

肥胖相關代謝症候群與減肥藥

吳令怡¹、陳介甫^{2,3,4,*}、黃翊恭⁵

¹ 三軍總醫院新陳代謝科，台北，台灣

² 國立陽明大學藥理研究所，台北，台灣

³ 衛生福利部國家中醫藥研究所，台北，台灣

⁴ 財團法人志英植物研究發展基金會，台北，台灣

⁵ 國防醫學院藥理學科，台北，台灣

(101年11月30日受理，102年1月23日接受刊登)

肥胖及體重過高會引起高血壓、第二型糖尿病、血管硬化、癌及其他代謝症候群。抑制食慾或降低對營養吸收是防止肥胖相關代謝症候群的首要。已知有超過40種以上內分泌、神經肽、酶、細胞信息傳遞分子、及其作用的受體參與體重的調控。而從脂肪細胞及滲透到脂肪組織的巨噬細胞所分泌的瘦體素、脂連素、色素上皮細胞衍生因子、胰島素抗藥素、發炎體及其他發炎性脂肪細胞素都與代謝症候群相關。這樣複雜的關係及不同因素間的回饋作用使得開發處理肥胖新藥不易成功，但是它們仍是開發減肥藥之作用標的。Accomplia是大麻受體(CB1)抑制劑，Sibutramine是單胺回收抑制劑，由於產生嚴重毒性而自減肥藥市場下架，促使藥廠開發二種作用機理不同藥物合一的新配方，以降低藥物毒性。如Orexigen藥廠的Contrave(bupropion加naltrexone)及Empatic(bupropion加zonisamide)，與Vivus藥廠的Qnexa(phentermine加topiramate)。以上顯示，透過多重藥物標的以預防或處理代謝症候群這樣多因素引起的疾病，是很重要的原則。緘默信息調整蛋白質，被認為是處理老年病之標的，而從葡萄得到的白藜蘆醇，在高濃度或高劑量可活化緘默信息調節蛋白質，它也有其他作用機理，而比它作用更強的物質也被報導過。除了這些，不少植物藥及中藥被報導將是有用的能量攝取或食慾抑制劑。

關鍵字：植物藥、代謝症候群、肥胖、緘默信息調整蛋白、中藥

一、肥胖的流行病學調查

在美國，一些大型的流行病學調查，指出超重及肥胖【指體質指數(Body mass index, BMI)，也就是體重(公斤)/(身高(米))²，超過25者】，患癌症風險增加¹⁻³。在肥胖者，因癌症而死亡的比值，男性升高1.52倍、女性升高1.62倍，主要

為肝癌。如BMI為35~40之男人，肝癌增加4.52倍，而BMI為25~30者，除肝癌外，胰臟癌、腸胃癌、腎癌也增加²。美國約2/3之成年人及1/3的兒童及青年人體重過重，每年有9萬人因癌症死亡者與體重過重有關，全世界則有三億人過重，在開發中國家，過重的人口也快速增加²。胖子的血中，胰島素、類似胰島素生長因子I(insulin-

* 聯絡人：陳介甫，國立陽明大學藥理研究所，11221 台北市北投區立農街二段155號，電話：02-28267091，電子郵件信箱：chiehuchen@gmail.com

like growth factor I, IGF-I) 升高，從脂肪組織產生的性激素 (sex steroids) 及細胞素 (cytokines) 也升高³。約 1/4 的美國人有肝中脂肪堆積，非酒精性肝脂肪變性 (hepatosteatorosis) 及丙型肝炎病毒感染，它們也與肝癌之發生有關聯。遺傳性的肥胖或大量飲食引起的肥胖，會引起肝炎及肝癌。而細胞素所引起的肝細胞分化、增生，也和其他癌症風險升高有關。因此肥胖與高血壓、高血脂、糖尿病甚至一些癌症之發生關係密切⁴。

在美國，1/4 的男人及 43% 的女人在減肥，為了外表漂亮而減肥是排名第一的醫療行為，第二為處理視力，第三是為健康而減肥，處理肥胖的費用約為全國醫療費用的 1/10。美國在 2006 年有 22 個州的 BMI 大於 30 之人口超過 30%，但十年前沒有一州超過 20%⁵。人類的壽命及健康，遺傳因素佔 15%，環境影響佔 17% 左右，而飲食及作息的影響約佔 60% 以上。過去 100 年來，人類為了處理高血壓、吸煙及高膽固醇所獲的成果，都被肥胖抵銷了，也就是美國人平均壽命，因胖子太多而下降⁶，在墨西哥過重及肥胖者甚至達 71%。在台灣根據衛生署國民健康局網站資料 (<http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPNet/Web/HealthTopic/TopicArticle.aspx?id=201110190005&parentid=201108110001>)，2008-2010 年間，18 歲以上的人，過重及肥胖盛行率為 38.4%，男性為 47.7%，女性為 28.8%。而中國大陸、印度也在步此趨勢。

二、人為何會肥胖

植物在秋天前，在體內或種子內，積存光合作用的產物。在進化過程中，大多數動物不知“下一餐何在”的狀況，與在寒冬長期缺乏食物，使得動物在秋季前要盡量攝取食物，養肥自己以渡困境。所以人也有過量攝食的天性。

數百萬年來人類日出而作，日落而息，可是

現代人燈火通宵而改變作息，新的作息方式和天然的週期 (circadian) 不同，睡少了也吃多了，尤其運動大量減少。在動物實驗證實，控制作息的基因突變的鼯鼠，這些鼠輩，不再是晚上活動、白天睡覺，也變成肥胖及患糖尿病。工業化的國家，生活壓力增加，驅使人類選擇高熱量的食物。人懂得烹調而過度攝取美食，壽命延長使得嗅覺與味覺退化的中老年人要吃口味重的食物，才能感受到美食。吃的滿足感及快感，就像服用鴉片一樣，要增加食量才會有原來的快樂。中老年人活動變少、代謝變慢，即使和以前吃相同熱量的食物也會體重增加。這都是現代人肥胖的原因。更詳細的機制，於下文敘述。

三、體重或飲食的控制

1. 體重或飲食的控制，由中樞神經、胃腸道 (包括肝臟)，及脂肪細胞控制：

在脂肪細胞，胃腸道、肝臟、及中樞神經，有 40 種以上會引起進食及感覺飽足的內分泌、神經肽、酶及它們的受體相互作用，來控制食慾或體重⁷。可惜的是，這些微妙的調控，並非十全十美，現代人之所以肥胖，就是明證。

2. 中樞神經：

在腦的下視丘弓狀核 (arcuate nucleus)，是最重要的控制食慾的部位。在弓狀核含有刺激食慾的神經細胞分泌物質神經肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 及刺鼠蛋白 (agouti related protein, AgRP)，及抑制食慾的神經細胞分泌物質促黑激素肽 (pro-opiomelanocortin, POMC) 及古柯鹼與安非他命調控的轉錄物 (cocaine-amphetamine regulated transcript, CART)。瘦體素 (leptin) 抑制 NPY，胰島素 (insulin) 刺激 POMC。NPY/AgRP 與 POMC/CART 之間有相互的抑制作用。促食肽 A 及 B (orexin A, B) 是側下視丘區 (lateral hypothalamic area, LHA) 分

泌的，它們被 POMC/CART 所抑制，被 NPY 所刺激。週邊急性營養狀況及脂肪是否過多則經由腦幹獨立束核 (nucleus tractus solitarius, NTS) 轉至弓狀核⁸，瘦體素將脂肪組織多少之信息傳至腦，但是大部份胖子，對瘦體素不敏感⁹。

3. 胃腸道：

從胃腸道傳出飯前飯後的飽足感，這種短期食慾的控制是較合理的減胖原則。胃腸道含有 20 種以上對胃腸道營養狀況，可以調節的多胜肽，如胰酶分泌素 (cholecystokinin, CCK)，似胰高血糖素之胜肽 -1 (glucagon like peptide-1)，多胜肽 YY3-36[peptide YY (3-36), PYY3-36]，加強瘦體素及胰島素之作用可抑制食慾^{10,11}。而 ghrelin 為已知唯一的可促進食慾的胃腸胰臟分泌出來的多胜肽，它在 NPY/AgRP 的作用，和瘦體素相反¹²。上述二種通道則影響在側腦室核中 (paraventricular nucleus, PVN) 穹窿週區 (perifornical area) 及側下視丘區的第二道飢餓飽足神經信息區。鴉片類物 (opioid)、多巴胺 (dopamine) 及血清素 (serotonin) 這三類和飲食回饋反應有關的信息傳遞物，存在側下視丘區和伏橫核 (nucleus accumbens, NAcc) 之間¹³。

長期吃高脂、高糖及多纖維食物會改變一些調節食慾的多胜肽的表現，前二者使得飢餓信號 ghrelin、神經肽 Y 增加，但促食肽及刺鼠蛋白減少，而飽足信號則增加。除了下視丘對中樞神經內葡萄糖可控制在很小的範圍，POMC 對葡萄糖、脂質、脂肪酸的調節也很靈敏。下視丘可被 AMP 活化的激酶 (AMP-activated kinase) 去抑制食慾^{14,15}。美食會活化回饋反應及干擾下視丘對食慾的調控，美食使瘦體素、胰島素、胰酶分泌素的作用降低，而引起過度攝食¹⁵。大麻及其受體也受美食之影響而參與飲食回饋反應，大麻和鴉片彼此的作用有增強現象 (synergism)¹⁶。

另外一個控制細胞週期、生長及能量代謝的

激酶為哺乳動物雷帕黴素標靶 (mTOR, mammalian target of rapamycin)，是一個絲氨酸 - 蘇氨酸蛋白激酶，(serine-threonine protein kinase)，大小為 290kDa，在 ARC/NPY/AgRP 神經細胞的表現為 90%，在 ARC/POMC/CART 的表現為 45%。從腦室給予亮氨酸 (L-leucine) 會增加 mTOR 的表現，降低食慾及體重。瘦體素也調節下視丘的 mTOR 信息，瘦體素對飲食的作用是透過 mTOR¹⁷。

節食可以延長不同動物的壽命，一項長達 20 年在恒河猴的研究結果，證實節食，但維他命及礦物質正常供應，可以延遲糖尿病、癌、心血管病、腦退化等老年病發作的時間，並延壽¹⁸。控制飼養動物之食物或熱量的攝取很容易，但是控制一個人的食慾非常困難。在用藥物或節食控制體重時，降低 10% 的體重經常是一個瓶頸，必須重新調整給藥或節食的方案，才可能繼續降低體重及維持成果。

肥胖基因 GPR120 (G-protein coupled receptor 120) 突變之老鼠，餵食高脂飼料 16 週後，體重比不突變者增加 15%，皮下脂肪多 1.5 倍，內臟脂肪及肝重增加 1.9 倍，在歐洲調查 9,600 位常吃高脂食物的胖子，其中 2.4% GPR120 突變，成為胖子的機會比不突變者提高 60%¹⁹。

4. 脂肪細胞：

(1) 瘦體素 (Leptin)

白色的脂肪細胞會製造一種含 167 個氨基酸的蛋白質，名叫瘦體素⁶。瘦體素可以抑制神經肽 Y 及內生性大麻的食慾刺激作用，及促使有抑制食慾的黑色細胞刺激荷爾蒙的作用，增加能量消耗²⁰。其他細胞也會少量製造瘦體素²¹。瘦體素具有抗發炎²²、防止血管硬化²³、及降血壓的作用²⁴。可是胖子，由於他們脂肪細胞製造瘦體素或者他們瘦體素的受體功能不彰，以致這種自然的調節功能失常²⁵⁻²⁷。已知肥胖或瘦體素基因，均位在人類第七個染色體上²⁸。

(2) 胰島素抗藥素 (Resistin)

胰島素抗藥素又稱為脂肪組織分泌之專一因子 (adipose tissue-specific secretory factor, ADSF)²⁹。在人類為從巨噬細胞分泌的。其為含 108 個氨基酸，分子量 12.5kDa 之多肽，參與發炎反應³⁰⁻³²。且已知有不同類胰島素抗藥素分子 (resistin-like molecules)，目前對 resistin 與肥胖及胰島素抗藥性的關係仍未定³³⁻³⁶。

(3) 色素上皮細胞衍生因子 (Pigment epithelium derived factor, PEDF)

色素上皮細胞衍生因子是脂肪細胞分泌的一種含 418 個氨基酸之糖蛋白，首先在眼部視網膜的色素上皮細胞發現的，它有抗血管新生^{37,38}、抑制癌細胞增生³⁹、促使癌細胞凋亡⁴⁰、促使神經細胞分化的作用⁴¹，但它會引起胰島素抗藥性、心血管病、高血脂。

(4) 脂連素 (Adiponectin)

脂連素是 2007 年在鼯鼠的脂肪前驅細胞 (preadipocytes) 發現的⁴²。在成人血中，脂連素與肥胖程度成反比，約佔血中蛋白質的 0.01% (5-10 μ g/ml)，在體內會聚合化⁴³，女性血中脂連素濃度及聚合化均高於男性⁴⁴，而與乳癌有關⁴⁵。脂連素受體影響控制細胞代謝的 AMP 活化的激酶。胰島素上升使脂連素受體在骨骼肌及脂肪細胞表現，減少葡萄糖新生，增加葡萄糖之利用，使脂質氧化、清除三酸甘油酯、保護內皮細胞、降低血管硬化、增強胰島素控制代謝的作用⁴⁶⁻⁵²。脂連素的受體為 Adiponectin receptor 1 (ADIPOR1)、Adiponectin receptor 2 (ADIPOR2)、及 T-cadherin (T-Cad)，身體不同部位脂連素的受體不同，和脂連素之親和性也不同⁵³。脂連素和瘦體素有作用相乘的效果⁴⁷。

(5) 血纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑 (Plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)

PAI-1 是 Serine protease inhibitor (serpin) 故稱為 serpin peptidase inhibitor。主要作用為抑制組

織血纖維蛋白溶酶原活化物 (tissue plasminogen activator, tPA) 及抑制尿激酶 (urokinase)，尿激酶有助血塊的溶解。PAI-1 主要由血管內皮細胞製造，但也在脂肪細胞製造。PAI-1 由於抑制血纖維蛋白溶解，所以會形成血栓，它也抑制基質金屬蛋白酶 (matrix metalloproteinases) 而與癌細胞之轉移有關，如肥胖代謝症候群，癌症病人 PAI-1 之濃度上升^{54,55}。

血管收縮素 II (angiotensin II) 促使 PAI-1 之合成，而加速血管硬化。PAI-1 也被 TSP (thrombospondin，從未成熟神經膠質星狀細胞製造之具抗血管新生、促凋亡、調節免疫作用的多功能蛋白質，它也促使神經突觸的發育) 所活化⁵⁶。

(6) 菸鹼醯胺磷酸核糖轉移酶 (Nicotinamide phosphoribosyl transferase, Nampt)

2002 年發現的菸鹼醯胺磷酸核糖轉移酶，在 2005 年被認為是內臟脂肪細胞所分泌的，它可促 B cell 之成熟故稱為 pre B cell colony-enhancing factor (PBEF)⁵⁷，有似胰島素之作用，可促進血管平滑肌增生，稱為 visfatin^{57,58}。

(7) 細胞素 (Cytokines) 與發炎體 (Inflammasome)

脂肪細胞堆積在脂肪組織，因血液供應不足缺氧而壞死，為了消除死亡的脂肪細胞而入侵的巨噬細胞，大量釋出具發炎作用的細胞素，但這些細胞素，如腫瘤壞死因子 (Tumor necrosis factor-alpha; TNF α)、白細胞介素 6 (Interleukin 6; IL-6)、MCP 單核細胞化學吸引蛋白 (MCP, monocyte chemoattractant protein)，由血液帶到肝臟，是引起肝炎、肝癌的原因之一⁴⁻⁶。

發炎體 (inflammasome) 是 Nod (nucleotide-binding oligomerization domain)-like receptor (NLR) 與蛋白適應器 (adaptor protein) 的複合體。蛋白適應器為含有凋亡酶吸引區塊 (caspase-recruitment domain) 的凋亡相關的蛋白質 (apoptosis-associated speck like protein)。發炎體聚集 (oligomerizes) 後，活化 caspase-1，將白細胞介素-1 β 的先質

(proIL-1 β)變成可運作及可分泌出來之白細胞介素-1 β (IL-1 β)而引起發炎的反應。發炎體之形成，先要有足量的NLR及proIL-1 β ，此為第一段(signal 1)，第二段(signal 2)為有微生物的RNA、DNA、細胞壁碎片(cell wall component)及其毒素(toxin)的出現。而胰島類澱粉多胜肽(islet amyloid polypeptide, IAPP)可活化發炎體⁵⁹⁻⁶¹。降血糖藥glyburide為發炎體之抑制劑，它抑制胰島類澱粉多胜肽(islet amyloid polypeptide, IAPP)引起之IL-1 β 產生，使低密度脂蛋白降低，加強葡萄糖之代謝⁶²。

一些類澱粉蛋白(amyloids)，不正常結構或不正常摺疊(abnormal folding)的多胜肽或蛋白質，會干擾或破壞身體的正常功能，除了與高血壓、血管硬化、關節炎等有關，也與中樞神經退化(巴金森、老年癡呆、舞蹈症、漸凍症等)⁶³有關。

(8) 維他命A結合蛋白-4 (Retinol binding protein 4, RBP4)

RBP4是在剔除glucose transporter 4 (Glu4)的鼯鼠找到的。RBP4與維他命A結合而將維他命A從肝臟帶到身體各部，此結合於血中再與transthyretin結合，而可防止維他命A從腎臟流失到尿中。RBP4是在血中葡萄糖降低時由脂肪細胞分泌的，與胰島素抗藥性有關^{64,65}。

以上這些從脂肪細胞分泌的活性肽或蛋白質，統稱為脂肪因子。這些發現使我們認知脂肪細胞除了儲存能量，也是體內最大的內分泌器官。

四、心血管病與糖尿病的共同危險因素

約75%以上之糖尿病人也有高血壓、過重。近十年內，肥胖、有糖尿病之冠心病患者，其死亡率比無糖尿病之冠心病患者高二至四倍。無高血壓之糖尿病人，其死亡率因降血糖之應用而降

低。但是有高血壓之糖尿病人，未因使用降血糖藥而使死亡率下降。心血管病與糖尿病的共同危險因素及其處理之標的如下⁶⁶：

1. 大麻受體被刺激，使食慾及基礎代謝率上升。大麻受體阻斷劑則抑制食慾。
2. 似胰血糖升高素胜肽1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1)，如 incretin[為GLP-1及glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)]會刺激食物引起的胰島素分泌，抑制胰血糖升高素之分泌，而有抑制食慾、降血壓、抗發炎、減肥作用。

DPP4 (dipeptidyl peptidase protease 4)促使GLP1分解，DPP4之抑制劑使 incretin 上升。

腸道血管收縮胜肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 及垂體腺苷酸環化酶一活化之多胜肽 (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP) 會促使胰島素之分泌而降血糖。

3. 鈉離子葡萄糖共同運載體 (sodium-glucose co-transporter, SGLT) 為負責葡萄糖、氨基酸、維他命、電解質進出細胞之膜蛋白質，SGLT2 主要位在腎小管，其抑制劑可降血糖、糖尿病性腎炎、尿蛋白。
4. 肝臟使低密度脂蛋白 (LDL)、三酸甘油脂 (triglyceride)、胰島素抗藥性 (insulin resistance) 上升、高密度脂蛋白 (HDL) 的下降。選擇性過氧化物酶體增生體活化的受體調節劑 (selective peroxisome proliferator-activated receptor modulators, SPPARMs)，第一型的11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD1)，sirtuin 1, protein tyrosine phosphatase 1 β ，除對肝臟有相反的作用，對肌肉、脂肪細胞的胰島素抗藥性有降低之作用，也降低發炎性細胞素之分泌。
5. Aspirin, salsalate 及白細胞介質-1 (IL-1) 受體對抗劑，是細胞核因子NF- κ B (nuclear factor- κ B) 之抑制劑，可以加強脂連素之分泌，改善血糖、胰島素抗藥性及發炎。

IL-1 破壞胰島素之分泌，使胰臟 β -細胞死亡，其對抗劑有降血糖具抗發炎及保護心肌之作用。

細胞核因子- κ B 為一種轉錄因子 (transcription factor)，是調節啟動轉錄的蛋白質。在外界發炎性刺激因素，如白細胞介質-1 (IL-1)、腫瘤壞死因子- α (TNF- α) 的刺激下，將 IKK β (I- κ B 激酶- β 的抑制劑) 活化，而使細胞核因子的活性出現，使活化的細胞核因子 (是 p50 與 p60 的結合體) 和 κ B 的認知區及 CREB-binding protein (CBP) 結合，而產生組蛋白乙醯轉移酶 (histone acetyltransferase) 的作用。已知細胞核因子- κ B 涉及廣泛的生化、免疫反應。

6. 緘默信息調控蛋白 (sirtuin family) 的活化劑可加強肌肉、脂肪、肝細胞對胰島素之敏感度，而有降血糖、降心血管疾病之作用，白藜蘆醇 (resveratrol) 有相似之作用，而可延緩老化。

五、益生菌 (Probiotics) 及不消化之纖維素 (Prebiotics)

人全身有 60 兆個細胞，與人共生之細胞超過此數，在腸道有 1,000 到 1,150 種共 9 個門，主為厚壁菌門 (Firmicutes) 與擬桿菌門 (Bacteroidetes)，為數達數兆 (10^{14}) 個細菌。乳酸菌 (與發酵產品相關) 和雙歧桿菌 (屬於厚壁菌門)，可做為控制體重的標的，稱為益生菌。已知這些細菌提供水溶性維生素 (B1, 2, 6, 12 與葉酸) 及油溶性維他命 H (biotin) 與 K，必需胺基酸，更降低膽固醇，促進鐵、鈣、鎂的吸收。而這些細菌若失調，會引起腸道發炎及代謝症候群。但體重降低，也會改變腸中的細菌。影響腸中細菌的因素包括宿主 (基因、性別、年齡、免疫系統、腸道的活動)，食物 (不消化的纖維素、脂肪、吃的益生菌)^{67,68}。高脂肪食物使格蘭氏陽性細菌製造更多的脂多醣體 (lipopolysaccharides)，引起宿主肥胖、糖尿病及

發炎。嬰兒出生時之雙叉菌 (Bifidobacterium) 較低者，以後會較胖^{69,70}。但仍有一些研究指出，益生菌和肥胖無關⁶⁹。或許因此歐盟禁止廣告宣傳益生菌之作用。

在德國海德堡的歐洲分子生物實驗室的波爾克 (Peer Bork) 依人體腸道細菌的 DNA 序列，將之分為三基體本型，並認為其在腸道之存在與年齡、性別、體重、國籍無關，而與血型及免疫系統的影響有關⁷⁰，因之腸道細菌仍是有待進一步研究的項目。

六、緘默信息調控蛋白 (Silent information regulator, sir 或 sirtuins)

簡單的說，Sirtuins 是具有去乙醯酶 (deacetylase) 或單 ADP 核糖轉移酶 (mono-ADP-ribosyl transferase) 的蛋白質。因之，sirtuins 會調整這二種酶所涉及的一些重要的細胞功能。

在 2000 年 Lin 等發現在啤酒酵母菌，控制熱量的供應，出現緘默信息調整蛋白質 (silent information regulator, sir2)⁷¹。繼之發現從原核細胞界 (prokaryotes) 到哺乳動物，都有 Sir2 同系的蛋白質 (sirtuins, SIRT1)⁷²。在大鼠及人類細胞，於減少熱量攝取下，在白脂肪細胞、肝、骨骼肌、腦、腎，發現 SIRT1 之量提升。到 2008 年，已發現有七種 SIRT，其中以對 SIRT1 之研究最多。如 SIRT1 過度表現的鼯鼠，體重降低，脂肪減少，血中總膽固醇降低，對葡萄糖的利用更好，代謝率提升，氧消耗量增加，運動功能更好。而沒有 SIRT1 的鼯鼠，則無法適應節食的情況⁷³。進一步更瞭解，SIRT1 由於使二胺基乙酸 (lysine) 去乙醯，而會活化 PGC1 α (peroxisome proliferator activated receptor- γ co-activator 1 α) 蛋白，此蛋白質可以調整與代謝相關的基因，也就是將外界的刺激因素和粒線體的代謝功能聯結。已知粒腺

體隨老化而功能降低，而與胰島素抗藥性及老化相關的癌症有關聯。而降低熱量的攝取，可以提升粒腺體的功能。所以可以活化 SIRT1 的藥物可以產生像節食一樣的作用⁷⁴⁻⁷⁶。

葡萄皮及種子所含的白藜蘆醇就可以活化 SIRT1，直接也活化神經細胞的 AMPK (AMP-dependent protein kinase，為另一細胞能量感受器，在節食時被活化)，活化雌激素受體，影響細胞分裂週期，氧化壓力下細胞的存活，促胰島素之分泌，抗發炎、抑制脂肪的形成、抑制癌的生長。白藜蘆雖然有活化 SIRT1 的作用，但有效濃度仍然偏高，而尋找更有效的 SIRT1 或其他 sirtuins 活化劑的工作，正積極進行中，並獲得不少成果^{73,77,78}。

七、肥胖之藥物處理

過去七十年間，安非他命、甲狀腺素、麻黃素、咖啡因、利尿劑等，都曾經當做減肥藥，但終究發現都是不合理想。近年開發的減肥藥，分為直接促進新陳代謝或抑制食慾，及間接抑制胃腸道吸收二大類。但是開發出來的減肥藥，幾乎也都不理想⁶⁸。

不少藥物以抑制腸道對脂肪之吸收來達到減肥作用。但長期而言，使脂溶性維生素吸收減少，也常發生肛漏油脂。咖啡、安非他命有抑制食慾，加強代謝之功能。自從發現瘦體素在肥胖老鼠的減肥功能後，也在人體試驗其減肥作用，但發現胖子體內因已有高量的瘦體素，以致對外加的瘦體素療效不彰。

瘦體素與澱粉不溶素 (amylin)，為從胰臟 β 細胞和胰島素同時分泌的多胜肽類蛋白質，可以使 β 細胞凋亡，可加強下視丘對瘦體素的作用，它們的製劑，也確有減肥作用。

在 2006 年 6 月，賽諾菲安萬特藥廠 (Sanofi-Aventis) 開始出售減肥藥 rimonabant (Accomplia)，

它是大麻受體 (cannabinoid CB1) 的對抗劑，也抑制 ghrelin 之作用而產生抑制食慾的作用。但在 2008 年 10 月，因為和安慰劑比較，服用 rimonabant 者，發生心理上嚴重的副作用，如憂鬱、睡眠不正常、焦慮、攻擊、有自殺傾向，而停用⁷⁹。2010 年 1 月，另一食慾抑制劑，sibutramine (Meridian 諾美婷)，它是抑制單胺重吸收而延長單胺的作用時間，由於使腦中風，心臟病發作機會上升，而在歐洲被禁用⁶⁸。施寶貴藥廠則進行開發 ghrelin 與一種海蝸牛 (鑰孔帽貝) 分離到的蛋白質 (hemocyanin) 相結合，以清除血中 ghrelin 的疫苗。

大麻是有名的心理作用藥物，天方夜譚 (一千零一夜) 中，對服用大麻的人，會有飢餓、性慾增強、做美夢的後果，有生動的描述。近代的研究，瞭解人類身體各處，如腦、心、腸、肝都有內生性大麻及其受體。大麻，內生性大麻及受體和渴望、情緒、痛覺、記憶有關。

從大麻萃取出來的藥效成分 dronabinol (δ -9-tetrahydrocannabinol; Marinol)，已可以人工合成，它是大麻受體的作用劑，在臨床上作為預防癌症病人接受化療時的嘔吐，及給得愛滋病人，做為促進食慾之用。副作用是心悸、心跳加速、血管擴張、低血壓、結膜出血及心理上的興奮、欣慰感、恍惚、冷漠、暈眩、焦慮、偏執，想法離奇，而忽然停藥後有失眠、不安寧、易怒⁸⁰。

大麻受體的對抗劑，如預期的可以當減肥藥，但是因為大麻受體遍佈身體各處，也難怪副作用或毒性不少。前文所說大麻會引起渴望，就是說吸了大麻以後，會想一再吸用，這是大麻和鴉片的作用，彼此會增強的原因。幾乎對大麻、鴉片、酒菸、咖啡、賭甚至性好漁色，都包括在渴望之列。這也是大麻吸引很多心理、生理、藥理學家興趣之處，如何發展出有選擇性作用的大麻作用藥或對抗劑，這好像，如何開發像嗎啡一樣有好止痛作用，而沒有其他嗎啡副作用的藥一樣是將

來的重要題目。

減肥藥的全球市場，2010年已超過20億美元，美國、歐洲及日本就共佔一半。所以即使減肥藥平均只減體重的十分之一，而且不易長期有效，因為抑制了食慾或胃腸道的吸收，體內就有另外相反的作用被活化起來，減肥藥仍是藥廠想開發的項目。例如瑞士艾納（Arena）藥廠開發選擇性的作用於5HT_{2C}受體，而非幻覺及心臟功能有關的5HT_{2A}、5HT_{2B}的新藥Lorcaserin已在2009年完成第三期臨床試驗。維佛斯（Vivus）藥廠開發的Qnexa，是phentermine（抑制食慾）加topiramate（抗痙攣及抗偏頭痛）。Orexigen藥廠開發的Contrave是bupropion加naltrexone，Empatic是bupropion加zonisamide，都採用以前臨床上於處理其他疾病，而發現有減肥作用的藥物，將之併用製造出新型複方，利用各別藥物作用機理不

同而發揮藥效增強的作用，但劑量降低而減少副作用（如bupropion及topiramine會引起自殺的念頭，topiramine還會引起記憶不良、混亂及青光眼）。Contrave, Lorcaserin分別在2009年7月及9月完成臨床試驗第三期之臨床試驗，Qnexa也在2009年9月完成第三期臨床試驗⁸¹。Lorcaserin（Belvig）已於2012年6月被美國FDA核准上市，這是13年來首次上市核准在美國上市之減肥藥。2012年7月，Qnexa（改名為Qsymia）繼之亦被美國FDA核准上市。

八、可能具減肥作用的植物藥

植物或傳統應用的植物藥，是想開發新藥時，最常被考慮到的對象。表一列出可能具減肥作用的植物藥及其作用成份。

表一 具減肥作用的植物

植物 / 藥材 / 食物名	學名	作用成分及機轉與參考文獻
人參或西洋參	<i>Panax ginseng & Panax quinquefolium</i>	皂苷 Rg1, Re, Rg2, Rb1, Rc, Rb2, Rb3, Rd 抑制食慾、降體重 ^(68,82-85)
小麥	<i>Triticum turgidum & Triticum aestivum</i>	澱粉分解酶抑制劑 (α -amylase inhibitor) ^(68,86)
天文草（金鈕扣）花蕾	<i>Spilanthes acmella</i>	脂分解酶抑制劑 (lipase inhibitor) ⁽⁸⁷⁾
甘草	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	⁽⁸⁸⁾
石榴葉	<i>Punica granatum</i>	⁽⁸⁹⁾
旱柳葉	<i>Salix matsudana</i>	多酚類，澱粉分解酶及脂分解酶抑制劑 ^(90,91)
蓮葉	<i>Nelumbo</i>	⁽⁹²⁾
桑葉	<i>Morus alba</i>	1-deoxynojirimycin, 澱粉分解酶抑制劑 ⁽⁹³⁾
菜豆	<i>Phaseolus vulgaris</i>	Phaseolamin, 澱粉分解酶抑制劑 ⁽⁹⁴⁾
辣椒	<i>Capsicum frutescens</i>	辣椒素 (capsicin) 抑制食慾 ^(95,96)

植物 / 藥材 / 食物名	學 名	作用成分及機轉與參考文獻
蒟蒻	<i>Amorphophalms konjac</i>	葡萄甘露聚糖 (glucomanan) 具飽足感及減少脂肪吸收 ⁽⁹⁷⁾
Hoodia 屬植物 (夾竹桃科)	<i>Hoodia alstonii</i> 等共 13 種	Mitragynine ⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾
美麗帽柱木 (茜草科) 樹葉	<i>Mitragyna speciosa</i>	(101)
Khat 阿拉伯茶樹 (衛矛科) 樹葉	<i>Catha edulis</i>	羥基檸檬酸 (hydroxycitric acid) ^(102,103)
藤黃果	<i>Garcinia cambogia</i>	(104)
洛神花	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	(105)
關華豆	<i>Cyamopsis tetragonolobus</i>	多醣體半乳糖配甘露聚糖 (galactomanan) ^(106,107)
地羊鵝	<i>Lotus corniculatus</i>	(108)
天藍 (黑莢苜蓿)	<i>Medicago lupulina</i>	(108)
葫蘆巴	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	(108)
神黃豆	<i>Cassia agnes</i>	(108)
排錢草	<i>Phyllodium pulchellum</i>	(108)
印度野生仙人掌	<i>Caralluma fimbriata</i>	Pregnane glycoside ⁽¹⁰⁹⁾
大花紫薇	<i>Lagerstroemia speciosa</i>	Pentacyclic triterpene, corosolic acid ⁽¹¹⁰⁾
黃連	<i>Coptis chinensis</i>	小檗鹼 (berberine) 增加脂連素的表現 ⁽¹¹¹⁾
紫薇花	<i>Lagerstroemia indica</i>	(108)

結 論

大部份的慢性病，如肥胖及相關的高血壓、糖尿病等症候群，是多種因素造成的，在病狀出現前，身體內各種生理 (包括神經、內分泌系統)、生化及免疫等防禦或代償作用逐步發揮至無法克服，終導致病況出現，並惡化。所以很難只靠一

種方法或藥物，而必需多種藥物或多種方法處理慢性病。

身體健康須要終生不放棄的經營與管理。控制體重方式為減少或戒斷不良因素，維持良好作息，訓練自己平和的心境來降低心理壓力，保持持續的運動習慣，控制飲食，平均攝取不同的營養品等。防患勝於治療，所以需及早預防罹病原因的形成，服藥治病已是下策。

參考文獻

1. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol.*, 3:565-574, 2002.
2. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.*, 348:1625-1638, 2003.
3. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat. Rev. Cancer*, 4:579-591, 2004.
4. Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali ZR, Holzer RG, *et al.* Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*, 140:197-208, 2010.
5. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and metabolic complications of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 93:564-573, 2008.
6. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, *et al.* A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N. Engl. J. Med.*, 352:1138-1145, 2005.
7. Arkinson TJ. Central and peripheral neuroendocrine peptides and signaling in appetite regulation: considerations for obesity pharmacotherapy. *Obes. Rev.*, 9:108-120, 2008.
8. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404:661-671, 2000.
9. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron*, 22:221-232, 1999.
10. Ritter RC, Covasa M, Matson CA. Cholecystokinin: Proofs and prospects for involvement in control of food intake and body weight. *Neuropeptides*, 33:387-399, 1999.
11. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*, 444:854-859, 2006.
12. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, *et al.* A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409:194-198, 2001.
13. Näslund E, Hellström PM. Appetite signaling: From gut peptides and enteric nerve to brain, *Physiol. Behav.*, 92:256-262, 2007.
14. Shapiro A, Mu W, Roncal C, Cheng KY, Johnson RJ, Scarpace PJ. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 295:R1370-1375, 2008.
15. Erlanson-Albertsson C. How palatable food disrupts appetite regulation. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 97:61-73, 2005.
16. Kirkham T, Williams C. Synergistic effects of opioid and cannabinoid antagonists on food intake, *Psychopharmacologia*, 153:267-270, 2001.
17. Cota D, Proulx K, Smiths KAB, Kozma SC, Thomas G, Woods SC, *et al.* Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science*, 312:927-930, 2006.
18. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, *et al.* Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, 325:201-204, 2009.
19. Ichimura A, Hirasawa A, Poulain-Godefroy O, Bonnefond A, Hara T, Yengo L, *et al.* Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature*, 483:350-357, 2012.
20. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395:763-770,

- 1998.
21. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 26:1407-1433, 2002.
22. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, 394:897-901, 1998.
23. Taleb S, Herbin O, Ait-Oufella H, Verreth W, Gourdy P, Barateau V. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2691-2698, 2007.
24. Knight W, Seth R, Boron J, Overton J. Short-term physiological hyperleptinemia decreases arterial blood pressure. *Regul. Pept.*, 154:60-68, 2009.
25. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu. Rev. Physiol.*, 62:413-437, 2000.
26. Brennan AM, Mantzoros CS. Drug insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology-emerging clinical applications. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2:318-327, 2006.
27. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J. Leukoc. Biol.*, 68:437-446, 2000.
28. Greggreen Ed, Maffei M, Braden VV, Proence R, Resilva U, Zhang Y, *et al.* The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res.*, 5:5-12, 1995.
29. Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409:307-312, 2001.
30. Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G, *et al.* Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes. Res.*, 10:1095-1103, 2001.
31. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF-kappa B-dependent pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 334:1092-1101, 2005.
32. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, *et al.* Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*, 108:736-740, 2003.
33. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet*, 359:46-47, 2002.
34. Duman BS, Turkoglu C, Gunay D, Cagatay P, Demiroglu C, Buyukdevrim AS. The interrelationship between insulin secretion and action in type 2 diabetes mellitus with different degrees of obesity: evidence supporting central obesity. *Diabetes Nutr. Meta.*, 16:243-250, 2003.
35. Way JM, Görgün CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Harrington WW, *et al.* Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J. Biol. Chem.*, 276:25651-25653, 2001.
36. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, *et al.* Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88:4848-

- 4856, 2003.
37. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, Crawford SE, Xu H, Benedict W, Bouck NP. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science*, 285:245-248, 1999.
38. Gao G, Li Y, Gee S, Dudley A, Fant J, Crosson C, *et al.* Down-regulation of vascular endothelial growth factor and up-regulation of pigment epithelium-derived factor: a possible mechanism for the anti-angiogenic activity of plasminogen kringle 5. *J. Biol. Chem.*, 277:9492-9497, 2002.
39. Guan M, Pang CP, Yam HF, Cheung KF, Liu WW, Lu Y. Inhibition of glioma invasion by overexpression of pigment epithelium-derived factor. *Cancer Gene Ther.*, 11:325-332, 2004.
40. Ho TC, Chen SL, Yang YC, Liao CL, Cheng HC, Tsao YP. PEDF induces p53-mediated apoptosis through PPAR gamma signaling in human umbilical vein endothelial cells. *Cardiovasc. Res.*, 76:213-223, 2007.
41. Tombran-Tink J, Chader GG, Johnson LV. PEDF: a pigment epithelium-derived factor with potent neuronal differentiative activity. *Exp. Eye Res.*, 53:411-414, 1991.
42. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr. Biol.*, 8:335-338, 1998.
43. Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J. Mol. Med.*, 80:696-702, 2002.
44. Coppola A, Marfella R, Coppola L, Tagliamonte E, Fontana D, Liguori E, *et al.* Effect of weight loss on coronary circulation and adiponectin levels in obese women. *Int. J. Cardiol.*, 134:414-416, 2008.
45. Kaklamani VG, Sadim M, Hsi A, Offit K, Oddoux C, Ostrer H, *et al.* Variants of the adiponectin and adiponectin receptor 1 genes and breast cancer risk. *Cancer Res.*, 68:3178-3184, 2008.
46. Renaldi O, Pramono B, Sinorita H, Purnomo LB, Asdie RH, Asdie AH. Hypoadiponectinemia: a risk factor for metabolic syndrome. *Acta. Med. Indones.*, 41:20-24, 2009.
47. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, *et al.* Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 423:762-769, 2003.
48. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes. Metab.*, 9:282-289, 2007.
49. Coppola A, Marfella R, Coppola L, Tagliamonte E, Fontana D, Liguori E, *et al.* Effect of weight loss on coronary circulation and adiponectin levels in obese women. *Int. J. Cardiol.*, 134:414-416, 2008.
50. Zhu N, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Hoogeveen RC, Pereira M, *et al.* High-molecular-weight adiponectin and the risk of type 2 diabetes in the ARIC study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 95:5097-5104, 2010.
51. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 148:293-300, 2003.
52. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.*, 18:263-270, 2007.
53. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101:10308-10313, 2004.

54. Boncela J, Papiewska I, Fijalkowska I, Walkowiak B, Cierniewski CS. Acute phase protein alpha 1-acid glycoprotein interacts with plasminogen activator inhibitor type 1 and stabilizes its inhibitory activity. *J. Biol. Chem.*, 276:35305-35311, 2001.
55. Elokda H, Abou-Gharbia M, Hennen JK, McFarlane G, Mugford CP, Krishnamurthy G, *et al.* Tiplaxtinin, a novel, orally efficacious inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1: design, synthesis, and preclinical characterization. *J. Med. Chem.*, 47:3491-3494, 2004.
56. Haviv F, Bradley MF, Kalvin DM, Schneider AJ, Davidson DJ, Majest SM, *et al.* Thrombospondin-1 mimetic peptide inhibitors of angiogenesis and tumor growth: design, synthesis, and optimization of pharmacokinetics and biological activities. *J. Med. Chem.*, 48:2836-2846, 2005.
57. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol. Cell. Biol.*, 14:1431-1437, 1994.
58. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, *et al.* Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 307:426-430, 2005.
59. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol. Cell*, 10:417-426, 2002.
60. Yu HB, Finlay BB. The caspase-1 inflammasome: a pilot of innate immune responses. *Cell Host. Microbe*, 4:198-208, 2008.
61. Guarda G, Dostert C, Staehli F, Cabalzar K, Castillo R, Tardivel A, *et al.* T cells dampen innate immune responses through inhibition of NLRP1 and NLRP3 inflammasomes. *Nature*, 460:269-274, 2009.
62. Powers AC, D'Alessio D. "Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes mellitus", in Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (eds), *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 12th ed., McGraw-Hill Co., Inc. New York, pp. 1237-1274, 2011.
63. Standaert DG, Roberson ED. Treatment of central nervous system degenerative disorders, In Brunton LL, Chabner Chabner BA, Knollmann BC (eds). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 12th ed. McGraw-Hill Co, Inc. New York, p. 610, 2011.
64. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, *et al.* Serum retinal protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 436:356-362, 2005.
65. Herman MA, Kahn BB. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J. Clin. Invest.*, 116:1767-1775, 2006.
66. DeSouza C, Fonseca V. Therapeutic targets to reduce cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 8:361-367, 2009.
67. Neyrinck AM, Delzenne NM. Potential interest of gut microbial changes induced by non-digestible carbohydrates of wheat in the management of obesity and related disorders. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Meta. Care*, 13:722-728, 2010.
68. Yuliana ND, Jahangir M, Korthout H, Choi YH, Kim HK, Verpoorte R. Obesity management: Comprehensive review on herbal medicine for energy intake suppression. *Obes. Rev.*, 12:499-514, 2010.
69. Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of

- prebiotics and probiotics. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 7:639-646, 2011.
70. Yong ED. Gut microbes establish your identity. *Discover*, 01/02:41, 2012.
71. Lin SJ, Defossez PA, Guarente L. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science*, 2589: 2126-2128, 2000.
72. Frye RA. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir 2-like proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 273:793-798, 2000.
73. Lavu S, Boss O, Elliott PJ, Lambert PD. Sirtuins—novel therapeutic targets to treat age-associated diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 7:841-853, 2008.
74. Singh KK. Mitochondrial dysfunction is a common phenotype in aging and cancer. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1019:260-264, 2004.
75. Nemoto SM, Fergusson M, Finkel T. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1 α . *J. Biol. Chem.*, 280:16456-16460, 2005.
76. Nisoli E. Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS. *Science*, 310:341-347, 2005.
77. Marambaud P, Zhao H, Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid- β peptides. *J. Biol. Chem.*, 280:37377-37382, 2005.
78. Dasgupta B, Milbrandt J. Resveratrol stimulates AMP kinase activity in neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104:7217-7222, 2007.
79. "Anti-obesity drug use suspended". *BBC News*. 23 October, 2008.
80. Sharkey KA, Wallace JL. Treatment of disorders of bowel motility and water flux; Anti-emetics; Agents used in biliary and pancreatic disease, in: Brunton LL, Chabner Chabner BA, Knollmann BC (eds), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 12th ed. McGraw-Hill Co, Inc., New York, pp. 1323-1349, 2011.
81. Jones D. Novel pharmacotherapies for obesity poised to enter market. *Nat. Rev.*, 8:833-834, 2009.
82. Chen CF, Chiou WF, Zhang JT. Comparison of pharmacological effects of *Panax ginseng* and *Panax quinquefolium*. *Acta. Pharmacol. Sin.*, 29:1103-1108, 2008.
83. Liao JF, Shen YC, Huang YT, Chen CF. Pharmacology of polysaccharides from Ginseng species. *Int. J. Biomed. Pharmaceut. Sci.*, 6:63-69, 2012.
84. Kim JH, Hahm DH, Yang DC, Kim JH, Lee HJ, Shim I. Effect of crude saponin of Korean red ginseng on high-fat diet induced obesity in the rat. *J. Pharmacol. Sci.*, 97:124-131, 2005.
85. Kim JH, Kang SA, Han SM, Shim I. Comparison of the antiobesity effects of the protopanaxadiol- and protopanaxatrioltype saponins of red ginseng. *Phytother. Res.*, 23:78-85, 2008.
86. Fordyce-Baum M, Langer L, Mantero-Atienza E, Crass R, Beach R. Use of an expanded-whole-wheat product in the reduction of body weight and serum lipids in obese females. *Am. J. Clin. Nutr.*, 50:30-36, 1989.
87. Ekanem AP, Wang M, Simon JE, Moreno DA. Antiobesity properties of two African plants (*Aframomum meleguetta* and *Spilanthes acmella*) by pancreatic lipase inhibition. *Phytother. Res.*, 21:1253-1255, 2007.
88. Won SR, Kim SK, Kim YM, Lee PH, Ryu JH, Kim JW, Rhee HI. Licochalcone A: a lipase inhibitor from the roots of *Glycyrrhiza uralensis*. *Food Res. Int.*, 40:1046-1050, 2007.

89. Lei F, Zhang XN, Wang W, Xing DM, Xie WD, Su H, Du LJ. Evidence of anti-obesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice. *Int. J. Obes.*, 31:1023-1029, 2007.
90. Han LK, Sumiyoshi M, Zhang J, Liu MX, Zhang XF, Zheng YN, Okuda H, Kimura Y. Anti-obesity action of *Salix matsudana* leaves (Part 1). Anti-obesity action by polyphenols of *Salix matsudana* in high fat-diet treated rodent animals. *Phytother. Res.*, 17:1188-1194, 2003.
91. Han LK, Sumiyoshi M, Zheng YN, Okuda H, Kimura Y. Antiobesity action of *Salix matsudana* leaves (Part 2). Isolation of anti-obesity effectors from polyphenol fractions of *Salix matsudana*. *Phytother. Res.*, 17:1195-1198, 2003.
92. Ono Y, Hattori E, Fukaya Y, Imai S, Ohizumi Y. Anti-obesity effect of *Nelumbo nucifera* leaves extract in mice and rats. *J. Ethnopharmacol.*, 106:238-244, 2006.
93. Oku T, Yamada M, Nakamura M, Sadamori N, Nakamura S. Inhibitory effects of extractives from leaves of *Morus alba* on human and rat small intestinal disaccharidase activity. *Br. J. Nutr.*, 95:933-938, 2007.
94. Celleno L, Tolaini M, D'Amore A, Perricone N, Preuss H. A dietary supplement containing standardized *Phaseolus vulgaris* extract influences body composition of overweight men and women. *Int. J. Med. Sci.*, 4:45, 2007.
95. Westerterp-Plantenga MS, Smeets A, Lejeune MPG. Sensory and gastrointestinal satiety effects of capsaicin on food intake. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 29:682-688, 2004.
96. Smeets A, Westerterp-Plantenga M. The acute effects of a lunch containing capsaicin on energy and substrate utilisation, hormones, and satiety. *Eur. J. Nutr.*, 48:229-234, 2009.
97. Gonzalez C, Fernandez M, Sahagun A, Garcia V, Diez L, Calle P, Castro R, Sierra V. Glucomannan: properties and therapeutic applications. *Nutr. Hosp.*, 19:45-50, 2004.
98. Rumalla C, Avula B, Shukla Y, Wang Y, Pawar R, Smillie T, Khan I. Chemical fingerprint of *Hoodia* species, dietary supplements, and related genera by using HPTLC. *J. Sep. Sci.*, 31:3959-3964, 2008.
99. MacLean DB, Luo LG. Increased ATP content/production in the hypothalamus may be a signal for energy-sensing of satiety: studies of the anorectic mechanism of a plant steroidal glycoside. *Brain Res.*, 1020:1-11, 2004.
100. Kumar A, Vimalavathini R. Possible anorectic effect of methanol extract of *Benincasa hispida* (Thunb). Cogn, fruit. *Indian J. Pharmacol.*, 36:348-350, 2004.
101. Kumarnsit E, Keawpradub N, Nuankaew W. Acute and long-term effects of alkaloid extract of *Mitragyna speciosa* on food and water intake and body weight in rats. *Fitoterapia*, 77:339-345, 2006.
102. Kalix P. *Catha edulis*, a plant that has amphetamine effects. *Pharm. World Sci.*, 18:69-73, 1996.
103. Murray CDR, Le Roux CW, Emmanuel AV, Halket JM, Przyborowska AM, Kamm MA, Murray-Lyon IM. The effect of Khat (*Catha edulis*) as an appetite suppressant is independent of ghrelin and PYY secretion. *Appetite*, 51:747-750, 2008.
104. Lewis YS, Neelakantan S. (-)-Hydroxycitric acid—the principal acid in the fruits of *Garcinia cambogia* desr. *Phytochemistry*, 4:619-625, 1965.
105. Hansawasdi C, Kawabata J, Kasai T. α -Amylase inhibitors from roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) tea. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 64:1041-1043, 2000.

106. Krotkiewski M. Effect of guar gum on body-weight, hunger ratings and metabolism in obese subjects. *Br. J. Nutr.*, 52:97-105, 1984.
107. Darwiche G, Bjorgell O, Almer LO. The addition of locustbean gum but not water delayed the gastric emptying rate of a nutrient semisolid meal in healthy subjects. *BMC Gastroenterol.*, 3:12, 2003.
108. Kiangsu Institute of Modern Medicine, *Encyclopedia of Chinese drugs*, 2 Vols. Shanghai Scientific and Technical Publications, Shanghai, 1977.
109. Kuriyan R, Raj T, Srinivas S, Vaz M, Rajendran R, Kurpad A. Effect of *Caralluma fimbriata* extract on appetite, food intake and anthropometry in adult Indian men and women. *Appetite*, 48:338-344, 2007.
110. Hou W, Li Y, Zhang Q, Wei X, Peng A, Chen L, Wei Y. Triterpene acids isolated from *Lagerstroemia speciosa* leaves as alpha-glucosidase inhibitors. *Phytother. Res.*, 23: 614-618, 2008.
111. Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans. *Curr. Diab. Rep.*, 5:136-140, 2005.

Obesity Related Metabolic Complications and Anti-Obesity Drugs

Ling-Yi Wu¹, Chieh-Fu Chen^{2,3,4,*}, Eagle Yi-Kung Huang⁵

¹*TriService General Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.*

²*Institute of Pharmacology, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan, R.O.C.*

³*National Research Institute of Chinese Medicine, Ministry of Health and Welfare, Taipei, Taiwan, R.O.C.*

⁴*The Chih-Ying Plant Research and Development Foundation, Taipei, Taiwan, R.O.C.*

⁵*Department of Pharmacology, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan, R.O.C.*

(Received 30th November 2012, accepted 23th January 2013)

Obesity and overweight caused hypertension, type 2 diabetes, atherosclerosis, cancer and other metabolic complications (M.C.). Therefore, control of body weight by inhibiting appetite or nutrient absorption is essential for the prevention of M.C. More than 40 hormones, neuropeptides, enzymes, cell signaling molecules and their receptors are involved in the regulation of body weight. Being related to M.C., leptin, adiponectin, pigment epithelium derived factor, resistin, inflammasomes, and other inflammatory adipocytokines released from adipocytes and macrophage that infiltrated to adipose tissue. Such a complexity and reciprocal feedback mechanisms make the development of new anti-obesity drugs to be with minimal success. Still, they are targets for future anti-obesity drugs. Accomplia and Sibutramine suppress appetite by acting on cannabinoid (CB1) receptor and inhibiting monoamine reuptake, respectively. They were withdrawn from the market for their serious toxic effects, which leads to the approach by combining two drugs to decrease their toxicity. Those are Contrave (bupropion+naltrexone), Empatic (bupropion+zonisamide) from Orexigen, and Qnexa (phentermine+topiramate) from Vivus. These demonstrated that multiple drug treatment is an important principle for the prevention or management of multiple factorial diseases such as M.C. Sirutins are therapeutic target to treat age-associated diseases. Resveratrol from grape is a sirutins activator and also has other mechanisms in high concentrations or doses. Other compounds acting as more potent sirutins activators have been reported. Moreover, many herbal medicines including traditional Chinese medicine could be useful for the suppression of energy intake or appetite.

Key words: Herbal drugs, metabolic complications, obesity, sirutins, traditional Chinese medicine

*Correspondence to: Chieh-Fu Chen, Institute of Pharmacology, National Yang-Ming University, Tel: +886-2-28267091, E-mail: chiehfuchen@gmail.com

