

# 臺南藥理學院專題研究計畫成果報告

計畫名稱：邊緣性缺銅的大白鼠在不同的醣類及外源性膽固醇飲食下對脂質代

## 謝與礦物質的影響

計畫編號：CNHN-88-03

執行期間：87 年 9 月 1 日至 88 年 6 月 30 日

計畫類別：個別型

主持人：王瑞顯

協同主持人：陳師瑩

## 摘要

本實驗主要目的是探討外源性膽固醇的添加對大白鼠在缺銅性飲食（銅濃度為  $1 \text{ ug/g}$ ）與蔗糖為唯一醣類來源（蔗糖濃度佔食物組成 67%）下所誘導出高血脂症的影響。將 20 隻雄性大白鼠（重約 50 公克），隨機分成 2 組，其中一組額外添加 1% 膽固醇，共飼養 7 週。結果顯示出膽固醇的存在，並不影響血中各種脂質濃度，但會使肝中膽固醇 ( $2.07 \text{ vs } 0.41 \text{ mg/dl}, P < 0.05$ ) 與總脂質值 ( $91.86 \text{ vs } 54.33 \text{ mg/dl}, P < 0.05$ ) 顯著上升。此外膽固醇的存在，亦引起血鐵質顯著下降 ( $0.82 \text{ vs } 2.51 \text{ ppm}, P < 0.05$ ) 並有貧血的徵兆 (ceruloplasmin 及血紅素下降但不顯著)。在分析各器官礦物質含量中，以添加膽固醇組皆有銅濃度下降的趨勢，其中以肝器官更有顯著差異 ( $1.08 \text{ vs } 2.45 \text{ ppm}, P < 0.05$ )。

關鍵字：Copper deficiency, Cholesterol, Ceruloplasmin.

## 前言

一般人類的膳食中均含有幾毫克的銅，不太可能會有缺銅的現象，但某些族群，如慢性腹瀉的嬰兒，吸收不良的成人及素食者，仍有可能會缺銅，且若每日膳食中含高量鋅、纖維素，低量蛋白質及使用大量抗生素等等均有可能導致缺銅(1,2)。根據文獻記載，動物實驗中，缺銅可能會使血膽固醇升高，造成高血膽固醇症(3-4)，又已知蔗糖、果糖均會加重動物缺銅的症狀 (5-8)，動物實驗顯示銅與碳水化合物相互作用之最嚴重後果為心臟破裂而亡；尤其懷孕和哺乳中蔗糖攝取過量而銅攝取太少時，更需特別小心。原本實驗是以蔗糖為大白鼠醣類食物的來源，看在缺銅的飲食下，探討血和肝臟中脂質變化情形；然而在目前高油高糖的飲食風氣下，若又處於缺銅的狀態，則有關的探討文獻並不多；故僅以蔗糖為醣類主要來源，比較 1% 的膽固醇添加與否，探討是否會干擾血和肝中脂質的變化，亦藉此觀察膽固醇與礦物質間的交互作用，有無重要生理意義。由文獻發現膽固醇的添加與否，對脂肪代謝影響甚鉅(9-14)，如 Reiser 等人(9) 認為早期添加膽固醇於鼠飲食中會

影響成鼠血中膽固醇值，然而成鼠則會適應膽固醇而不使血中膽固醇值升高， Narayan(12) 認為飲食中膽固醇不會升高血膽固醇但會改變 LDL 和 HDL 的量，Bartov 等人(13)認為給予膽固醇後會影響鼠的血和肝中膽固醇量，而 Hahn 等人(14)認為餵食時間的長短、鼠的年齡等均會使膽固醇的添加造成不同的影響；至此，膽固醇的添加對於脂質的影響尚未有定論，而本實驗亦可於此獲得部分結論。

## 本 文

壹、對動物生長的影響： 比較添加膽固醇組與對照組之體重增加及攝食狀況可知添加膽固醇與否，並不影響體重的增加及攝食狀況(Table 1)。

貳、血中脂質變化、缺銅指標與貧血的情形： 添加膽固醇組中，血總膽固醇雖較對照組升高 8.7%，但在統計上無意義，其它如 HDL-C、LDL-C 和 TG 的分布，二組也無統計上的差異(Table 2)。膽固醇添加組與對照組相比較 ceruloplasmin 和血中銅值並無顯著差異( $P>0.05$ )，故並不影響銅之缺乏；但血鐵質顯著下降 (0.82 vs 2.51 ppm,  $P<0.05$ ) 並有貧血的徵兆 (血紅素下降但不顯著) (Table 3)，是否膽固醇的添加會進一步干擾銅質代謝，又缺鐵性貧血有時是缺銅所導致，因而發生此一現象，則有待進一步之研究。

參、肝臟中體重、脂質與礦物質的變化(Table 4)：

添加膽固醇組與對照組相比較發現添加膽固醇對肝臟中脂質的分布影響很大，會使肝中膽固醇 (2.07 vs 0.41 mg/dl,  $P<0.05$ ) 與總脂質值 (91.86 vs 54.33 mg/dl,  $P<0.05$ ) 顯著上升，分別高出 5 倍總膽固醇及 69% 總脂質的含量；且肝的重量在添加膽固醇組亦較高 (13.68 vs 11.26 g)，但相對含銅量卻最低 (1.08 vs 2.45 ppm) (Table 5)，即肝臟中銅量在對照組比添加膽固醇組高出 1.3 倍。意味缺銅飲食加上膽固醇的攝取，會加重高脂肪肝症並使缺銅現象更嚴重。肆、對心臟和脾臟的重量影響與礦物質分佈： 實驗中添加膽固醇組與對照組相比較發現添加膽固醇是不會影響脾和心臟的重量或銅含量。另無論是在肝臟、脾或心臟中鐵的含量，二組均無差異 (Table 6,7)，但添加膽固醇組血液中之鐵含量較對照組下降 200%，但鋅量的變化在添加膽固醇組脾中鋅量增高出 5 %，肝中鋅量卻降低 11%。顯示膽固醇的攝取，多少仍影響礦物質的代謝。

## 参考文献

1. Johnson, M.A., & Kays, S.E.: Copper: Its role in human nutrition. *Nutrition Today* • 6-14 (1990)
2. Standstead, H.H.: Copper bioavailability and requirements. *Am. J. Clin. Nutr.* 35:809-814. (1982)
3. Carr, T.P., & Lei, K.Y.: In vivo apoprotein catabolism of high density lipoproteins in copper-deficient, hypercholesterolemic rats. *P.S.E.B.M.* 191:370-376 (1989)
4. Lei, K.Y.: Alterations in plasma lipid, lipoprotein and apolipoprotein concentrations in copper-deficient rats. *J. Nutr.* 113:2178-2183 (1983)
5. Fields, M., Ferretti, R.J., Smith, J.C., & Reiser, S.: Effect of copper deficiency on metabolism and mortality in rats fed sucrose or starch diets. *J. Nutr.* 113:1335-1345 (1983)
6. Fields, M., Ferretti, R.J., Smith, J.C., & Reiser, S.: The interaction of type of dietary carbohydrates with copper deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 39:289-295 (1984)
7. Fields, M., Lewis, C., Beal, T., Berlin, E., Kliman, P.G., & Peters, R.C.: Blood risk factor metabolites associated with heart disease and myocardial fatty acids in copper-deficient male and female rats. *P.S.E.B.M.* 191: 293-298 (1989)
8. Johnson, M.A.: Influence of ascorbic acid, zinc, iron, sucrose, and fructose on copper status. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 258:29-43. (1989)
9. Reiser, S., Powell, A., Yang, C.Y., & Canary, J.J.: Effect of copper intake on blood cholesterol and its lipoprotein distribution in men. *Nutrition Reports International*. 36:641-649 (1987)
10. Hulbron, G., Aubert, R., Bouvgeois, F., Lemonnier, D.: Early cholesterol feeding: Are there longterm effects in the rat? *J. Nutr.* 112: 1296-1305 (1982)
11. Green, M.H., Dohner, E.L., and Green, J.B.: Influence of dietary fat and cholesterol on milk lipids and on cholesterol metabolism in the rat. *J. Nutr.* 111:276-286 (1981)
12. Narayan, K.A. Lowered serum concentration of high density lipoproteins in cholesterol-fed rats. *Atherosclerosis* 13:205-215 (1971)
13. Bartov, I., Reiser, R., and Henderson, G.R.: Hypercholesterolemic effect in the female rat of egg yolk versus crystalline cholesterol dissolved in lard. *J. Nutr.* 103: 1400-5 (1973)
14. Hahn, P., and Koldovsky, O.: Late effect of premature weaning on blood cholesterol levels in adult rats. *Nutr. Rep. Int.* 13:87-91 (1976)

Table 1. The effect of diet cholesterol on food intake and body weight gain in rats fed with copper-deficient diet.

Diet	Initial Weight (gm)	Daily Weight (gm)	Daily Food Intake (gm)	Feed <sup>2</sup> Efficiency		
Sucrose+chol (10) 0.98	44.60±0.92 <sup>1</sup> 5.47±0.28	5.08±0.29 14.88±0.54	14.55±0.48 0.37±0.01	0.35±0.01	Sucrose (10)	44.50±

1. Values are means ±SEM.

2. Feed efficiency = daily weight gain / daily food intake ×100 %.

Table 2. The effect of diet cholesterol on the concentrations of serum lipoproteins and serum lipid in rats fed with copper-deficient diet.

Diet	TC (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	HDL-C/TC
Sucrose+ chol (10)	161.30±10.26	102.86±5.12	69.46±5.36	84.65±7.86	0.65±0.03
Sucrose ( 9)	148.79±15.91	101.08±11.00	64.28± 9.45	87.53± 6.48	0.70±0.04

1 . Values are means ±SEM.2. HDL-C = High density lipoprotein cholesterol. LDL-C = Low density lipoprotein cholesterol. TC = Total cholesterol.

Table 3. Ceruloplasmin activity, copper level, and hemoglobin of serum in rats.

Diet	Ceruloplasmin Actiivity (U/L)	Hemoglobin (g/dl)	Copper level (ppm)	Iron level (ppm)	Zinc level (ppm)
Sucrose+chol (10)	6.06± 4.10	9.26±1.66(7)	0.29±0.03	0.82±0.08	1.25±0.03
Sucrose ( 9)	11.32± 4.07	11.56±1.83(5)	0.31±0.08	2.51±0.52*	1.23±0.07

1. Values are means ±SEM.

2. Values in the same column with different superscript numbers are significant difference ( $p<0.05$ )

Table 4. Weight, total lipid and cholesterol content of liver in rats.

Diet	Weight (g)	Relative Weight (%)		Total Lipid (mg/g)	Total cholesterol (mg/g)	( 9 )	11.26± 0.72
		4.61±0.21*	91.86± 9.08*	2.07±0.29*			
Sucrose+ chol (10) 0.72	13.68±0.76* 3.43±0.16	54.33± 8.82	0.41±0.03				

1. Values are means ±SEM.

2. Relative W.T. = Organ Weight / Body Weight ×100 %.

3. Values in the same column with different superscript numbers are significant difference (p<0.05).

Table 5. Copper, iron and zinc level of liver in rats.

Diet	Copper		Iron		Zinc	
	Level (ppm)	Level (ppm)	Level (ppm)	Level (ppm)	Level (ppm)	Level (ppm)
Sucrose+ chol (10) 2.45±0.48*	1.08±0.35		252.29±30.68		18.19±0.57	Sucrose ( 9 )
	265.33±30.44		20.53±0.64*			

1. Values are means ±SEM.

2. Values in the same column with different superscript numbers are significant difference (p<0.05).

Table 6. Spleen weight, mineral level in rats

Diet	Weight (g)	Relative W.T. (%)		Copper (ppm)	Iron (ppm)	Zinc (ppm)
		0.83±0.05 ±0.09	0.29±0.03 0.22±0.03	0.53±0.10 172.39±16.12	134.10±23.04 16.48±0.17	17.31±0.85*
Sucrose+chol (10)	1.46±0.18	0.49±0.06		1.64±0.30	54.60±5.16	12.17±0.26
Sucrose ( 9 )	1.23±0.12	0.38±0.04		2.28±0.43	52.22±3.07	13.52±0.75

1 . Values are means ±SEM.2. Relative W.T. = Organ Weight / Body Weight ×100 %.3. Values in the same column with different superscript numbers are significant difference (p<0.05).

Table 7. Heart weight, mineral level in rats.

Diet	Weight (g)	Relative W.T. (%)		Copper (ppm)	Iron (ppm)	Zinc (ppm)
		1.46±0.18	0.49±0.06	1.64±0.30	54.60±5.16	12.17±0.26
Sucrose+chol (10)	1.46±0.18	0.49±0.06		1.64±0.30	54.60±5.16	12.17±0.26
Sucrose ( 9 )	1.23±0.12	0.38±0.04		2.28±0.43	52.22±3.07	13.52±0.75

1. Values are means ±SEM.2. Relative W.T. = Organ Weight / Body Weight ×100 %.