

# 特級初榨橄欖油與婦科相關疾病之探討

蔣宜芬<sup>1</sup> 黃科傑<sup>1</sup> 陳欣媛<sup>1</sup> 夏詩閔<sup>1,2,3,4\*</sup>

## Exploration on extra virgin olive oil and gynecological diseases

Yi-Fen Chiang<sup>1</sup>, Ko-Chieh Huang<sup>1</sup>, Hsin-Yuan Chen<sup>1</sup>, Shih-Min Hsia<sup>1,2,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>School of Nutrition and Health Sciences, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

<sup>2</sup>Graduate Institute of Metabolism and Obesity Sciences, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

<sup>3</sup>School of Food and Safety, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

<sup>4</sup>Nutrition Research Center, Taipei Medical University Hospital, Taipei, Taiwan

(Received: April 25, 2023. Accepted: March 22, 2024.)

**Abstract** Globally, approximately 20% of women suffer from gynecological disorders, including gynecological cancers, premenstrual syndrome, and conditions arising after menopause. These conditions are often associated with cell proliferation, oxidative stress, and inflammatory responses. Previous research has highlighted the efficacy of the Mediterranean diet in reducing metabolic syndrome and inflammation. The higher consumption of extra virgin olive oil (EVOO) in the Mediterranean diet, obtained through a lower-temperature pressing process that retains valuable polyphenols, including hydroxytyrosol, oleuropein, oleocanthal, and oleacein, has been shown to exhibit significant anti-cancer, anti-inflammatory, and anti-aging effects. Through a literature review, this study finds that the active components of EVOO have therapeutic potential for gynecological cancers, menstrual pain, metabolic syndrome, and osteoporosis after menopause. These components may mitigate symptoms related to gynecological disorders by reducing inflammation and oxidative stress in uterine and bone cells. EVOO supplementation also shows promise as an adjunct therapy for gynecological cancers, potentially reducing tumor size, cancer risk, and enhancing sensitivity to chemotherapy drugs. In conclusion, the abundant polyphenols in EVOO suggest its potential as a nutritional intervention for the prevention and management of gynecological disorders and cancer progression. Recommending moderate consumption of olive oil may help alleviate discomfort during menstruation and mitigate risks associated with post-menopausal metabolic disorders. Although scientific confirmation of EVOO's effectiveness in cancer treatment is currently lacking, its ability to induce oxidative stress in cancer cells, leading to apoptosis and cell cycle arrest, implies its potential in cancer adjuvant therapy. Further rigorous clinical research is warranted to validate its anticancer efficacy.

**Key words:** extra virgin olive oil, gynecological cancer, dysmenorrhea, postmenopausal

## 前 言

地中海飲食 (mediterranean diet) 其飲食架構為增加 extra virgin olive oil (EVOO)、蔬果及非精緻穀類的攝取量；並攝取適量家禽類、魚類、乳製品、紅酒、少量紅肉及甜品，而其飲食特性為 EVOO 的大量使用，且已被證實其能夠改善相關代謝疾病與癌症的發生<sup>(1,2)</sup>。橄欖 (學名: *Olea euro-*

\* Corresponding author: Shih-Min Hsia, Ph.D.

Address: School of Nutrition and Health Sciences, College of Nutrition, Taipei Medical University, Taipei 11042

Tel: +886-2-2736-1661 ext. 6558

Fax: +886-2-2737-3112

E-mail : bryanhsia@tmu.edu.tw

*paea L.*) 針對壓榨的溫度可分為初榨橄欖油 (virgin olive oil, VOO) 和特級初榨橄欖油 (extra virgin olive oil, EVOO)，初榨橄欖油是多以物理方式進行第一道打碎、擠壓、榨取橄欖果實的油品所稱之，最大酸度 < 2% (酸度代表油品的新鮮度，酸度越低表示油品越新鮮，一般油品的酸度必須 < 2%)，EVOO 則是取決於壓榨時的「溫度」，溫度是橄欖油品質的重要影響因素，壓榨過程中的高溫會降低橄欖油的營養、風味及品質，以「冷壓」(cold pressed) 方式 (溫度低於 27°C) 所壓榨製成的橄欖油即稱為 EVOO，其最大酸度 < 0.08%，發煙點可達約攝氏 200°C 左右。EVOO 大多來自地中海國家，包含西班牙、義大利、希臘等<sup>(3,4)</sup>。橄欖油中的多酚的濃度取決於以下幾種變項，包括橄欖品種和果實的成熟階段、環境因素、萃取條件、萃取方法及儲存條件<sup>(5)</sup>。EVOO 含高濃度單元不飽和脂肪酸 (unsaturated fatty acids)，並富含許多多酚類，先前研究指出，攝取較多 EVOO 的受試者具有顯著較低之罹癌風險，顯示 EVOO 中可能富含一具有抑癌效果之有效成分<sup>(6)</sup>。因 EVOO 由於其特有的加工方式，有效保留了其豐富的多酚含量，因此富含許多具有生物利用性的多酚類。EVOO 主要含有以下幾種重要的多酚類：如羥基酪醇 (hydroxytyrosol)、橄欖苦苷 (oleuropein)、刺激醛 (oleocanthal) 和油酸甘油酯 (oleacein) 等，對於抗癌也有相當大的益處。雖然 EVOO 之萃取物常伴隨令人不愉快的氣味和味道<sup>(7)</sup>，但長期攝取 EVOO 為主的地中海飲食並無相關明顯副作用<sup>(8)</sup>，為一安全之補充品。

因 EVOO 有效成分之抗氧化、抗癌及抗發炎之特性，推測其可能對於婦科相關疾病能有一調控效果。故此篇論文將針對 EVOO 與經痛、停經後相關疾病及婦科癌症的作用及治療效果進行一文獻探討。

## 橄欖油及其多酚類成分對於女性經期以及停經後相關疾病的生理作用

### 一、經痛

經痛 (dysmenorrhea) 是指女性月經期間下腹部及骨盆疼痛，疼痛通常持續 24-72 小時不等，並

在青春期中非常普遍，更影響了全世界 90% 的女性。經痛的特徵除了下腹部疼痛外，常常可能伴隨腹瀉、噁心、嘔吐、頭痛、疲勞、失眠、面色蒼白或腰背痠痛的情形，約有 10% 的女性屬於症狀嚴重需臥床，影響日常生活及工作，也造成生活品質的降低<sup>(9)</sup>。

經痛可分為原發性經痛 (primary dysmenorrhea) 和續發性經痛 (secondary dysmenorrhea)，原發性經痛比例大於續發性經痛，約佔年輕女性 40-50%<sup>(10)</sup>。雖導致原發性經痛的機制尚未完全確定，但已知可能與心理壓力、焦慮、抑鬱、抽菸、酗酒、月經流量、月經週期、月經規律性、初經過早或是家族性遺傳等原因相關，而續發性經痛的發生則被認為和子宮內膜異位症有關。造成經痛的可能是子宮平滑肌細胞內鈣離子濃度升高或是體內 cyclooxygenase-2 (COX-2) 表現量增加<sup>(11)</sup>，進而使下游的前列腺素包含 prostaglandin F<sub>2α</sub> 濃度升高而造成疼痛。而在 EVOO 中發現其化合物 oleocanthal 可以通過抑制 COX-2 蛋白質表現以達到抗炎作用並對於緩解疼痛具有一潛在作用<sup>(12)</sup>。先前研究顯示，由乙腈萃取之 EVOO 富含 oleocanthal 可與一線經痛止痛藥 ibuprofen 結合在 COX-2 酵素的同一酵素結合部位，從而產生抗氧化能力、阻斷鈣離子流入並減少 transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) 和催產素接受器，從而通過減少鈣離子流入同時抑制 extracellular signal-regulated kinases (ERK) / myosin light chain (MLC) 訊息傳遞路徑來抑制子宮收縮並達到止痛效果<sup>(13)</sup>。而人體實驗更顯示，17-30 歲女性共 60 名受試者給予 25 毫升之 EVOO 為期兩個月可有效降低受試者月經期間疼痛的嚴重程度，且具有與止痛藥相似效果<sup>(14)</sup>。顯示 EVOO 具有一抑制子宮過度收縮之能力，除在兩個月的時間內有效改善疼痛情形外，透過體內及體外試驗證實 EVOO 中有效成分 oleocanthal 可透過抑制子宮過度收縮鈣離子調控分子機轉達到抑制其收縮之能力。但目前尚無針對 EVOO 之分子機轉探討，而 oleocanthal 則缺乏一有效的臨床應證，仍然需要進一步驗證其效果，以提供更有效的治療策略，進而改善女性在月經期間的生活品質。

### 二、停經後骨質疏鬆

停經後婦女因雌激素分泌減少，造成骨質流失，容易有骨質疏鬆的情形發生稱為停經後骨質疏

表一 EVOO 對經痛之影響

Table 1. The impact of EVOO on dysmenorrhea

Dysmenorrhea				
Author	Substance	Model	Duration	Results
Chiang et al., 2020	● EVOO extracts 28, 70, and 140 mg/kg	<b>In vivo:</b> Female ICR mice	60 minutes	● EVOO acetonitrile layer extraction inhibited pain by inhibiting oxidative stress ● Inhibits Prostaglandin, Oxytocin, Acetylcholine, and Carbachol-Induced Uterine Hypercontraction
	● Oleocanthal 10-100 µM	<b>Ex vivo:</b> Female SD rats		
Rezaeyan et al., 2014	● EVOO 25 mL /day	<b>Human trial in Iran:</b> ● 60 university students ● 17-30 years old	2 months	● EVOO reduce the severity of pain compared to placebo

Extra virgin olive oil (EVOO); Institute of Cancer Research (ICR); Sprague Dawley (SD).

鬆症 (postmenopausal osteoporosis, PMO)，隨著雌激素的降低，停經後婦女每年髖骨及脊椎骨密度會流失 1-2%，並增加骨折的風險<sup>(15)</sup>。其中，髖關節或脊椎的骨折更是造成高齡婦女行動不便的主因，進而影響老年生活品質<sup>(16)</sup>。而以卵巢切除模擬停經後之動物模式中給予 SD 大鼠 EVOO 每天每 100 克體重 1 毫克的劑量下，EVOO 可以顯著增加骨密度並降低磷酸酶、鹼性磷酸酶、IL-6 和 MDA 含量，降低氧化壓力損傷。進一步由人體實驗發現每天攝取 250 毫克 EVOO 可改善停經後婦女 L3、L4 和左股骨頸的骨密度<sup>(17)</sup>。而進一步分析 EVOO 之有效物質，發現其中 oleocanthal 可有效與雌激素接受器結合並增加雌激素的利用，進而具有促進骨形成，同時抑制骨吸收之能力<sup>(18)</sup>。另以成骨細胞 MC3T3-E 及卵巢切除小鼠動物模式中，更發現 EVOO 的多酚物質 hydroxytyrosol 及 oleuropein 可有效回復氧化壓力或停經後所造成的成骨細胞傷害，對骨頭的合成及維持有一保護作用，有效改善停經後骨細胞的損傷情況<sup>(19)</sup>。特級初榨橄欖油中的成分，尤其是 oleocanthal、hydroxytyrosol 和 oleuropein，可能透過不同的機制，包括與雌激素接受器的結合和抗氧化效應，對停經後骨質疏鬆症產生積極影響，提供骨細胞的保護和改善。然而，進一步的研究和臨床試驗仍然需要進行，以確定 EVOO 在實際應用中的效益和安全性。

### 三、停經後血脂異常

停經後婦女身體質量指數雖與停經前婦女相差不大，但其腰圍卻有顯著的增長，也伴隨著較高的體脂及腹部脂肪的堆積。停經後婦女雌激素的降低同時也造成血脂異常的發生，因雌激素具有提升 HDL (high density lipoprotein)，降低 LDL (low density lipoprotein) 的作用。而停經後由於總膽固醇、LDL 的增加及 HDL 的減少引起動脈粥狀硬化或纖維蛋白的增加，造成心血管疾病風險增加<sup>(20)</sup>。而給予每日 250 毫克 EVOO 攝取 12 個月後，可顯著降低總膽固醇及 LDL，改善血脂異常之情形<sup>(21)</sup>。並且根據油脂攝取種類的不同，發現攝取 EVOO 的停經後婦女與攝取奶油者相比，顯著降低總膽固醇、LDL 並增加 HDL 之含量<sup>(22)</sup>。更進一步研究更發現 EVOO 有效成分可透過降低脂肪合成作用及 LDL 接受器改善血脂異常之情形<sup>(23)</sup>。但仍需要更多的長期研究來進一步確認其效果以及最適用量，以提供更具體的臨床建議。

### 橄欖油及其多酚類成分對於婦科癌症的生理作用

透過綜合分析 (meta-analysis) 納入病例對照 (case-control) 及世代研究 (cohort) 發現，高橄欖油攝取可降低乳癌、胃癌等癌症風險<sup>(24)</sup>。

表二 EVOO 對停經後骨質疏鬆之影響

Table 2. The impact of EVOO on postmenopausal osteoporosis

Postmenopausal osteoporosis				
Author	Substance	Model	Duration	Results
Liu et al., 2014	● EVOO 1 mL/100 g	In vivo: Female OVX-SD rats	12 weeks	● EVOO increased BMD ● EVOO exhibited anti-osteoporosis, antioxidant, anti-inflammatory properties.
Keiler et al., 2014	● EVOO-TPF 800 mg/kg diet	In vivo: Female OVX-Lewis rats	12 weeks	● EVOO-TPF regulated estrogen response genes and attenuated the OVX-induced bone loss.
Hagiwara et al., 2011	● Oleuropein 10 mg/kg	In vivo: BALB/c female mice	28 days	● Reduced bone loss of trabecular bone
	● Hydroxytyrosol 10 mg/kg			
	● Oleuropein 10-100 μM	In vitro: MC3T3-E1 cells	2-3 days	● Oleuropein (10-100 μM) and hydroxytyrosol (50-100 μM) inhibited the formation of multinucleated osteoclasts
	● Hydroxytyrosol 10-100 μM			

Extra virgin olive oil (EVOO); Sprague Dawley (SD); Ovariectomized (OVX); Total polyphenolic fraction (TPF); Bone mass density (BMD)

表三 EVOO 對停經後血脂異常之影響

Table 3. The impact of EVOO on postmenopausal dyslipidemia

Dyslipidemia				
Author	Substance	Model	Duration	Results
Anderson-Vasquez et al., 2015	● EVOO 50 mL/day	Human trial in Iran: ● 18 postmenopausal women	28 days	● EVOO improved atherogenic dyslipidemia
Filip et al., 2015	● Olive polyphenol extract 250 mg/day	Human trial in Spain: ● 64 postmenopausal women	12 months	● EVOO improved lipid profiles (TC, LDL) compared with placebo

Total cholesterol (TC); Low density lipoprotein (LDL).

### 一、乳癌 (breast cancer)

乳癌依據其雌激素受體 (estrogen receptor, ER)、黃體激素受體 (progesterone receptor, PR) 以及第二型人類上皮生長因子受體 (human epithelial receptor 2, HER2) 的狀態被分為數種類型，並使用相同命名方式歸類，例如：管狀 A 型 (Luminal A)、管狀 B 型 (Luminal B)、第二型人類上皮成長因子接受器蛋白過度表現型 (HER2<sup>+</sup>) 和類基底細胞型 (Basal-like; 又分為 TNA 和 TNB)。其中，最常被探討的乳癌細胞株，如：MCF-7 和 T47D 屬於 Luminal A；而 MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 屬於三陰性乳癌 (ER-/PR-/HER2-)，也被

歸類為侵襲力較高的乳癌類型<sup>(25)</sup>。一篇探討西班牙女性的飲食習慣與乳癌風險之間的關聯，按更年期狀態和腫瘤亞型進行分層，並將結果與替代健康指數 (Alternative Healthy Eating Index, AHEI) 和替代地中海飲食評分 (alternate Mediterranean diet score, aMED) 進行比較。AHEI 為評估飲食模式與慢性疾病風險之間的關聯性；aMED 為針對傳統地中海飲食的特點而建立的評分系統，用於評估個人的飲食模式是否符合地中海飲食的核心特點。研究發現，地中海飲食型態與乳癌的風險呈負相關，顯示有地中海飲食習慣的族群有較低的罹患乳癌風險，值得一提的是，此研究發現與其他類型的乳癌



相比，其地中海飲食習慣對於侵襲力較高的三陰性乳癌有更強的抑制作用<sup>(26)</sup>。另一項實驗研究針對有無給予地中海飲食對於乳癌發病率的影響，將受試者隨機分配為補充特級初榨橄欖油的地中海飲食、混合堅果的地中海飲食或對照組（減少膳食脂肪之建議）。透過 4.8 年之飲食追蹤，於 4282 名年齡為 60-80 歲且高心血管疾病之婦女中發現 35 個被診斷為惡性乳腺癌病例。進一步發現在食用補充 EVOO 的地中海飲食和乳腺癌發病率之間存在著負相關，而飲食補充 EVOO 的女性相比對照組，患惡性乳腺癌的風險降低了 62%<sup>(27)</sup>。

橄欖油的組成分會造成乳癌細胞產生不同的作用，包括：抑制癌細胞增生、癌細胞移行和侵襲，以及誘發癌細胞細胞週期停滯和細胞死亡途徑等現象。Ayoub 等人於 2017 年發表的一篇研究中發現，oleocanthal (oleocanthal) 能透過干擾 ER 訊息途徑進而抑制雌二醇 (17 $\beta$ -oestradiol) 誘發的 MCF-7、BT-474 和 T47D 乳癌細胞的增生。此外，oleocanthal 藉由與 tamoxifen (口服的抗雌激素藥物) 在 ER 上所鍵結位置的不同，因而能加乘與 tamoxifen 藥物的協同作用。而 Ayoub 等人同時以帶有 BT-474 腫瘤異種移植的雌性無胸腺裸鼠進行體內試驗，結果發現，將 oleocanthal (5 mg/kg 和 10 mg/kg) 每周以腹腔注射方式介入裸鼠後，能有效抑制約 97 % 的 BT-474 腫瘤生長，並且經西方墨點法分析得知，oleocanthal 能降低 ER $\alpha$  表現量，且不會產生劑量毒性效應<sup>(28)</sup>。這也與先前研究所提及的 oleocanthal 對 ER $\alpha$  的鍵結能力比 ER $\beta$  有 6.7 倍高的親和性結果相符<sup>(18)</sup>。另一方面，由於 oleocanthal 具有苦味及刺激性味道，Tajmim 等人將 oleocanthal 進行味道優化，透過改變數種酸類和碳酸鹽的來源、比例及 pH 值，不僅改善適口性和胃腸道問題，同時也維持 oleocanthal 抑制 BT-474 和 MDA-MB-231 乳癌細胞增生的效果；並且在體內試驗中，以每日口服方式給予異種移植裸鼠優化後的 oleocanthal (10 mg/kg)，發現能有效抑制約 70 % 的 BT-474 腫瘤生長，表示 oleocanthal 確實對乳癌細胞生長有抑制之功效<sup>(29)</sup>。

乳癌晚期患者通常會出現轉移情形，除了治療藥物之外，還需要具有能減緩癌細胞轉移的潛在治療方式。先前研究顯示，oleocanthal 透過降低 TRPC6 通道激發鈣離子進入細胞內，進而改善 MDA-MB-231 及 MCF-7 乳癌細胞的移行及增生能

力<sup>(30)</sup>。Lu 等人發現 hydroxytyrosol 和 oleocanthal 會透過向上調節 LC3II/LC3I 和 Beclin1 表現量以及向下調節 p62 蛋白表現量，誘發 MCF-7 及 T47D 乳癌細胞進行自噬作用 (autophagy)。另外，hydroxytyrosol 和 oleocanthal 會降低由細胞自噬抑制劑 (3-MA) 誘發的細胞侵襲和移行現象，表示 hydroxytyrosol 和 oleocanthal 能透過降低細胞自噬，進一步阻斷雌激素接受器呈陽性反應的 MCF-7 和 T47D 乳癌細胞之移行和侵襲能力<sup>(31)</sup>。Chimento 等人於 2014 年的研究發現，hydroxytyrosol 和 oleuropein 能透過調節 G-protein-coupled receptor (GPER) 進而降低 SKBR3 (ER-/GPER+) 乳癌細胞的生長能力，並誘發其凋亡相關蛋白 Bax 及抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 之表現量，並且促進 cytochrome C 的釋放，進而導致內生性凋亡途徑發生<sup>(32)</sup>。Messeha 等人於 2020 年的研究發現，oleuropein 能誘發三陰性乳癌細胞 MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 的凋亡作用，然而兩株細胞對 oleuropein 的敏感度不同，在 250  $\mu$ M 劑量下即能誘發 MDA-MB-468 的凋亡相關基因的表現量，但對 MDA-MB-231 需要高達 500  $\mu$ M 劑量的 oleuropein 才能改變其凋亡相關基因的表現量<sup>(33)</sup>。

對於化療藥物的抗藥性，Elamin 等人於 2019 年的研究顯示，以低劑量的 doxorubicin (2.5 mg/kg) 合併 oleuropein 後，其與乳癌相關的蛋白 nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B)、cyclin D1 和 COX-2 的表現量和抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 survivin 會被抑制，且 Bax 和 cleaved-caspase-3 表現量會被向上調節，表示 oleuropein 能加乘 doxorubicin 的抗癌效果，進一步改善由 doxorubicin 所誘發的小鼠心臟毒性<sup>(34)</sup>。

顯示 EVOO 之有效成分具有一抗乳癌之特性，並與抗癌藥物有一加乘效用，同時減緩化療藥物之副作用達到一輔助乳癌治療之效用。

## 二、子宮頸癌 (cervical cancer)

子宮頸癌的發生率僅次於乳癌，一篇由 Yao 等人所發表的研究，發現給予 oleuropein (150 至 200  $\mu$ M) 能誘發 HeLa 人類子宮頸癌細胞株的細胞週期 G1 和 G2/M 期停滯，並透過增加磷酸化 ATF-2、p53、p21、JNK、cytochrome C 和 Bax 蛋白表現量，進而誘發細胞凋亡<sup>(35)</sup>。Torić 等人針對來自兩個地區不同品種的橄欖油進行酚類化合物分析，發現來自 Žizolera 和 Bjelica 品種的對於人類子宮頸癌細胞株 (HeLa) 較具有活性。由於抗癌藥物可能會

表四 EVOO 對乳癌之影響

Table 4. The impact of EVOO on breast cancer

Breast cancer				
Author	Substance	Model	Duration	Results
Ayoub et al., 2017	● Oleocanthal 5-60 $\mu\text{M}$	<b>In vitro:</b> BT-474, MCF-7, and T47D	48 hours	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibited cell proliferation</li> <li>● Suppressed growth of hormone-dependent breast cancer</li> <li>● Improved sensitivity to tamoxifen treatment.</li> </ul>
Mourouti et al., 2016	● Mediterranean diet supplemented with extra virgin oil	<b>Human trial in Spain:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 60-80 years</li> <li>● High cardiovascular disease risk</li> </ul>	4.8 years	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Decrease inflammation</li> <li>● 62% lower risk of malignant breast cancer</li> </ul>
Tajmim et al., 2019	● Oleocanthal 10 mg/kg	<b>In vivo:</b> BT-474 xenograft model	27 days	● 70% tumor growth reduction
	● Oleocanthal 1.5-100 $\mu\text{g/mL}$	<b>In vitro:</b> MDA-MB-231 and BT-474	48 hours	● Anti-proliferative activity
Messeha et al., 2020	● Oleuropein 25-350 $\mu\text{M}$	<b>In vitro:</b> MDA-MB-231 and MDA-MB-468	48 hours	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibit cancer cell growth and induce apoptosis, cell cycle arrest in cancer progression</li> </ul>
Castelló et al., 2014	Mediterranean Diet	<b>Human trial in Spain:</b> Incident BC cases and healthy controls	3 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mediterranean pattern was related to a lower risk for preventing all BC subtypes, and particularly triple-negative tumors.</li> </ul>
Lu et al., 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hydroxytyrosol 15-150 <math>\mu\text{M}</math></li> <li>● Oleuropein 15-150 <math>\mu\text{M}</math></li> </ul>	<b>In vitro:</b> MCF-7, T47D and MDA-MB-231	24 hours	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibit migration and invasion by activating autophagy</li> <li>● Reduced cell viability and induce apoptosis</li> </ul>
Elamin et al., 2019	● Oleuropein 50 mg/kg	<b>In vivo:</b> MDA-MB-231 xenograft model	4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Reduced tumor growth and induce the apoptosis</li> </ul>

過度促使細胞死亡及誘發 ROS 等副作用，因此作者將 EVOO 酚類提取物 (EVOO phenolic extracts, EVOO-PEs) 合併抗癌藥物 irinotecan、5-FU、cDDP 和 CBP 等探討對於人類子宮頸癌細胞株 (HeLa) 之影響，發現 EVOO-PEs 確實能改善化療的效率<sup>(36)</sup>。

顯示針對不同地區之橄欖由於加工製成及產地因素可能含有不同比例之活性物質，EVOO 中有效成分顯示對於子宮頸癌能有效抑制其細胞週期並誘發細胞凋亡達到抑制子宮頸癌之抑癌效果。於臨床應用中，EVOO 可能可作為一化療藥物合併輔助治療之選擇。

### 三、卵巢癌 (ovarian cancer)

卵巢癌是第三大常見的婦科癌症，針對卵巢癌之研究，一篇體外細胞實驗證實介入 oleuropein (100, 200, 400  $\mu\text{M}$ ) 對卵巢癌細胞 HEY 具有抗增生和促凋亡活性，其誘發卵巢癌細胞株的細胞週期 G1 和 G2/M 期停滯，此外，高劑量的 oleuropein 能夠降低細胞的存活率，並且增加氧化壓力 ROS 之含量以增加癌細胞之死亡<sup>(37)</sup>。另外，一項來自 2021 研究發現對順鉑耐藥性卵巢癌細胞株 A2780/CP 和其母細胞株 A2780S 的細胞存活率進行了評估，在介入 oleuropein 單獨 (10-400  $\mu\text{g/mL}$ ) 或與順鉑合併使用會降低其細胞存活率並顯著降低順鉑耐藥性，

表五 EVOO 對子宮頸癌之影響

Table 5. The impact of EVOO on cervical cancer

Cervical cancer				
Author	Substance	Model	Duration	Results
Yao et al., 2014	● Oleuropein 12.5- 200 $\mu$ M	In vitro: HeLa	24 hours	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Induces apoptotic cell death</li> <li>● Enhanced apoptosis-related protein</li> </ul>
Torić et al., 2020	● EVOO-PE 0.02-0.25% (v/v)	In vitro: HeLa	24 hours	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Decreased cell viability</li> <li>● Promote chemotherapy drug irinotecan, 5-FU, cDDP synergistic effect</li> </ul>

表六 EVOO 對卵巢癌之影響

Table 6. The impact of EVOO on ovarian cancer

Ovarian cancer				
Author	Substance	Model	Duration	Results
Scicchitano et al., 2023	● Oleuropein 100-400 $\mu$ M	In vitro: HEY	24 hours	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibit Cell Viability</li> <li>● Inducing oxidative stress</li> </ul>
Hashemi et al., 2021	● Oleuropein 0-400 $\mu$ g/mL	In vitro: A2780	72 hours	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Apoptosis induction</li> <li>● Cell proliferation inhibition</li> <li>● Cisplatin resistance decline</li> </ul>

表示 oleuropein 可提高 A2780 細胞對順鉑的敏感性，此外，oleuropein 透過增加凋亡相關基因 p53, p21 mRNA 表現；抑制抗凋亡 Bcl-2 mRNA 表現以促使 A2780 細胞凋亡，上述結果證實 oleuropein 可增加 A2780 的細胞凋亡並降低順鉑耐藥性<sup>(38)</sup>。

顯示對於 EVOO 之相關有效物質能透過增加氧化壓力誘導細胞週期停滯增加卵巢癌細胞凋亡反應，達到一抑癌效果。

## 結 論

綜合以上的文獻結果，EVOO 因富含有效多酚成分，對於預防及改善婦科疾病和癌症，可作為一營養保健品選擇，因此建議婦女適量補充橄欖油以降低在經期以及停經後所帶來的不適感和相關代謝疾病。於人體實驗中發現每日補充 25 毫升之 EVOO 為期兩個月有效減緩其經期不適之症狀，且長期補充 250 毫克 EVOO，能有效降低停經後婦女血脂異常及骨密度流失之情形，顯示長期補充 EVOO 對停

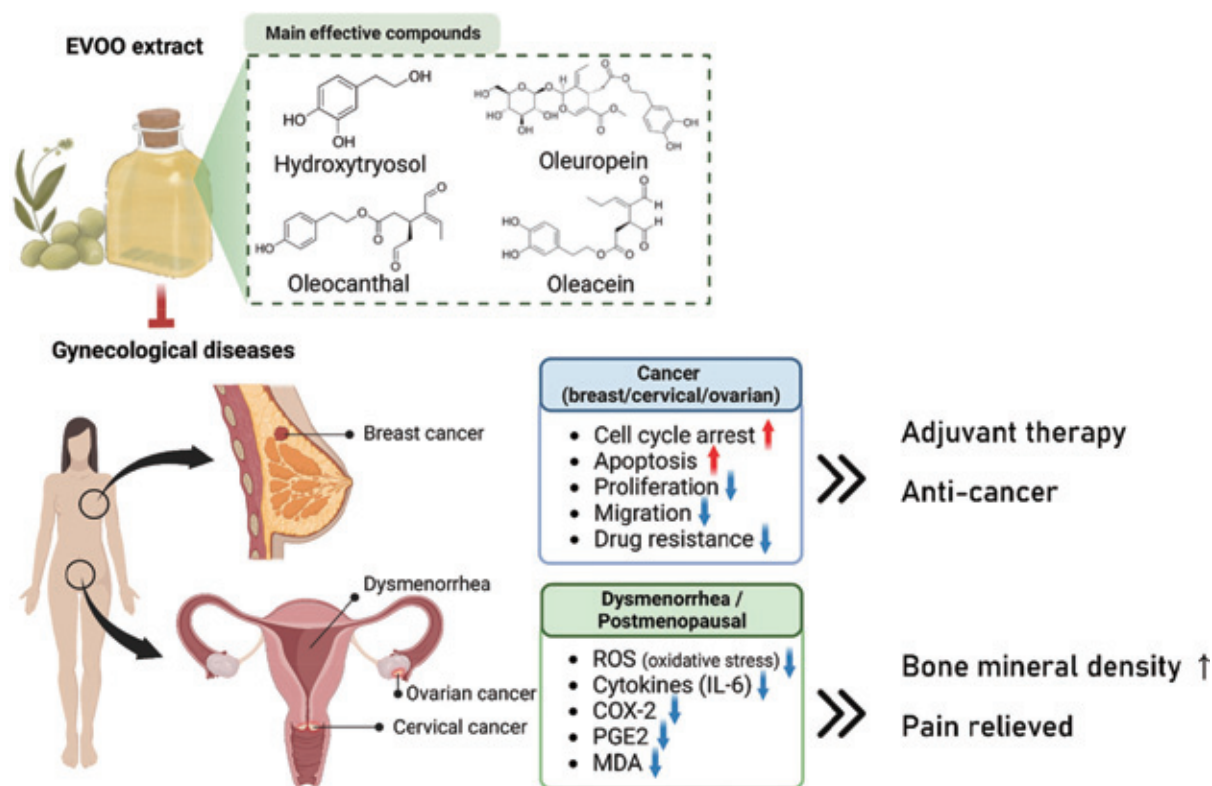
經後婦女及經痛之益處。針對婦科癌症，富含 EVOO 之飲食習慣對女性婦科癌症也具有降低罹癌風險之能力，然而目前尚無科學性研究 EVOO 對癌症之治療效果，但透過其對癌細胞增加之氧化壓力誘導癌細胞細胞凋亡及細胞週期停滯之效果，對於癌症輔助治療提供一降低腫瘤大小及增加化療藥物敏感性之潛力（圖一）。

## 利益衝突

本文作者皆無利益衝突。

## 作者貢獻

蔣宜芬博士後研究員進行文獻資料收集、製表及論文寫作；黃科傑博士生進行論文寫作及製圖；陳欣媛博士後研究員進行文獻資料收集及論文寫作；夏詩閔老師專業指導及論文寫作指導。



圖一 EVOO 對女性婦科疾病之影響

Figure 1. Effects of extra virgin olive oil on gynecological disease

## 參考文獻

- Godos J, Bergante S, Satriano A, Pluchinotta FR, Marranzano M: Dietary Phytoestrogen Intake is Inversely Associated with Hypertension in a Cohort of Adults Living in the Mediterranean Area. *Molecules* 2018, 23.
- Bosetti C, Negri E, Franceschi S, et al: Olive oil, seed oils and other added fats in relation to ovarian cancer (Italy). *Cancer Causes Control* 2002, 13:465-470.
- Kalogiouri NP, Aalizadeh R, Thomaidis NS: Application of an advanced and wide scope non-target screening workflow with LC-ESI-QTOF-MS and chemometrics for the classification of the Greek olive oil varieties. *Food Chem* 2018, 256:53-61.
- Gaforio JJ, Visioli F, Alarcón-de-la-Lastra C, et al: Virgin Olive Oil and Health: Summary of the III International Conference on Virgin Olive Oil and Health Consensus Report, JAEN (Spain) 2018. *Nutrients* 2019, 11.
- Servili M, Selvaggini R, Taticchi A, Esposto S, Montedoro G: Volatile compounds and phenolic composition of virgin olive oil: optimization of temperature and time of exposure of olive pastes to air contact during the mechanical extraction process. *J Agric Food Chem* 2003, 51:7980-7988.
- Psaltopoulou T, Kostis RJ, Haidopoulos D, Dimopoulos M, Panagiotakos DB: Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies. *Lipids Health Dis* 2011, 10:127.
- Martínez-Zamora L, Peñalver R, Ros G, Nieto G: Olive Tree Derivatives and Hydroxytyrosol: Their Potential Effects on Human Health and Its Use as Functional Ingredient in Meat. *Foods* 2021, 10.
- Downer MK, Gea A, Stampfer M, et al: Predictors of short- and long-term adherence with a Mediterranean-type diet intervention: the PREDIMED randomized trial. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2016, 13:67.
- Dawood MY: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and changing attitudes toward dysmenorrhea. *Am J Med* 1988, 84:23-29.
- Dawood MY: Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol* 2006, 108:428-441.
- Rosenwaks Z, Seegar-Jones G: Menstrual pain: its origin and pathogenesis. *J Reprod Med* 1980, 25:207-212.
- Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, et al: Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature* 2005, 437:45-46.
- Chiang Y-F, Hung H-C, Chen H-Y, et al: The Inhibitory Effect of Extra Virgin Olive Oil and Its Active Compound



- Oleocanthal on Prostaglandin-Induced Uterine Hypercontraction and Pain—Ex Vivo and In Vivo Study. 2020, 12:3012.
14. Rezaeyan M, Abdali N, Araban M: Comparing analgesic effects of extra virgin olive oil and ibuprofen on the intensity of primary dysmenorrhea: A crossover clinical trial %J Iranian Journal of Nutrition Sciences and Food Technology. 2014, 9:67-74.
  15. Liu GF, Wang ZQ, Liu L, Zhang BT, Miao YY, Yu SN: A network meta-analysis on the short-term efficacy and adverse events of different anti-osteoporosis drugs for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Cell Biochem* 2018, 119:4469-4481.
  16. Piscitelli P, Brandi ML, Nuti R, et al: The TARGET project in Tuscany: the first disease management model of a regional project for the prevention of hip re-fractures in the elderly. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases* 2010, 7:251-254.
  17. Liu H, Huang H, Li B, et al: Olive oil in the prevention and treatment of osteoporosis after artificial menopause. *Clinical interventions in aging* 2014, 9:2087-2095.
  18. Keiler AM, Zierau O, Bernhardt R, et al: Impact of a functionalized olive oil extract on the uterus and the bone in a model of postmenopausal osteoporosis. *European Journal of Nutrition* 2014, 53:1073-1081.
  19. Hagiwara K, Goto T, Araki M, Miyazaki H, Hagiwara H: Olive polyphenol hydroxytyrosol prevents bone loss. *Eur J Pharmacol* 2011, 662:78-84.
  20. Callejon DR, Rios DR, Franceschini SA, Tolo MR: Transdermal estradiol and lipid profile: effects on a specific group of Brazilian postmenopausal women. *Arq Bras Cardiol* 2009, 93:571-575, 617-522.
  21. Filip R, Possemiers S, Heyerick A, et al: Twelve-month consumption of a polyphenol extract from olive (*Olea europaea*) in a double blind, randomized trial increases serum total osteocalcin levels and improves serum lipid profiles in postmenopausal women with osteopenia. *J Nutr Health Aging* 2015, 19:77-86.
  22. Anderson-Vasquez HE, Pérez-Martínez P, Ortega Fern00e1ndez P, Wanden-Berghe C: Impact of the consumption of a rich diet in butter and its replacement for a rich diet in extra virgin olive oil on anthropometric, metabolic and lipid profile in postmenopausal women. *Nutr Hosp* 2015, 31:2561-2570.
  23. Georgia-Eirini D, Athina S, Wim VB, Christos K, Theodoros C: Natural Products from Mediterranean Diet: From Anti-hyperlipidemic Agents to Dietary Epigenetic Modulators. *Curr Pharm Biotechnol* 2019, 20:825-844.
  24. Markellos C, Ourailidou ME, Gavriatopoulou M, Halvatsiotis P, Sergeantanis TN, Psaltopoulou T: Olive oil intake and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022, 17:e0261649.
  25. Dai X, Cheng H, Bai Z, Li J: Breast Cancer Cell Line Classification and Its Relevance with Breast Tumor Subtyping. *Journal of Cancer* 2017, 8:3131-3141.
  26. Castelló A, Poll00e1n M, Buijsse B, et al: Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer* 2014, 111:1454-1462.
  27. Mourouti N, Panagiotakos DB: The beneficial effect of a Mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil in the primary prevention of breast cancer among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED Trial. *Evid Based Nurs* 2016, 19:71.
  28. Ayoub NM, Siddique AB, Ebrahim HY, Mohyeldin MM, El Sayed KA: The olive oil phenolic (-)-oleocanthal modulates estrogen receptor expression in luminal breast cancer in vitro and in vivo and synergizes with tamoxifen treatment. *Eur J Pharmacol* 2017, 810:100-111.
  29. Tajmim A, Siddique AB, El Sayed K: Optimization of Taste-Masked (-)-Oleocanthal Effervescent Formulation with Potent Breast Cancer Progression and Recurrence Suppressive Activities. *Pharmaceutics* 2019, 11.
  30. Diez-Bello R, Jardin I, Lopez JJ, et al: (-)-Oleocanthal inhibits proliferation and migration by modulating Ca(2+) entry through TRPC6 in breast cancer cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019, 1866:474-485.
  31. Lu HY, Zhu JS, Xie J, et al: Hydroxytyrosol and Oleuropein Inhibit Migration and Invasion via Induction of Autophagy in ER-Positive Breast Cancer Cell Lines (MCF7 and T47D). *Nutr Cancer* 2020:1-11.
  32. Chimento A, Casaburi I, Rosano C, et al: Oleuropein and hydroxytyrosol activate GPER/ GPR30-dependent pathways leading to apoptosis of ER-negative SKBR3 breast cancer cells. *Mol Nutr Food Res* 2014, 58:478-489.
  33. Messeha SS, Zarmouh NO, Asiri A, Soliman KFA: Gene Expression Alterations Associated with Oleuropein-Induced Antiproliferative Effects and S-Phase Cell Cycle Arrest in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Nutrients* 2020, 12.
  34. Elamin MH, Elmahi AB, Daghestani MH, et al: Synergistic Anti-Breast-Cancer Effects of Combined Treatment With Oleuropein and Doxorubicin In Vivo. *Altern Ther Health Med* 2019, 25:17-24.
  35. Yao J, Wu J, Yang X, Yang J, Zhang Y, Du L: Oleuropein induced apoptosis in HeLa cells via a mitochondrial apoptotic cascade associated with activation of the c-Jun NH2-terminal kinase. *J Pharmacol Sci* 2014, 125:300-311.
  36. Torić J, Brozovic A, Baus Lončar M, et al: Biological Activity of Phenolic Compounds in Extra Virgin Olive Oils through Their Phenolic Profile and Their Combination with Anticancer Drugs Observed in Human Cervical Carcinoma and Colon Adenocarcinoma Cells. *Antioxidants (Basel)* 2020, 9.
  37. Scicchitano S, Vecchio E, Battaglia AM, et al: The Double-Edged Sword of Oleuropein in Ovarian Cancer Cells: From Antioxidant Functions to Cytotoxic Effects. *Int J Mol Sci* 2023, 24.

38. Hashemi Sheikhshabani S, Amini-Farsani Z, Rahmati S, Jazaeri A, Mohammadi-Samani M, Asgharzade S: Oleuropein reduces cisplatin resistance in ovarian cancer by targeting apoptotic pathway regulators. *Life Sci* 2021, 278:119525.

# 特級初榨橄欖油與婦科相關疾病之探討

蔣宜芬<sup>1</sup> 黃科傑<sup>1</sup> 陳欣媛<sup>1</sup> 夏詩閔<sup>1,2,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>臺北醫學大學保健營養學系

<sup>2</sup>臺北醫學大學代謝與肥胖科學研究所

<sup>3</sup>臺北醫學大學食品安全學系

<sup>4</sup>臺北醫學大學附設醫院營養研究中心

(收稿日期：112 年 04 月 25 日。接受日期：113 年 03 月 22 日)

**摘要** 全球約有 20 % 女性患有婦科疾病，包含婦科癌症、經前症候群甚至停經後所衍生的相關疾病。婦科疾病除癌細胞的增生外更與氧化壓力及發炎反應有關。先前研究指出，地中海飲食具降低代謝症候群及發炎反應的效果。因地中海飲食中含較高的特級初榨橄欖油 (extra virgin olive oil, EVOO) 攝取，因其較低溫度的壓榨製程，保留大量橄欖油多酚等有效物質。包含羥基酪醇 (hydroxytyrosol)、橄欖苦苷 (oleuropein)、刺激醛 (oleocanthal) 和油酸甘油酯 (oleacein)，對於抗癌、抗發炎及抗老化皆有一顯著效果。本研究以文獻探討發現，EVOO 有效成分對於女性婦科癌症、經痛以及停經後的代謝症候群及骨質疏鬆皆有一治療潛力，並可透過降低子宮及骨細胞發炎反應及氧化壓力損傷改善婦科疾病相關症狀。EVOO 補充對女性婦科癌症輔助治療上也具有一降低腫瘤大小、罹癌風險及增加化療藥物敏感性之潛力。綜合以上文獻研究的結果，特級初榨橄欖油 (EVOO) 因其富含有效多酚成分，被認為在預防和改善婦科疾病以及癌症進展方面具備潛在的營養保健潛力。建議適量補充橄欖油，以降低經期不適和絕經後相關不適感及代謝疾病的風險。儘管目前尚無科學研究證實 EVOO 對癌症治療的效果，但透過對癌細胞增加氧化壓力，誘導其發生細胞凋亡和細胞週期停滯，EVOO 可能在癌症輔助治療中具有潛在作用。然而，需要更多相關臨床之研究來驗證其對抗癌之有效性。

**關鍵字：**特級初榨橄欖油、婦科癌症、經痛、停經症候群

\* 通訊作者：夏詩閔

通訊地址：台北市信義區吳興街 250 號

電話：+886-2-2736-1661 ext. 6558

傳真：+886-2-2737-3112

電子郵件：bryanhhsia@tmu.edu.tw