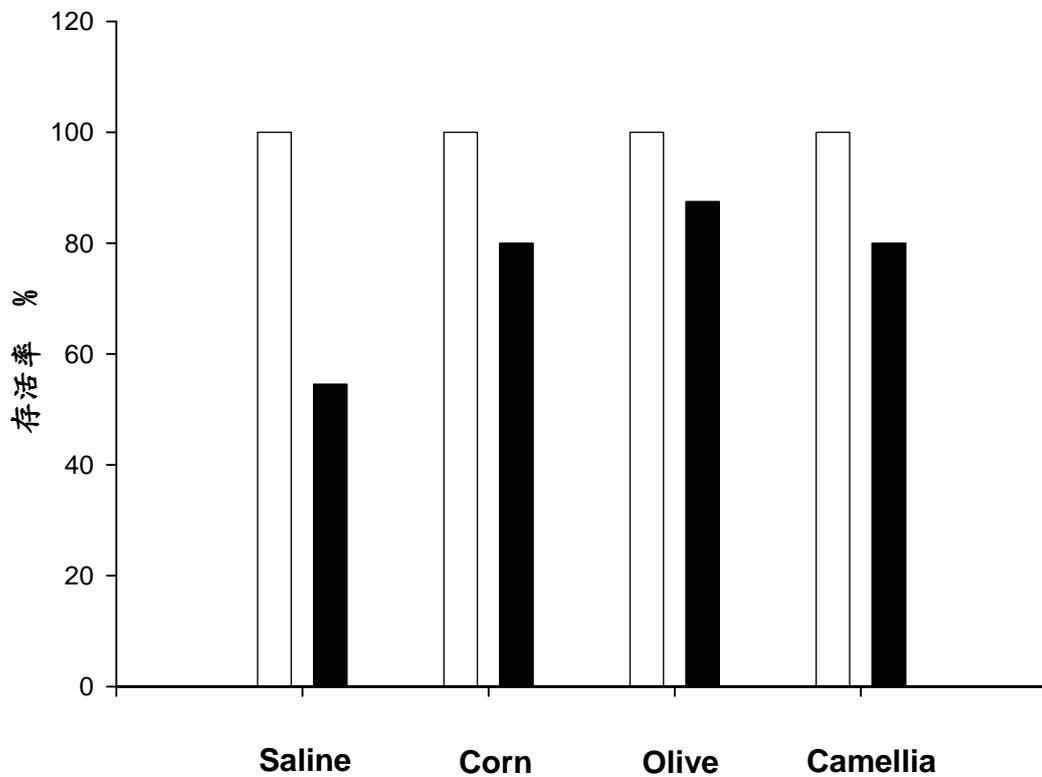
表一、食用油脂肪酸比例表

食物名稱	食物中脂肪酸總量百分比				P/M/S
	單元不飽和脂肪酸 (M)		多元不飽和脂肪酸 (P)		
中文名稱	總量	油酸	總量	亞麻油 酸	
	(%)	18:1	(%)	18:2	
100%純花生油	40.91	39.89	38.31	38.22	1.8/2.0/1
花生油	40.61	39.46	36.69	36.69	1.6/1.8/1
100%米油	36.07	35.56	43.61	41.04	2.1/1.8/1
蓬萊米油	47.18	46.34	32.97	31.83	1.7/2.4/4
葵花油	23.28	23.28	64.89	64.89	5.5/2.0/1
優質葵花油	80.01	79.71	9.73	9.62	1/8.2/1.1
玉米油	26.51	25.90	59.62	59.02	4.3/1.9/1
沙拉油(大豆油)	22.73	22.40	61.59	55.17	3.9/1.5/1
油菜籽油	60.47	58.19	33.16	23.07	5.2/9.5/1
芥花油	62.52	60.38	30.80	21.97	4.6/9.4/1
菜籽油	64.17	62.61	27.89	20.23	3.5/8.1/1
青橄欖油	75.36	74.20	9.36	8.65	1/8.1/1.6
南瓜油	28.06	28.06	53.98	53.68	3.0/1.6/1
紅花籽油	18.41	18.13	70.34	69.39	6.3/1.6/1
紅花籽油(高油酸)	79.40	79.01	12.92	12.76	1.7/10.3/1
苦茶油	82.51	81.88	6.96	6.68	1/11.8/1.5
核桃油	10.50	10.28	79.10	65.51	7.6/1/1
烤酥油	18.99	18.82	65.86	57.03	4.3/1.3/1
純芝麻油	40.66	40.40	43.75	43.43	2.8/1.6/1
調合麻油	24.89	24.49	59.19	53.79	3.7/1.6/1
棕櫚油	49.13	48.53	15.10	14.16	1/3.3/2.4
椰子油	8.11	7.98	1.69	1.69	1/4.8/53.4
葡萄籽油	20.16	19.73	67.79	67.44	5.6/1.7/1
熟油茶油	52.72	51.85	26.64	26.38	1.3/2.6/1
椰欖油	72.85	71.37	10.90	10.33	1/6.7/1.5
薊花油	13.01	13.01	77.01	76.83	7.7/1.3/1

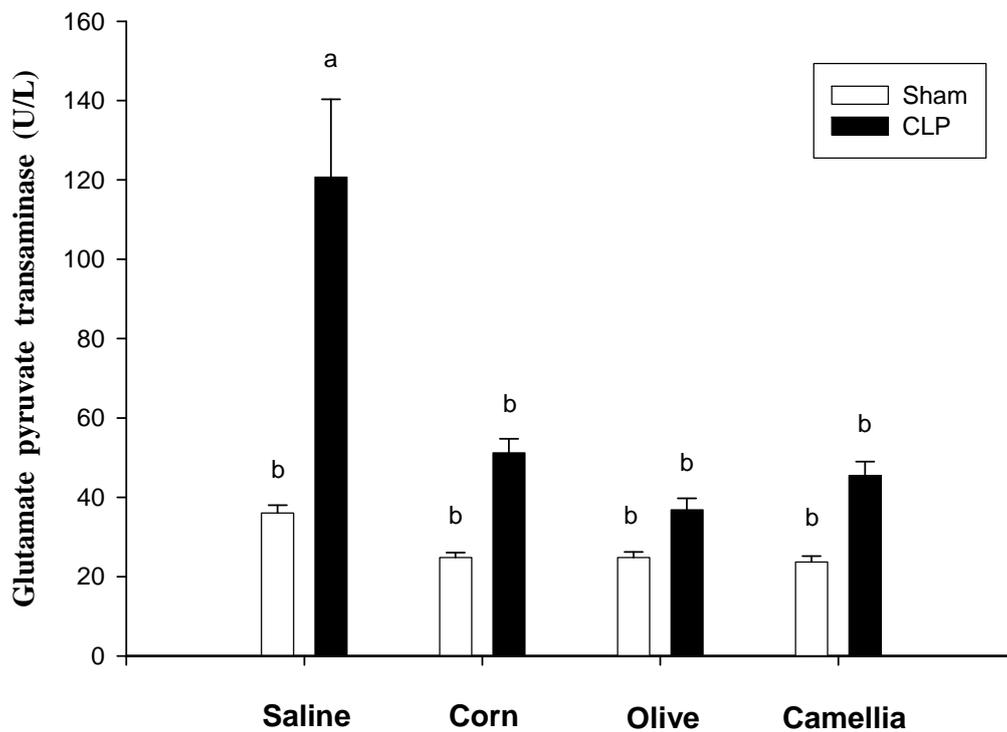
行政院衛生署食品衛生處台灣地區食品營養成分資料庫 (2003.9.16)



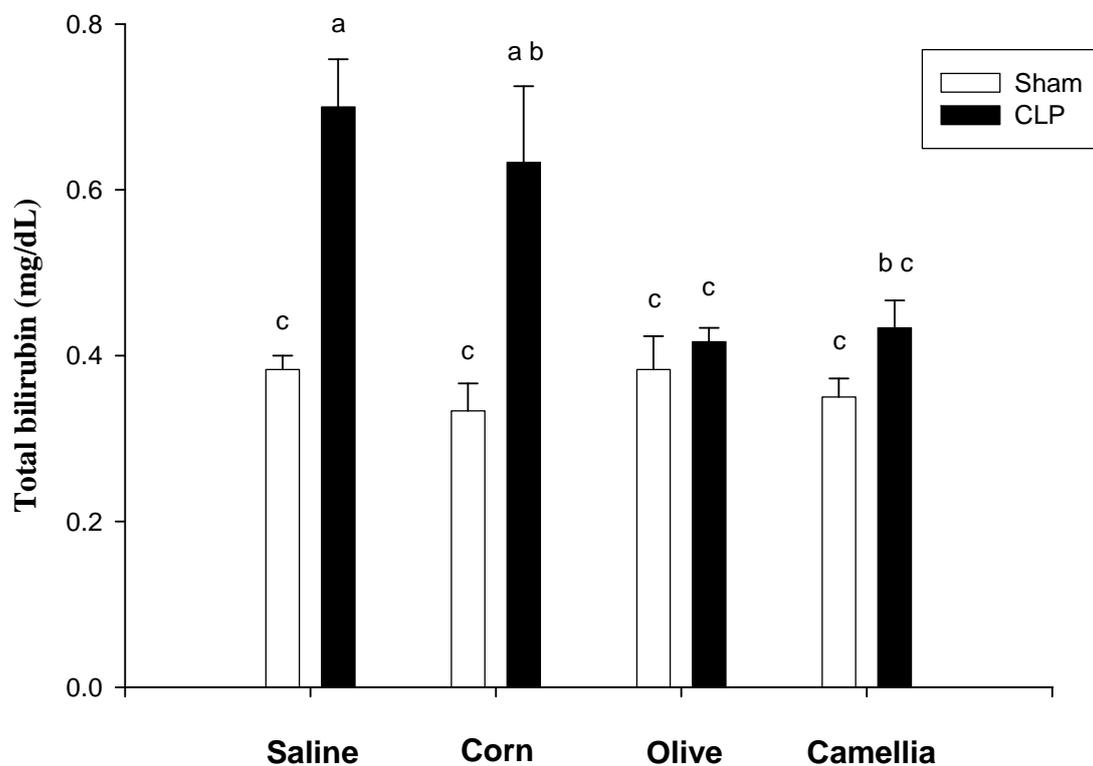
圖一、補充三種油脂對大白鼠體重增加情形。大白鼠分別補充生理食鹽水 (saline)、玉米油 (corn oil)、橄欖油 (olive oil) 及苦茶油 (camellia oil) 連續 7 天，體重增加情形。每組大白鼠統計隻數為 14 隻，實驗結果以平均值 \pm 標準差表示。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



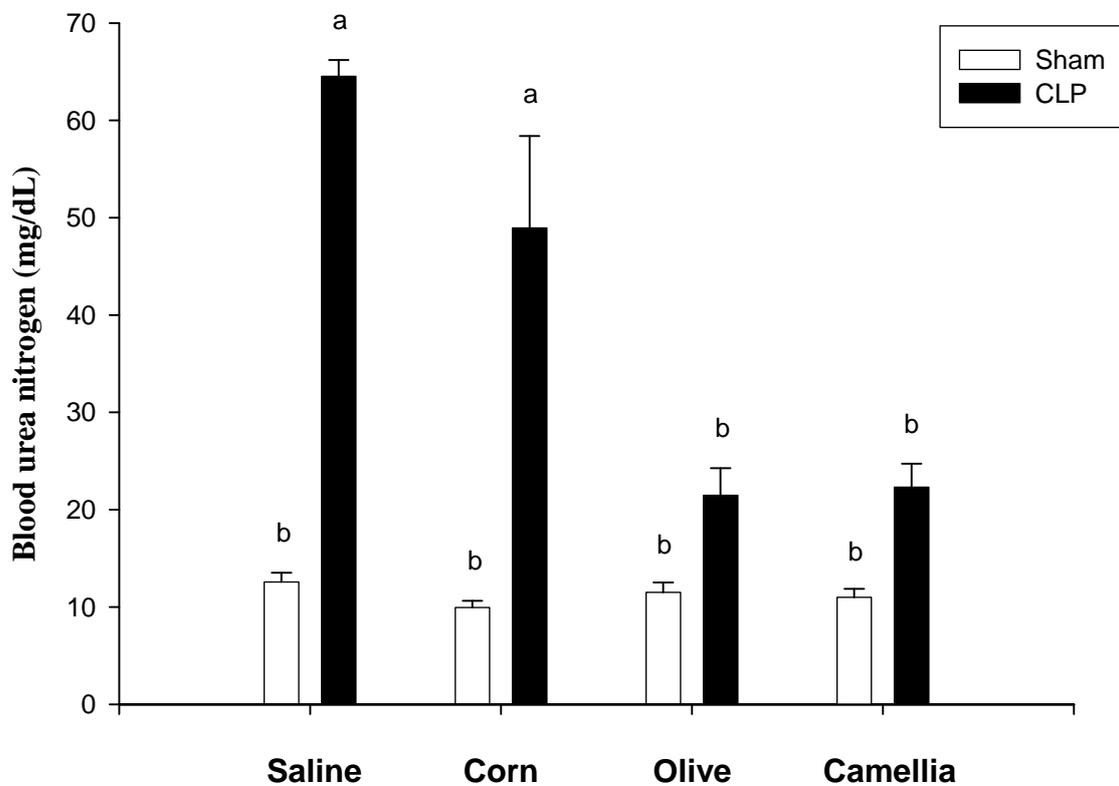
圖二、補充三種油脂對大白鼠存活率的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前禁食 8 小時，手術後 18 小時後，比較大鼠存活率。



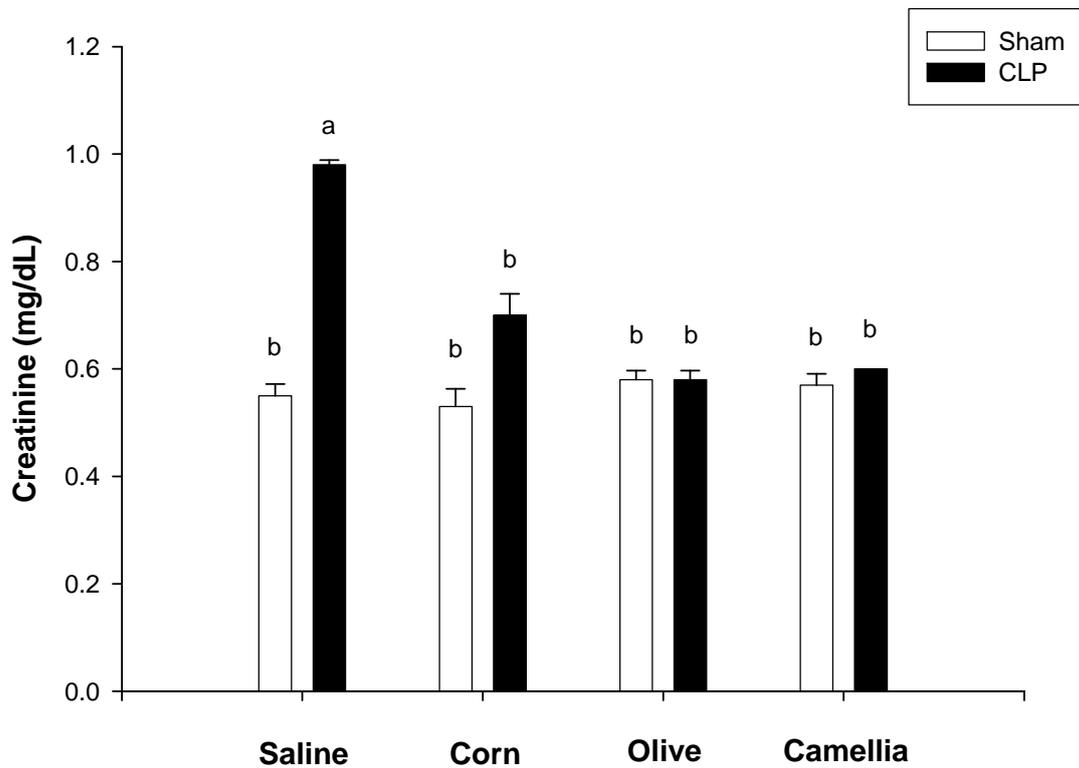
圖三、補充三種油脂對大白鼠血清麩胺丙酮酸轉胺酶 (glutamate pyruvate transaminase, GPT) 的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前先禁食 8 小時，手術後 18 小時採血測量 GPT 含量。各組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



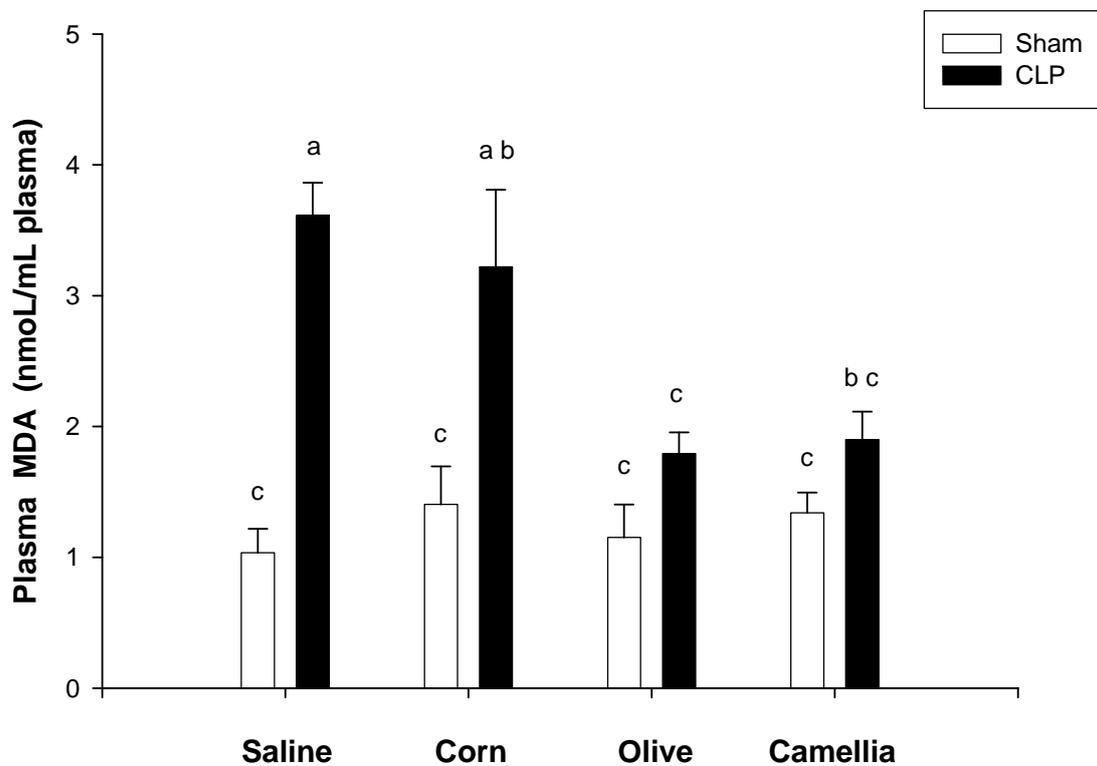
圖四、補充三種油脂對大白鼠血清總膽紅素 (total bilirubin, TBIL) 的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前禁食 8 小時，手術後 18 小時採血測量 TBIL 含量。各組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



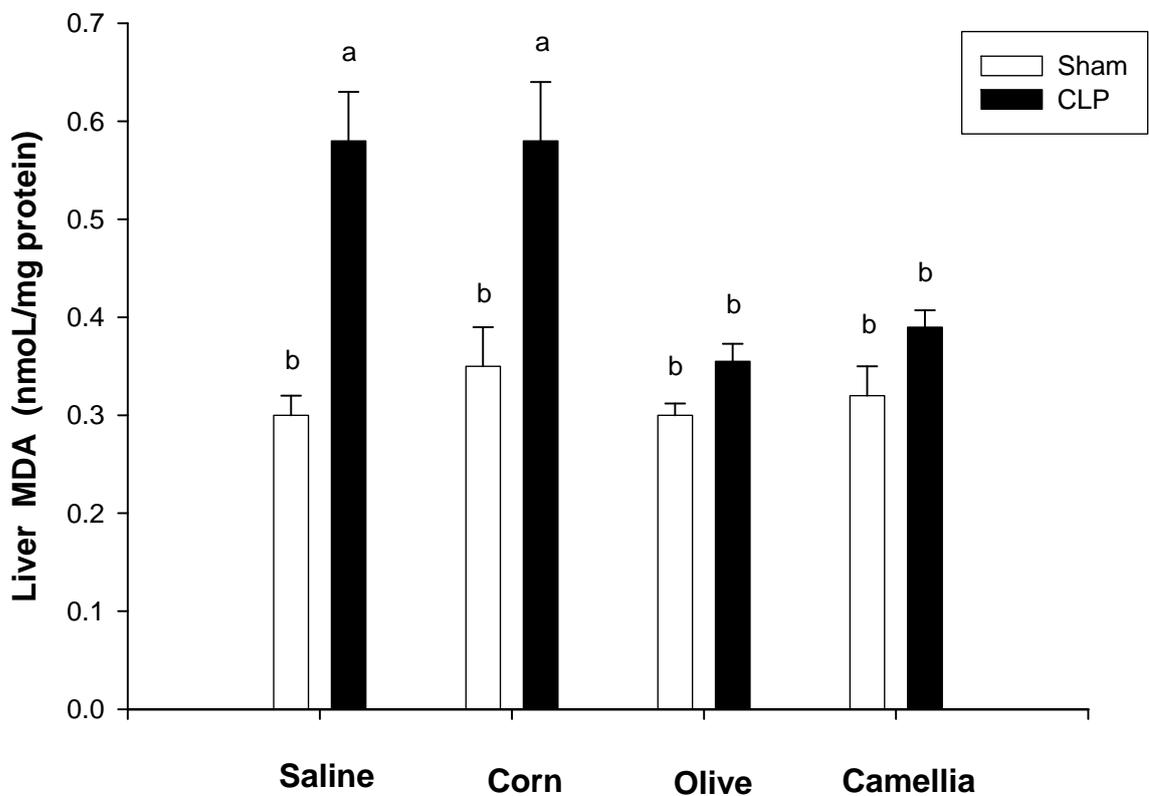
圖五、補充三種油脂對大白鼠血液尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前禁食 8 小時，手術後 18 小時採血測量 BUN 含量。各組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



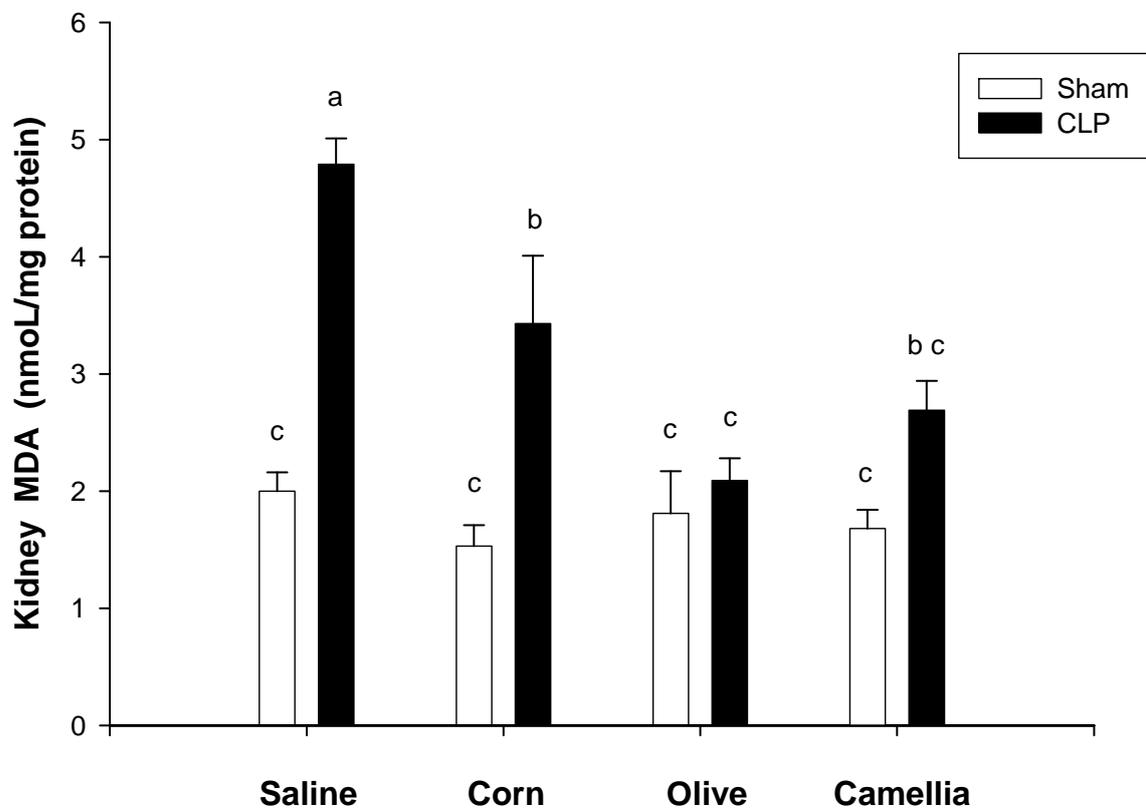
圖六、補充三種油脂對大白鼠血清肌酸酐 (creatinine, CRE) 的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B. W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前先禁食 8 小時，手術後 18 小時採血測量 CRE 含量。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



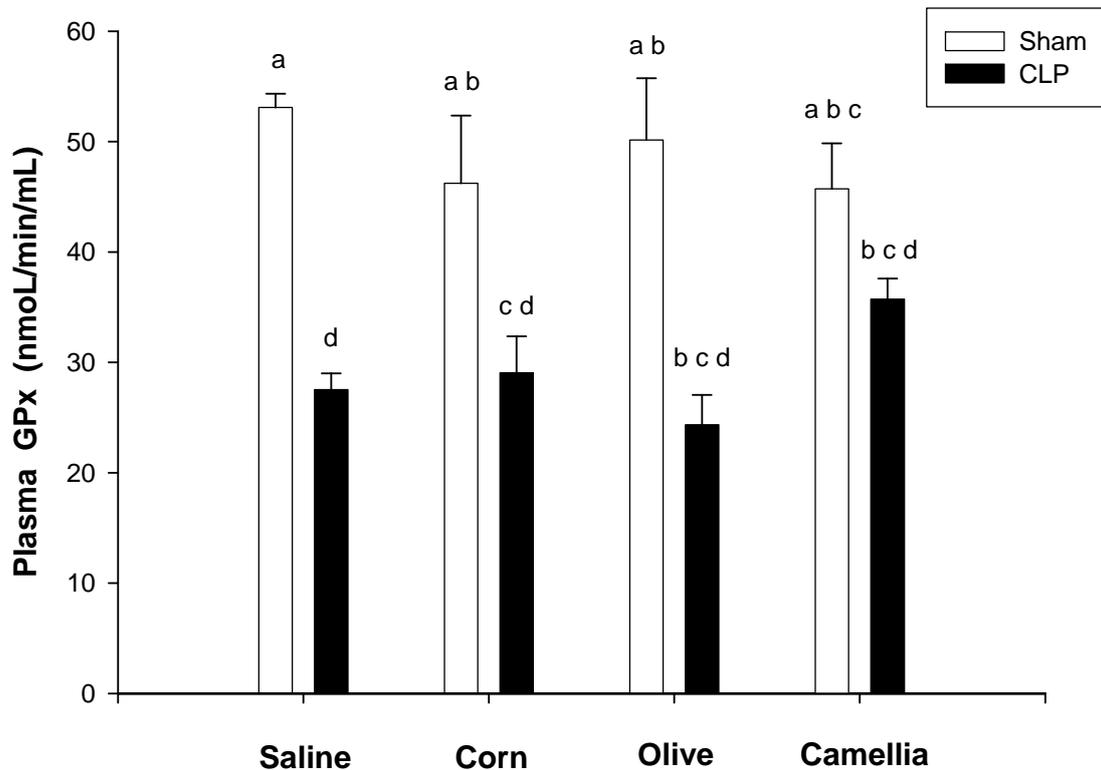
圖七、補充三種油脂對大白鼠血漿丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前禁食 8 小時，手術後 18 小時測量血清 MDA 含量。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



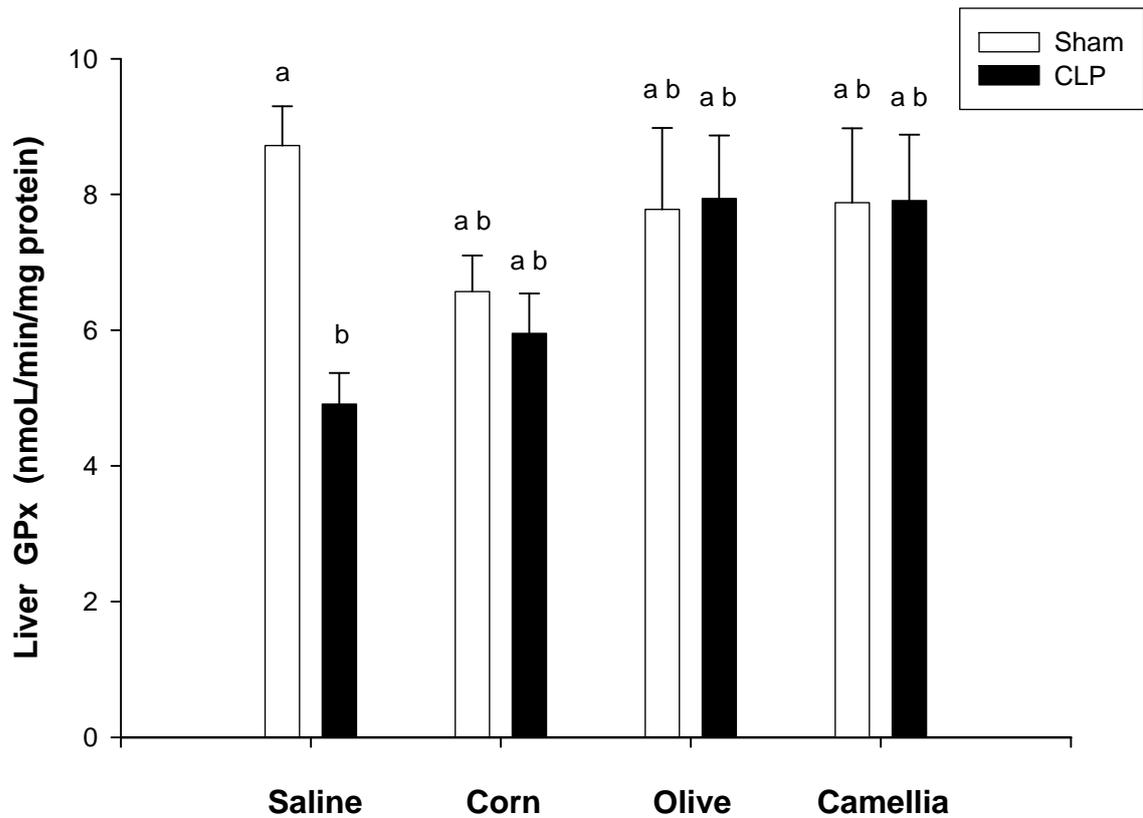
圖八、補充三種油脂對大白鼠肝臟丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前禁食 8 小時，手術後 18 小時測量組織 MDA 含量。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



圖九、補充三種油脂對大白鼠腎臟丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前禁食 8 小時，手術後 18 小時測量組織 MDA 含量。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。

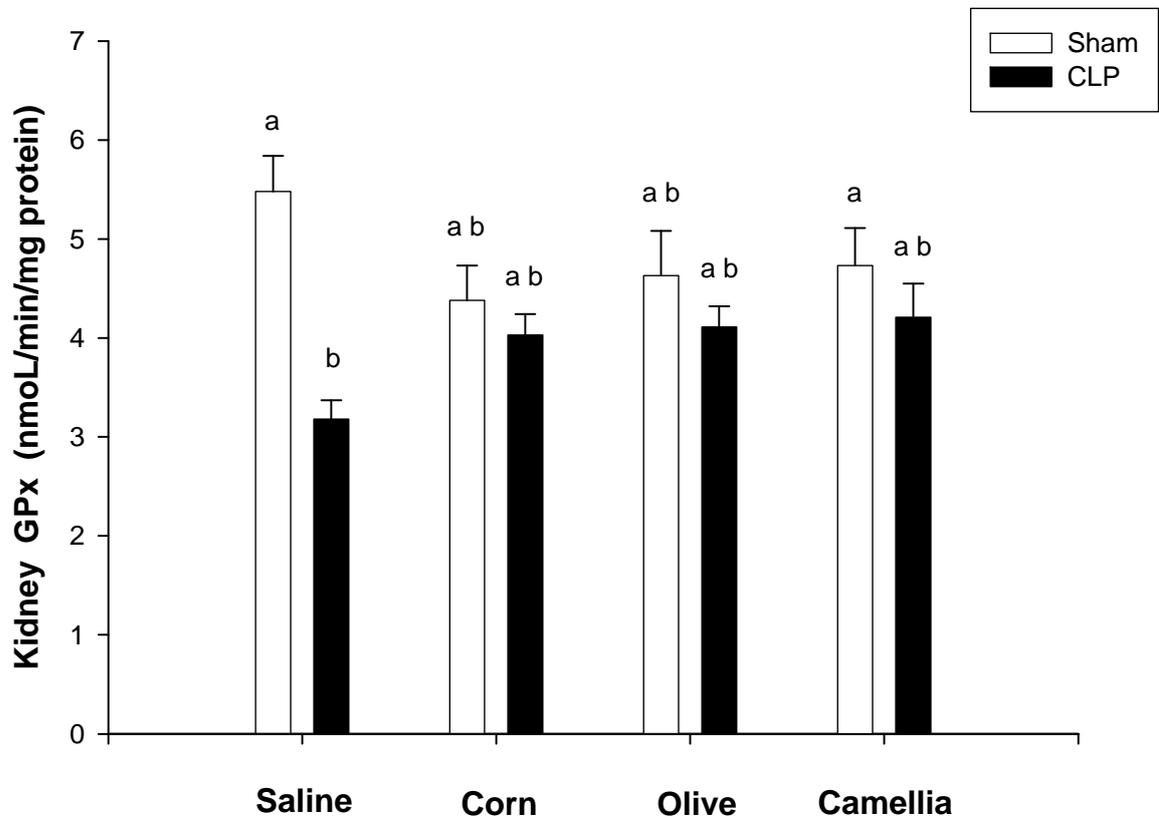


圖十、補充三種油脂對大白鼠血清麩胱甘肽過氧化酶 (glutathione peroxidase, GPx) 的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前禁食 8 小時，手術後 18 小時測量血清 GPx 含量。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



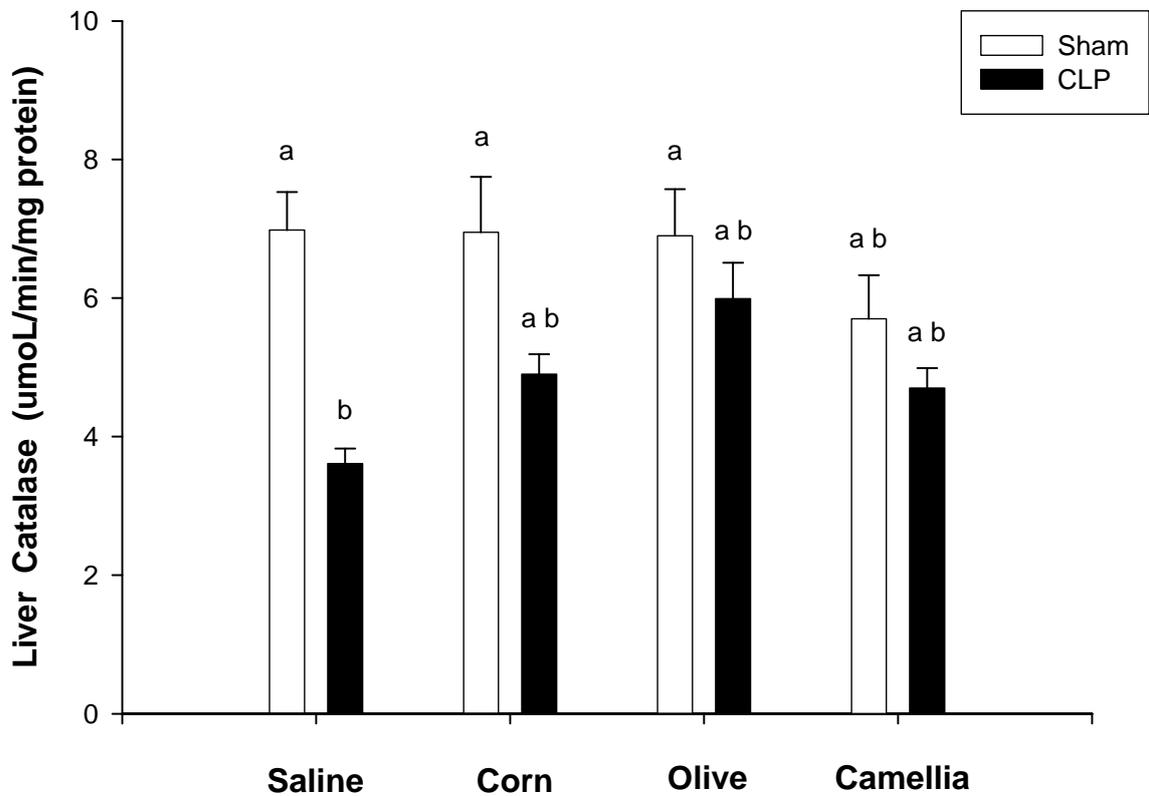
圖十一、補充三種油脂對大白鼠肝臟麩胱甘肽過氧化酶

(glutathione peroxidase, GPx) 的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前先禁食 8 小時，手術後 18 小時測量組織 GPx 含量。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。

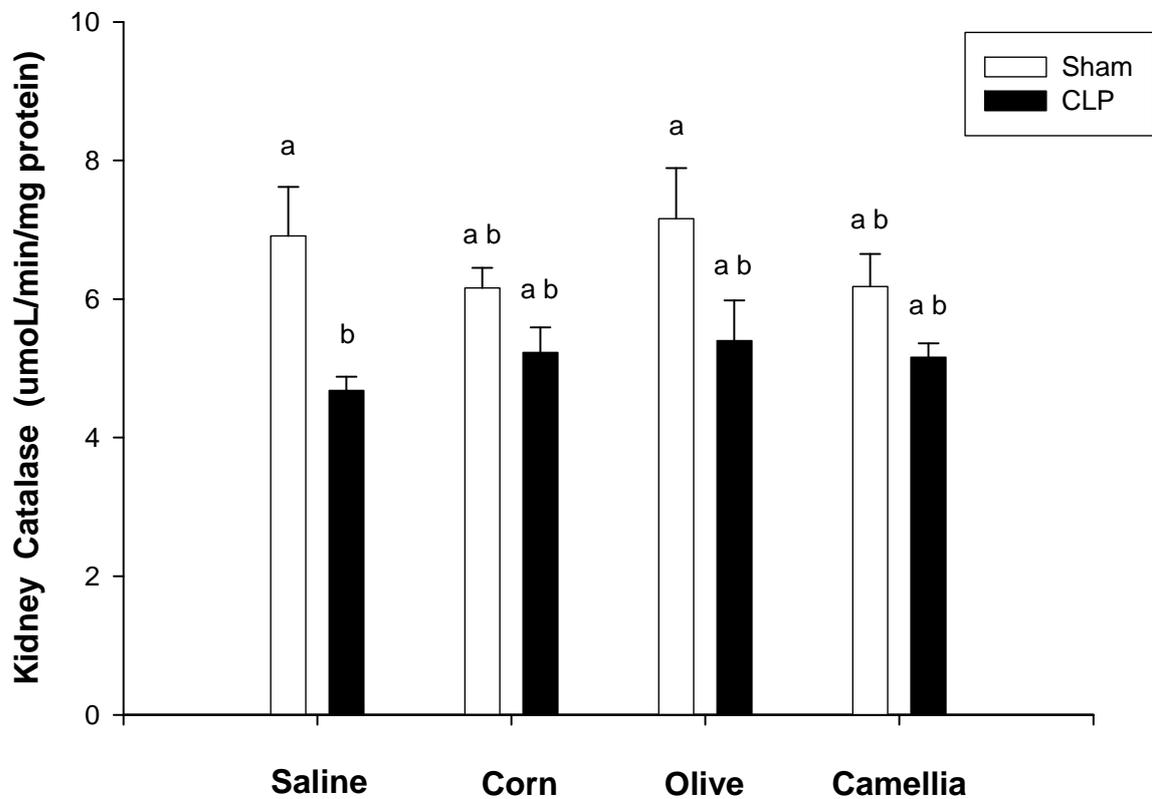


圖十二、補充三種油脂對大白鼠腎臟麩胱甘肽過氧化酶

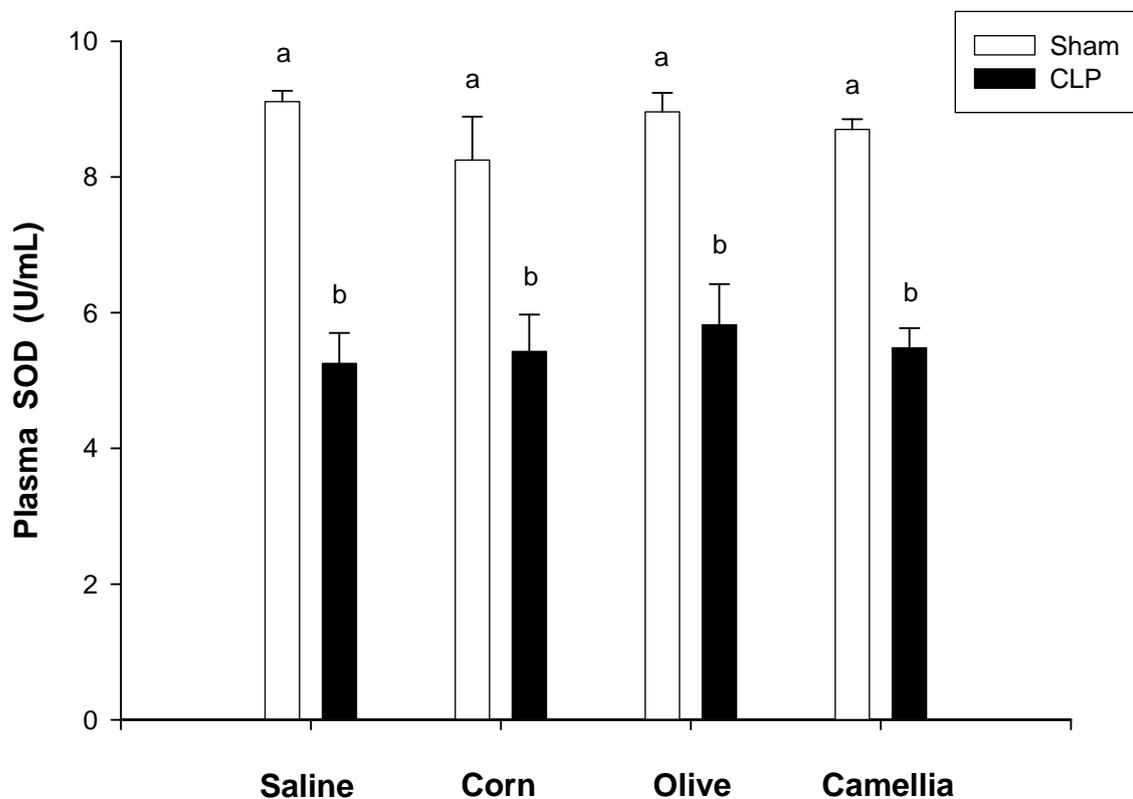
(glutathione peroxidase, GPx) 的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前先禁食 8 小時，手術後 18 小時測量組織 GPx 含量。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



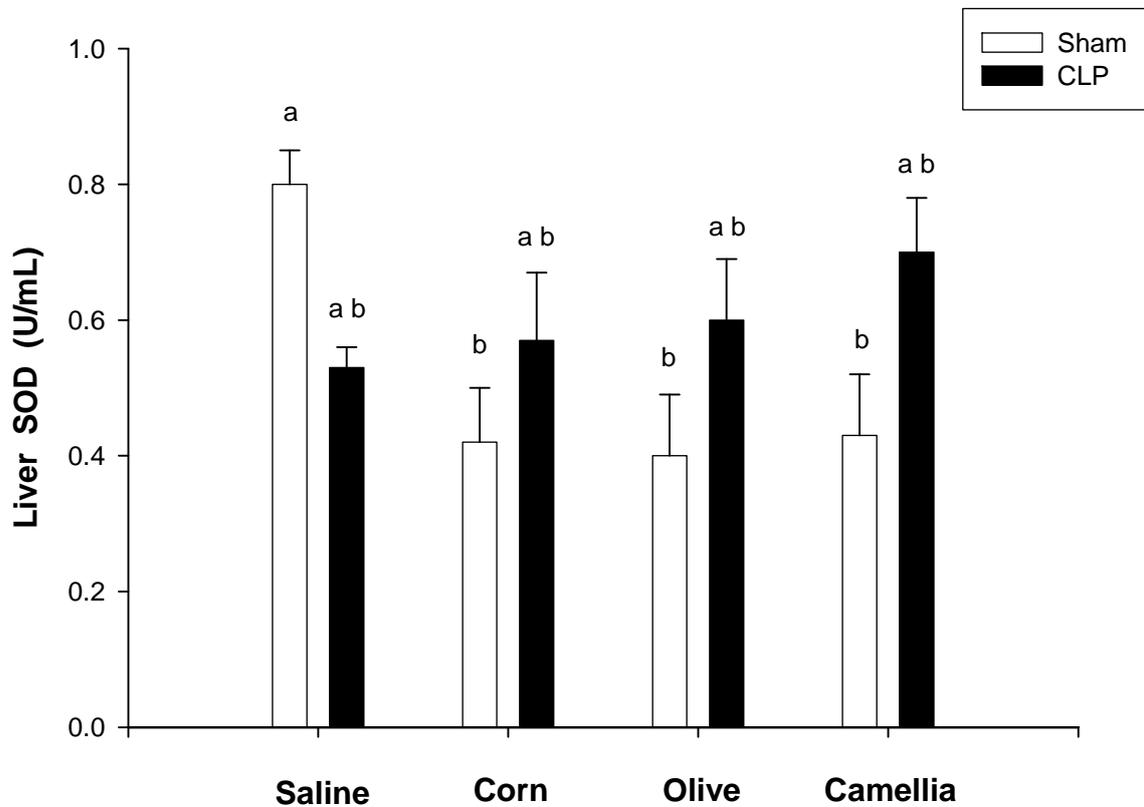
圖十三、補充三種油脂對大白鼠肝臟過氧化氫酶 (catalase, CAT) 的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前禁食 8 小時，手術後 18 小時測量組織 CAT 含量。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



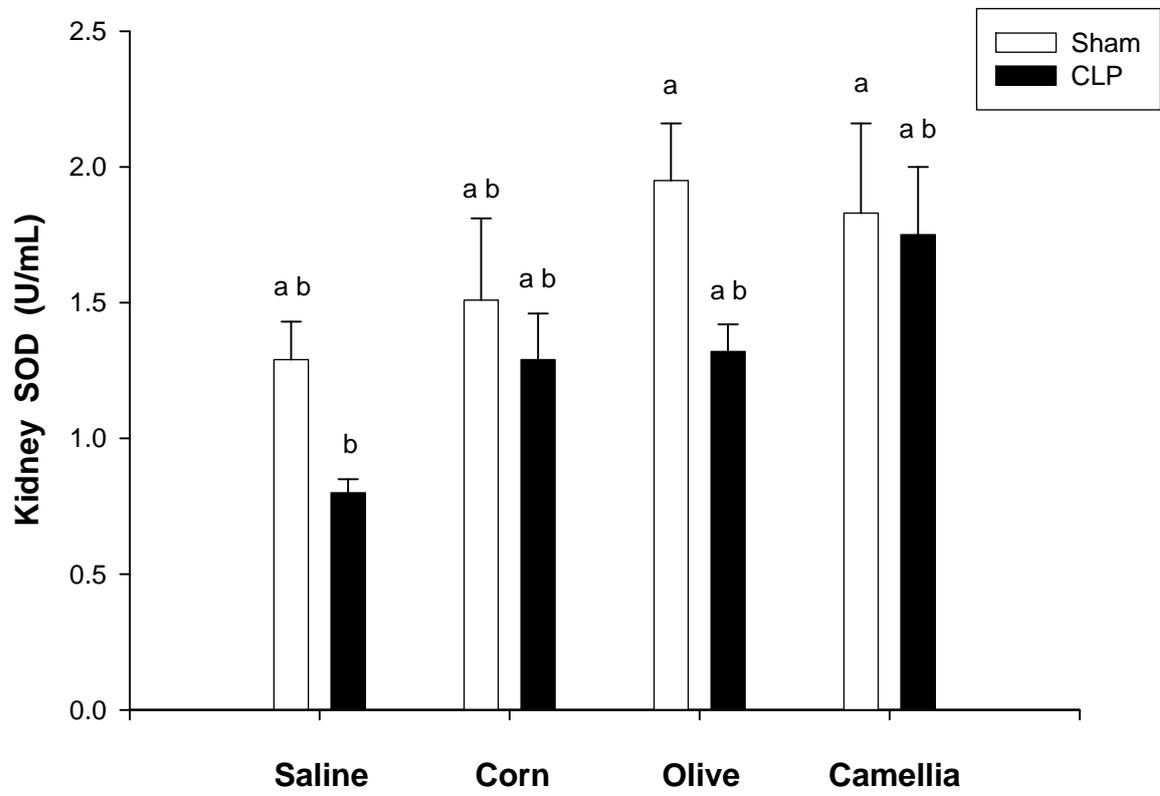
圖十四、補充三種油脂對大白鼠腎臟過氧化氫酶 (catalase, CAT) 的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前禁食 8 小時，手術後 18 小時測量組織 CAT 含量。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



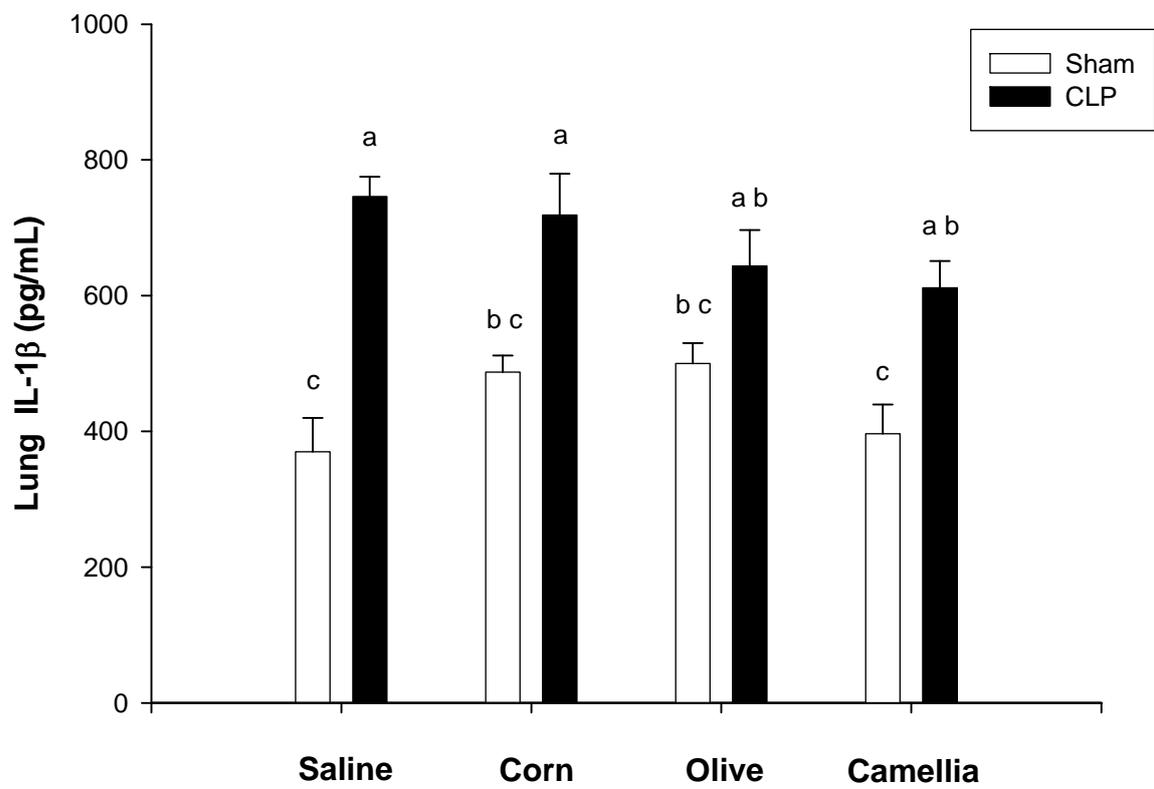
圖十五、補充三種油脂對大白鼠血清超氧歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4ml/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前先禁食 8 小時，手術後 18 小時測量血清 SOD 含量。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



圖十六、補充三種油脂對大白鼠肝臟超氧歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前先禁食 8 小時，手術後 18 小時測量組織 SOD 含量。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。

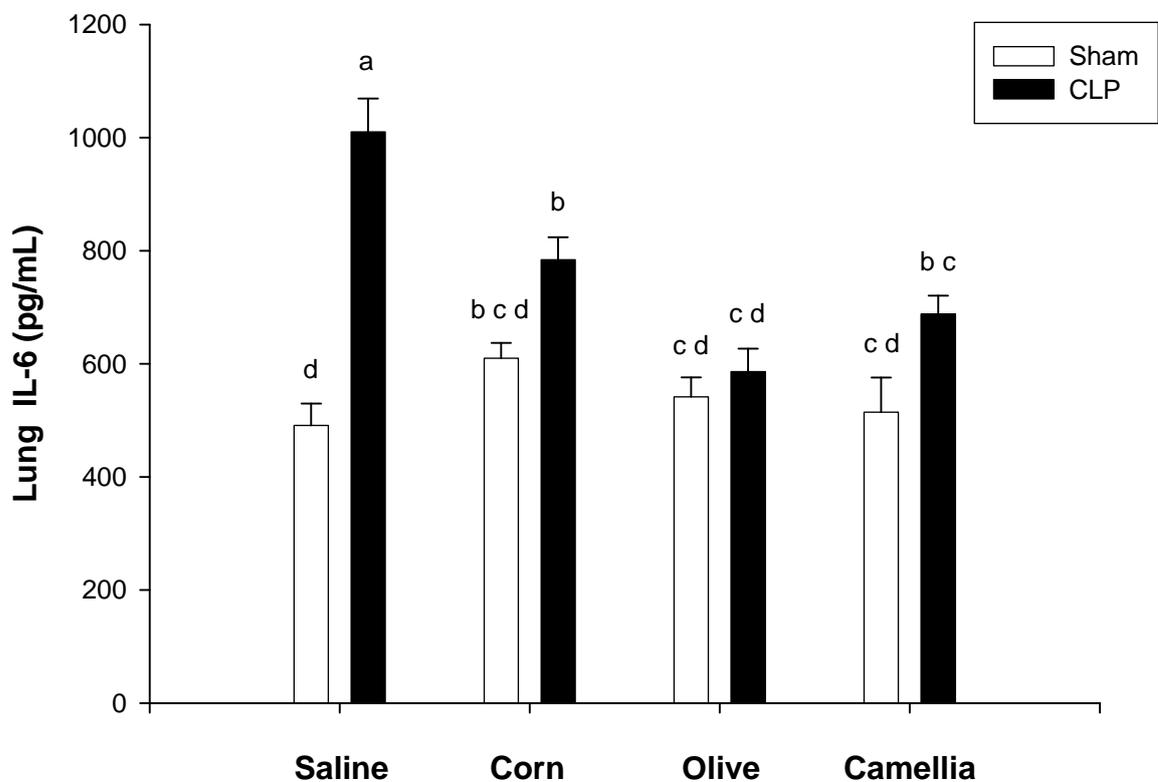


圖十七、補充三種油脂對大白鼠腎臟超氧歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的影響。大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前禁食 8 小時，手術後 18 小時測量組織 SOD 含量。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



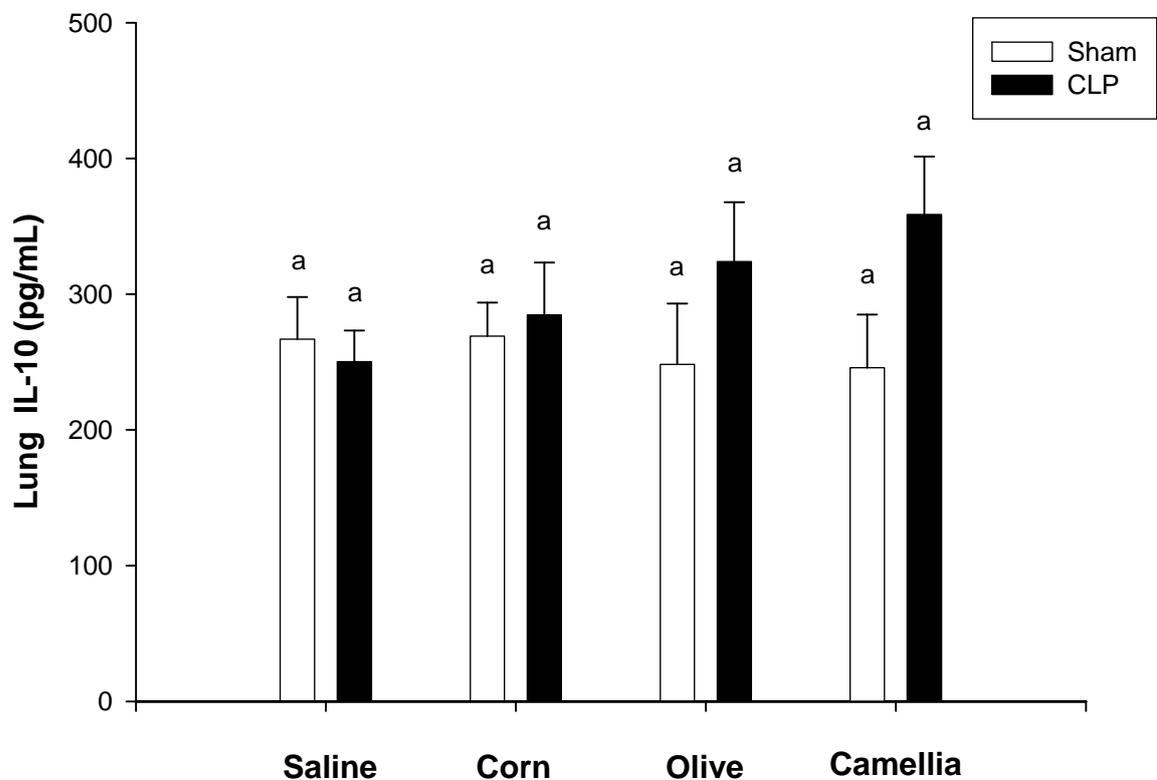
圖十八、補充三種油脂對大白鼠肺臟介白素-1 β 的影響。

大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前禁食 8 小時，手術後 18 小時測量組織 IL-1 β 濃度。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



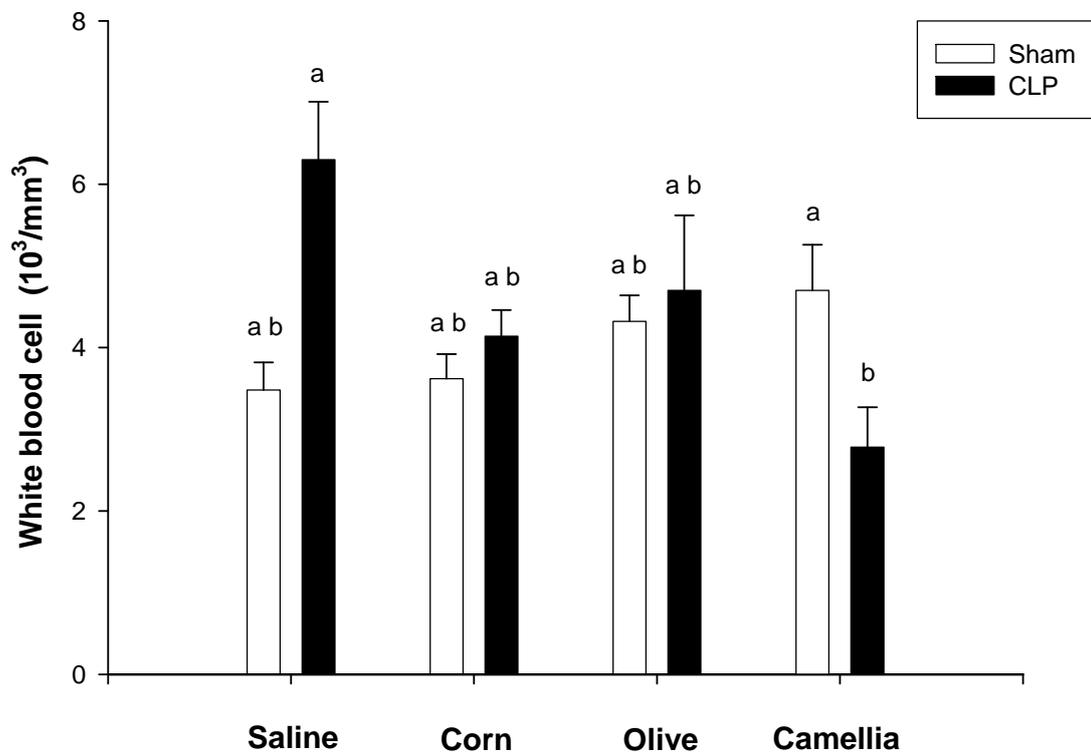
圖十九、補充三種油脂對大白鼠肺臟介白素-6 的影響。

大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前禁食 8 小時，手術後 18 小時測量組織 IL-6 濃度。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



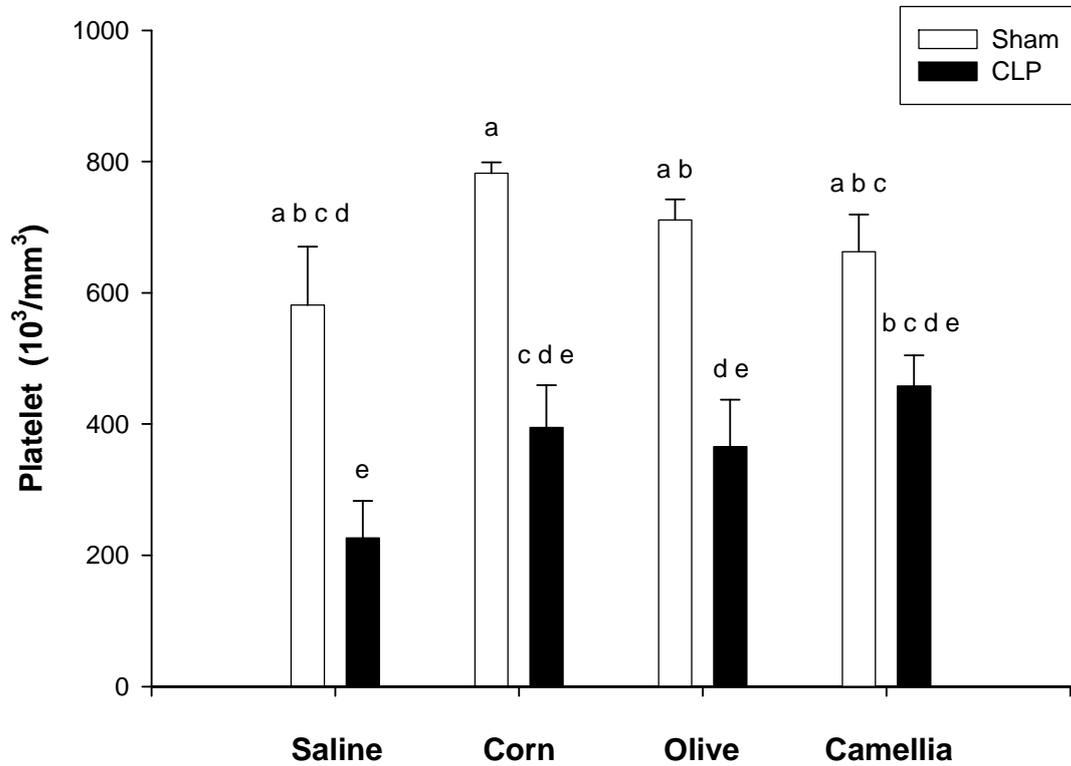
圖二十、補充三種油脂對大白鼠肺臟介白素-10 的影響。

大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前禁食 8 小時，手術後 18 小時測量組織 IL-10 濃度。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



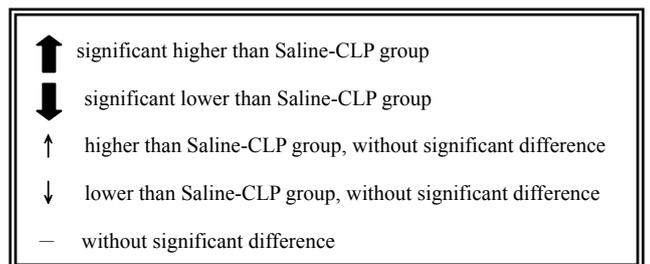
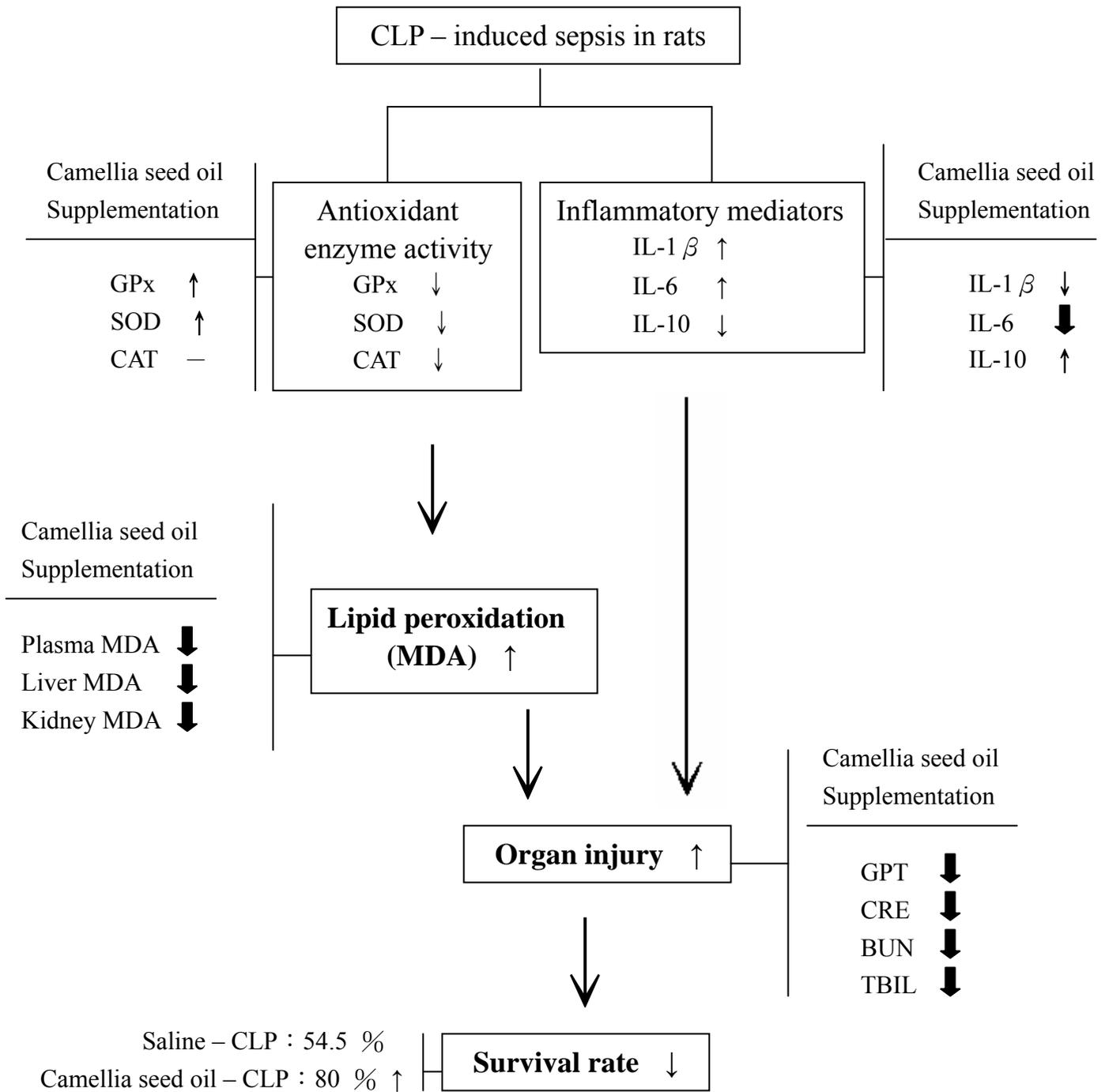
圖二十一、補充三種油脂對大白鼠白血球的影響。

大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前禁食 8 小時，手術後 18 小時測量血漿中白血球的數量。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



圖二十二、補充三種油脂對大白鼠血小板的影響。

大白鼠分別補充生理食鹽水、玉米油、橄欖油及苦茶油，補充量為每天給予 4mL/kg B.W.，連續 7 天，再施予 sham/CLP 手術，手術前禁食 8 小時，手術後 18 小時測量血漿中血小板的數量。各分組實驗動物為 6 隻大白鼠。長條圖上的英文字母相同者，表示彼此間無顯著差異，而符號相異者，即表示彼此間有顯著差異 ($p < 0.05$)。



圖二十三、苦茶油補充對敗血症大白鼠器官損傷之機制圖

柒、參考文獻

- 丁志、楊鍾鳴、張冰冰、阮葉萍、郝永龍、何麗君、俞麗霞、王澤時
(2003)。山茶油對血脂影響的實驗研究。中國茶葉， 6：20-21。
- 王振瀾、林玉含(1990)。優良品種油茶之油脂成分提煉及性質分析。
林業試驗所研究報告季刊，5：11-15。
- 王振瀾、尹華文、劉文玉(1994)。茶油之穩定性探討及生育酚與固
醇類成份之分析。林業試驗所研究報告季刊，9：73-86。
- 王鼎耀(2006)。兒茶素補充對敗血症大白鼠多重器官損傷之效應。
中國文化大學生活應用科學研究所碩士論文。
- 古國隆(1993)。苦茶油成分之研究。國科會短期研究計劃研究報告。
- 古國隆(1998)。苦茶油抗菌因素之研究。國科會短期研究計劃研究
報告。
- 古國隆(2004)。苦茶(*Camellia oleifera* Abel)油中主要抗氧化成
分分析方法之開發。行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報
告。
- 台北植物園自然教育解說手冊—植物篇(2000)。行政院農業委員會
林業試驗所。
- 吳煥銘(2007)。油茶油對敗血症誘發大白鼠肺損傷的效應。輔仁大

學營養科學系碩士論文。

呂曉玲、邱松山、孫曉俠、李肇獎 (2005)。油茶總皂苷的抗氧化及

清除自由基能力初步研究。食品科學，26(11)：86-90。

周斌、彭淑牖、牟一平 (2000)。茶油對梗阻性黃疸肝臟保護作用的

實驗研究。溫州醫學院學報，30：193-195。

侯如燕、宛曉春、吳慧平 (2006)。油茶總皂甙抑菌活性的初步研究。

食品科學，21：51-54。

胡晋豪 (2007)。補充兒茶素對內毒素血症大白鼠多重器官損傷之效

應。中國文化大學生物科技研究所碩士論文。

柯瑋玲 (2007)。芝麻油補充對敗血症大白鼠瀰漫性血管內凝血與器

官損傷的影響。長庚大學基礎醫學研究所碩士論文。

徐錫樑、黃健政、顏國欽、張瑞郎 (1990)。茶油性質及氧化安定性

之研究。食品科學，17(2)：114-122。

陳梅芳、顧景範、孫明堂 (1996)。茶油延緩動脈粥樣硬化形成及其

機理的探討。營養學報，18(1)：13-18。

張兵、周韞珍 (1995)。茶油、豆油對大鼠體內活性氧及抗氧化酶活

性影響的研究。營養學報，17(2)：199-201。

黃起壬、何明、李萍、彭維傑、曹守儀 (2003)。油茶皂苷抗心肌缺

血大鼠氧自由基和脂質過氧化作用，中國藥理學通報，19：

1034-1036。

楊政川 (1987)。經濟植物集-油茶。豐年社，85-92。

楊湘晨 (2004)。膳食補充魚油對敗血症大白鼠血液凝集病變與器官損傷的效應。中國文化大學生活應用科學研究所碩士論文。

葉新民、鮑智鴻、方德國 (2001)。茶油體外抗氧化作用的研究。安徽農業科學，29(6)： 791-792。

趙偉如 (2007)。苦茶油對內毒素血症大白鼠器官損傷的效應。中國文化大學生活應用科學研究所碩士論文。

- Akihisa T, Tokuda H, Ukiya M, Suzuki T, Enjo F., Koike K, Nikaido T, Nishino H (2004) 3-Epicabraleahydroxylactone and other triterpenoids from camellia oil and their inhibitory effects on epstein-barr virus activation. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 52(1) : 153-156.
- Alonso Á, Ruiz-Gutierrez V, Martínez-González MÁ (2006) Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: Epidemiological, clinical and experimental evidence. *Public Health Nutrition*. 9(2) : 251-257.
- Alzoghaibi M (2007) Protective effect of oleic acid against acute gastric mucosal lesions induced by ischemia-reperfusion in rat. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 13(1) : 17-20
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine*. 29 : 1303-10.
- Barichello T, Martins MR, Reinke A, Constantino LS, Machado RA, Valvassori SS, Moreira JCF, Quevedo J, Dal-Pizzol F (2007) Behavioral deficits in sepsis-surviving rats induced by cecal ligation and perforation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 40 : 831-837.
- Babayigit H, Kucuk C, Sozuer E, Yazici C, Kose K, Akgun H (2005) Protective effect of β -glucan on lung injury after cecal ligation and puncture in rats. *Intensive Care Medicine*. 31 : 865-870.
- Bendini A, Cerretani L, Carrasco-Pancorbo A, Gómez-Caravaca AM, Segura-Carretero A, Fernández-Gutiérrez A, Lercker G (2007)

Phenolic molecules in virgin olive oils: A survey of their sensory properties, health effects, antioxidant activity and analytical methods. An overview of the last decade. *Molecules*. 12(8) : 1679-1719

Ben-Shaul V, Lomnitski L, Nyska A, Zurovsky Y, Bergman M, Grossman S (2001) The effect of natural antioxidants, NAO and apocynin, on oxidative stress in the rat heart following LPS challenge. *Toxicology Letters*. 123(1) : 1-10.

Bruce AM (2005) Renal blood flow in sepsis: a complex issue. *Critical Care*. 9 : 327-328.

Bochud P, Calandra T (2003) Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *British Medical Journal*. 326(7383) : 262-266.

Chao CY, Yeh SL, Lin MT, Chen WJ (2000) Effects of parenteral infusion with fish-oil or safflower-oil emulsion on hepatic lipids, plasma amino acids, and inflammatory mediators in septic rats. *Nutrition*. 16 : 284-288.

Chavali SR, Utsunomiya T, Forse RA (2001) Increased survival after cecal ligation and puncture in mice consuming diets enriched with sesame seed oil. *Critical Care Medicine*. 29(1) : 140-143.

Chen CL, Chiu HY, Lee JW, Shieh SJ, Yau BC, Yang JT (1994) Correlation of peripheral blood platelet counts and severe burn with sepsis. *The Journal of Plastic and Reconstructive Surgical Association R.O.C*. 3(1) : 27-31.

- Chen HP, He M, Huang QR, Liu D, Huang M (2007) Sasanquasaponin protects rat cardiomyocytes against oxidative stress induced by anoxia-reoxygenation injury. *European Journal of Pharmacology*. 575 : 21-27.
- Chen YH, Chen JC (2001) Comparative effects of tea oil and salad oil on anti-experimental gastric ulcer in rats. *Journal of Integrated Chinese and Western Medicine*. 31(1) : 31-37.
- Clarke SD, Jump DB (1994) Dietary polyunsaturated fat regulation of gene transcription. *Annual Review of Nutrition*. 14 : 83-98.
- Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ (2002) Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *Journal of Immunology*. 168(11) : 5817-5823.
- Demoule A, Divangahi M, Yahiaoui L, Danialou G, Gvozdic D, Labbe K, Bao W, Petrof BJ (2006) Endotoxin triggers nuclear factor-kappaB-dependent up-regulation of multiple proinflammatory genes in the diaphragm. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 174(6) : 646-653.
- Doraid J, Joachim FK, Loring WR, Sadis M, Ping W, Kirby IB, Irshad HC (2002) Alveolar macrophage activation after trauma-hemorrhage and sepsis is dependent on NF- κ B and MAPK/ERK mechanisms. *American Journal of Physiology- Lung Cellular and Molecular physiology*. 283 : L799-805.
- Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E (1978) Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet*. 2(8081) :

117-119.

Elg M, Gustafsson D (2006) A combination of a thrombin inhibitor and dexamethasone prevents the development of experimental disseminated intravascular coagulation in rats. *Thrombosis Research*. 117(4) : 429-437.

Escrich E, Moral R, Grau L, Costa I, Solanas M (2007) Molecular mechanisms of the effects of olive oil and other dietary lipids on cancer. *Molecular Nutrition and Food Research*. 51(10) : 279-1292.

Esterbauer H (1993) Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxidation products. *American Journal of Clinical Nutrition*. 57 : 779S-786S.

Fernández E, Gallus S, La Vecchia C (2006) Nutrition and cancer risk: an overview. *Journal of the British Menopause Society*. 12(4) : 139-142.

Fitó M, De La Torre R, Covas MI (2007) Olive oil and oxidative stress. *Molecular Nutrition and Food Research*. 51(10) : 1215-1224.

Frankel EN (1991) Recent advances in lipid oxidation. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 54(44) : 495-511.

Hanf V, Gonder U (2005) Nutrition and primary prevention of breast cancer: Foods, nutrients and breast cancer risk. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 123 (2) : 139-149.

Hietbrink F, Koenderman L, Rijkers GT, Leenen LPH (2006) Trauma: the role of the innate immune system. *World Journal of Emergency*

Surgery. 1(1) : 15.

Holman J M, Jr, Saba T M (1988) Hepatocyte injury during postoperative sepsis: Activated neutrophils as potential mediators. *Journal of Leukocyte Biology.* 43(3) : 193-203.

Hsu DZ, Chien SP, Li YH, Chuang YC, Chang YC, Liu MY (2008) Sesame oil attenuates hepatic lipid peroxidation by inhibiting nitric oxide and superoxide anion generation in septic rats. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 32(2) : 154-159.

Hsu DZ, Li YH, Chien SP, Liu MY (2004a) Effects of sesame oil on oxidative stress and hepatic injury after cecal ligation and puncture in rats. *Shock.* 21(5) : 466-469.

Hsu DZ, Liu MY (2004b) Effects of sesame oil on oxidative stress after the onset of sepsis in rats. *Shock.* 22(6) : 582-585.

Hsu DZ, Su SB, Chien SP, Chiang PJ, Li YH, Lo YJ, Liu MY (2005) Effect of sesame oil on oxidative-stress-associated renal injury in endotoxemic rats: Involvement of nitric oxide and proinflammatory cytokines. *Shock.* 24(3) : 276-280.

Glatzle J, Beckert S, Kasperek MS, Mueller MH, Mayer P, Meile T, Konigsrainer A, Steurer W (2007) Olive oil is more potent than fish oil to reduce septic pulmonary dysfunctions in rats. *Langenbeck's Archives of Surgery.* 392(3) : 323-329.

Grinnell BW, Joyce D, Vallet B, Ulevitch R (2001) Recombinant human activated protein C: A system modulator of vascular function for treatment of severe sepsis. *Critical Care Medicine.* 29 : S53-61.

- Jao HC, Lin YT, Tsai LY, Wang CC, Liu HW, Hsu C (2005) Early expression of heme oxygenase-1 in leukocytes correlates negatively with oxidative stress and predicts hepatic and renal dysfunction at late stage of sepsis. *Shock* 23(5) : 464-469.
- Jump DB (2002) The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Biological Chemistry*. 277(11) : 8755-8758.
- Kurosaka K, Watanabe N, Kobayashi Y (2001) Production of proinflammatory cytokines by resident tissue macrophages after phagocytosis of apoptotic cells. *Cell Immunology*. 211 : 1-7.
- Lanza-Jacoby S, Flynn JT, Miller S (2001) Parenteral supplementation with a fish-oil emulsion prolongs survival and improves rat lymphocyte function during sepsis. *Nutrition*. 17 (2) : 112-116.
- Lapointe A, Couillard C, Lemieux S (2006) Effects of dietary factors on oxidation of low-density lipoprotein particles. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 17(10) : 645-658.
- Lee C, Barnett J, Reaven PD (1998) Liposomes enriched in oleic acid are less susceptible to oxidation and have less proinflammatory activity when exposed to oxidizing conditions. *Journal of Lipid Research*. 39(6) : 1239-1247.
- Lee CP, Shih PH, Hsu CL, Yen GC (2007) Hepatoprotection of tea seed oil (*Camellia oleifera* Abel.) against CCl₄-induced oxidative damage in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 45(6) : 888-895.
- Lehnert M, Uehara T, Bradford BU, Lind H, Zhong Z, Brenner DA,

- Marzi I, Lemasters JJ (2006) Lipopolysaccharide binding protein modulates hepatic damage and the inflammatory response after hemorrhagic shock and resuscitation. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal Liver Physiology*. 291 : G456-463.
- Leite MS, Pacheco P, Gomes RN, Guedes AT, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, Koatz VLG (2005) Mechanisms of increased survival after lipopolysaccharide-induced endotoxic shock in mice consuming olive oil-enriched diet. *Shock*. 23(2) : 173-178.
- Leon LR (2002) Invited review: Cytokine regulation of fever: Studies using gene knockout mice. *Journal of Applied Physiology*. 92(6) : 2648-2655.
- Liano F, Junco E, Pascual J (1998) The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. *Kidney International*. 53(66) : S16-S24.
- Liaudet L, Mabley JG, Soriano FG, Pacher P, Marton A, Haskó G, Szabó C (2001) Inosine reduces systemic inflammation and improves survival in septic shock induced by cecal ligation and puncture. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 164(7) : 1213-1220.
- Liu H, Lo CR, Czaja MJ (2002) NF-kappa B inhibition sensitizes hepatocytes to TNF-induced apoptosis through a sustained activation of JNK and c-Jun. *Hepatology*. 35(4) : 772-778.
- Macdonald J, Galley HF, Webster NR (2003) Oxidative stress and gene expression in sepsis. *British Journal of Anaesthesia*. 90 : 221-232.

Maier S, Emmanuilidis K, Entleutner M, Zantl N, Werner M, Pfeffer K, Heidecke CD (2000) Massive chemokine transcription in acute renal failure due to polymicrobial sepsis. *Shock*. 14 (2) : 187-192.

Maki PA, Newberne PM (1992) Dietary lipids and immune function. *Journal of Nutrition*. 122 (3) : 610-614.

Mary LAG, Charles BC (2006) Clinical Laboratory Parameters for Cr1 : CD(SD) Rats. Charles River Laboratories.

Mattson FH, Grundy SM (1985) Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *Journal of Lipid Research*. 26 : 194-202.

Mausumee G, Nigel M (2001) LPS induction of gene expression in human monocytes. *Cellular Signaling*. 13 : 85-94.

Menendez JA, Vazquez-Martin A, Colomer R, Brunet J, Carrasco-Pancorbo A, Garcia-Villalba R, Fernandez-Gutierrez A, Segura-Carretero A (2007) Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin™) in HER2-overexpressing breast cancer cells. *BMC Cancer*. 7 : 80.

Miura D, Kida Y, Nojima H (2007) Camellia oil and its distillate fractions effectively inhibit the spontaneous metastasis of mouse melanoma BL6 cells. *FEBS Letters*. 581 (13) : 2541-2548.

Miura T, Muraoka S, Fujimoto Y (2002) Lipid peroxidation induced by phenylbutazone radicals. *Life Science*. 70: 2611-2621.

- Molitoris BA (2005) Renal blood flow in sepsis: A complex issue. *Critical Care*. 9(4) : 327-328.
- Morise Z, Ueda M, Aiura K, Endo M, Kitajima M (1994) Pathophysiologic role of endothelin-1 in renal function in rats with endotoxin shock. *Surgery*. 115(2) : 199-204.
- Nagaraju A, Belur LR (2008) Rats fed blended oils containing coconut oil with groundnut oil or olive oil showed an enhanced activity of hepatic antioxidant enzymes and a reduction in LDL oxidation. *Food Chemistry*. 108(3) : 950-957.
- Nelson RL, Tanure JC, Andrianopoulos G, Souza G, Lands WEM (1988) A comparison of dietary fish oil and corn oil in experimental colorectal carcinogenesis. *Nutrition and Cancer*. 11(4) : 215-220.
- Neto JLDS, Araújo Filho I, Do Rego ACM, Dominici VA, Azevedo, ÍM, Egito EST, Brandão-Neto J, Medeiros AC (2006) Effects of simvastatin in abdominal sepsis in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*. 21(4) : 8-12.
- Oarada M, Gono T, Tsuzuki T, Igarashi M, Hirasaka K, Nikawa T, Onishi Y, Kurita N (2007) Effect of dietary oils on lymphocyte immunological activity in psychologically stressed mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 71(1) : 174-182.
- Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL (2002) Interleukin-10: A complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Critical Care Medicine*. 30(1B) : S58-S63.

- O'Mahony DS, Liles WC, Altemeier WA, Dhanireddy S, Frevert CW, Liggitt D, Martin TR, Matute-Bello G (2006) Mechanical ventilation interacts with endotoxemia to induce extrapulmonary organ dysfunction. *Critical Care*. 10:R136.
- Oberholzer C, Oberholzer A, Clare-Salzler M (2001) Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration. *The FASEB Journal*. 15 : 879-892.
- Ortega RM (2006) Importance of functional foods in the Mediterranean diet. *Public Health Nutrition*. 9(8 A) : 1136-1140.
- Pacheco YM, López S, Bermúdez B, Abia R, Villar J, Muriana FJG (2008) A meal rich in oleic acid beneficially modulates postprandial sICAM-1 and sVCAM-1 in normotensive and hypertensive hypertriglyceridemic subjects. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 19 (3) : 200-205
- Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio L, Bellido C, Jimenez Y, Moreno JA, Delgado-Lista J, Egido J, Perez-Jimenez F (2007) The chronic intake of a Mediterranean diet enriched in virgin olive oil, decreases nuclear transcription factor κ B activation in peripheral blood mononuclear cells from healthy men . *Atherosclerosis*. 194(2) : e141-e146.
- Raquel HR, Basille FA (2006) Incidence of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in the intensive care unit of a university hospital: a prospective study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 32(1) : 35-42.
- Reddy RC, Chen GH, Newstead MW, Moore T, Zeng X, Tateda K, Standiford TJ (2001) Alveolar Macrophage Deactivation in Murine

- Septic Peritonitis: Role of Interleukin 10. *Infection and Immunity*. 69 : 1394-1401.
- Rubinfeld GD, Caldwell E, Granton J (1999) Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest*. 116 : 1347-1353.
- Ring A, Stremmel W (2000) The hepatic microvascular responses to sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 26 : 589-594.
- Reynolds MA, Siow Y, Collet D, Klar E, Richardson JD, Vitale GC (1995) The role of bile acid secretion in the hepatic response to operation and infection. *The American Surgeon*. 61 : 469-474.
- Tang CK, Yang JH, Yi GH, Wang Z, Liu LS, Wan ZY, Yuan ZH, Ruan CG, Yang YZ (2003) Effects of oleate on ATP binding cassette transporter A1 expression and cholesterol efflux in THP-1 macrophage-derived foam cells. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 35(12) : 1077-1082.
- Thiemermann C (1997) Nitric oxide and septic shock. *General Pharmacology*. 29 : 159-166.
- Thorlacius K, Slotta J, Laschke M, Wang Y, Jeppsson B, Thorlacius H (2006) Protective effect of fasudil, a rho-kinase inhibitor, on chemokine expression, leukocyte recruitment and hepatocellular apoptosis in septic liver injury. *Journal of Leukocyte Biology*. 79 : 923-931.
- Tremoli E, Eligini S, Colli S, Maderna P, Rise P, Pazzucconi F, Marangoni F, Sirtori CR, Galli C (1994) N-3 Fatty acid ethyl ester

administration to healthy subjects and to hypertriglyceridemic patients reduces tissue factor activity in adherent monocytes. *Arteriosclerosis and Thrombosis*. 14(10) : 1600-1608.

Tslotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J (2005) Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Medical Science Monitor*. 11(3) : RA76-85.

Van Oosten M, Rensen PCN, Van Amersfoort ES (2001) Apolipoprotein E protects against bacterial lipopolysaccharide-induced lethality. *The Journal of Biological Chemistry*. 276(12) : 8820-8824.

Yang DP, Kong DX, Zhang HY (2007) Multiple pharmacological effects of olive oil phenols. *Food Chemistry*. 104 : 1269–1271.

Young IS and Woodside JV (2001) Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*. 54 : 176-186.

Zhou B, Peng SY, Mou YP (2000) Experimental study on the protective effect of tea oil on the heart in obstructive jaundice. *Journal of hepatobiliary Surgery*. 8(4) : 308-310.

Zwart LLD, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE (1999) Biomarkers of free radicals damage application in experimental animals and in human. *Free Radical Biology and Medicine*. 26 : 202-226.