

第二型糖尿病—— 老疾病的新治療契機

過去糖尿病藥物主要的作用在於增加胰島素分泌、降低胰島素抗性與減少糖分吸收，然而這些藥物卻無法治癒第二型糖尿病。最近，調節胰島功能，例如控制胰島細胞恆定（死亡與再生），成了新的抗糖尿病研究方向。

■ 賴邦嶽、張力天、楊文欽

糖尿病是一古老又複雜的代謝疾病，至今仍無法治癒，只能延緩併發症的發生。糖尿病起因於病患的胰島素抗性增加，導致血糖耐受性變差。血糖失控後，脂質與蛋白質代謝就會異常，最後造成胰島細胞死亡，也就是胰島萎縮。

過去糖尿病藥物主要的作用在於增加胰島素分泌、降低胰島素抗性與減少糖分吸收，然而這些藥物卻無法治癒第二型糖尿病。最近，調節胰島功能，例如控制胰島細胞恆定（死亡與再生），成了新的抗糖尿病研究方向。但是，目前並沒有任何藥物能夠在臨床上有效防止胰臟萎縮或促進其再生，如何活化「胰島細胞功能」便成了醫藥界努力的目標。

在達到這目標之前，現今有效且可行的糖尿病治療仍屬「多途徑療法」，植物藥也因此受到重視。它複雜的化合物組成可以同時作用於多種途徑，雖然「一石多鵬」的特性提高了臨床研究的難度，但也為糖尿病治療帶來新的契機，值得持續關注！

第二型糖尿病現狀與成因

埃及人在 3,500 年前就有糖尿病症狀的記載，2,000 年前希臘醫生阿萊泰烏斯（Aretaeus）定義了三多症狀，即吃多、喝多、尿多，這是今日糖尿病診斷依據的濫觴。現今糖尿病病患

目前並沒有任何藥物能夠在臨床上有效防止胰臟萎縮或促進其再生，如何活化「胰島細胞功能」便成了醫藥界努力的目標。

中，超過9成都是屬於第二型糖尿病，也就是「非胰島素依賴型糖尿病」。顧名思義，這類型糖尿病病患的胰臟還有能力分泌胰島素，只是因為「周邊組織對胰島素敏感性變差」或「胰島素分泌量不足」，導致病患無法像健康人般快速代謝血糖。

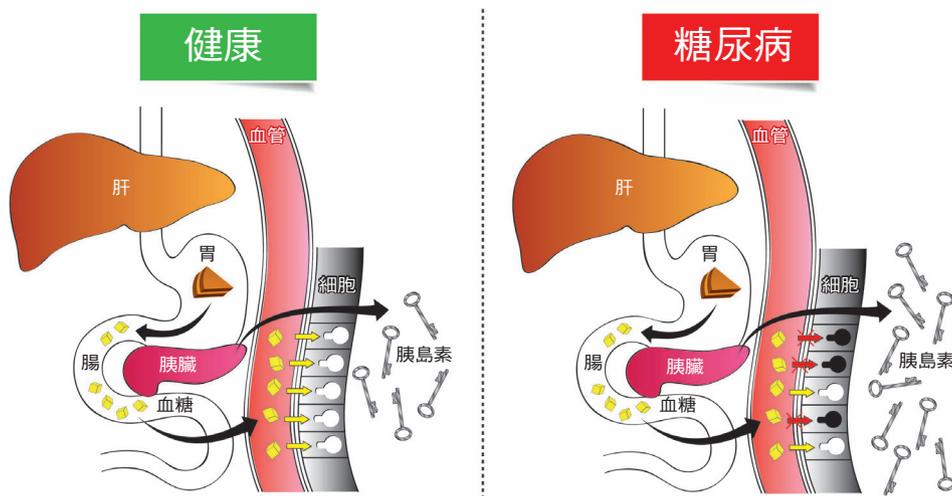
根據國際糖尿病聯盟的報告，在2013年，全世界有高達3億8千2百萬人口遭受糖尿病的侵襲。預測到2030年，罹病人口數會接近到6億人。雖然醫療技術不斷進步，但對第二型糖尿病仍是束手無策，這疾病可說已經完全失控！

糖尿病起因於病患的胰島素抗性增加，導致血糖耐受性變差。血糖失控後，脂質與胺基酸代謝就會異常，最後造成胰島細胞死亡（萎縮）。胰臟中的 β 細胞是人體中唯一能夠生成及分泌胰島素的組織，對血糖的穩定扮演不可或缺的角色。

如果分析第二型糖尿病初期病患的血液，會發現胰島素濃度較正常人高出許多，但這些多分泌出來的胰島素並沒有發揮應有的作用，因為病患的周邊組織已開始對胰島素產生拮抗，影響其功能，這現象又稱為「胰島素阻抗」。因此 β 細胞才會藉由增加胰島素分泌量來彌補作用上的不足（即代償性的胰島素分泌）。

但隨著病程發展及病患年紀增長， β 細胞會因長期過度工作以致提前凋亡。在原本「質」就不佳的情形下，「量」又開始緊縮，血糖當然會開始飆升，這時候再嚴格地管理飲食都很難達到理想的血糖控制。

血糖慢慢上升的過程好比是溫水煮青蛙，病患不會立即有不舒服的症狀，容易輕忽了危機，使身體在不知不覺中逐漸損傷。當血液中葡萄糖濃度過高時，細胞內的過氧化物濃度也會隨之增加，長期下來，



在健康的人體中，胰臟受到血中葡萄糖（血糖）刺激後會釋放出胰島素，胰島素就像鑰匙般，控制血糖進入周邊組織內，保持恆定。在糖尿病病患中，周邊組織對胰島素產生了抗性，大量葡萄糖便會長時間累積在血液中，持續刺激胰臟分泌胰島素，導致同時出現高血糖及高胰島素的病況。長期下來，胰島會逐漸萎縮，直到功能完全消失！

細胞就會受到毒害，這就是所謂的「葡萄糖毒性」。各式併發症，像是眼睛、腎臟、神經、血管等病變的發生，都與「葡萄糖毒性」有密切關聯。因此，維持血糖的穩定及正常仍是目前西醫最主要的治療重點。

此外，在脂肪細胞或其他組織內的脂質代謝異常，也可能進一步引發「脂毒性」，雪上加霜的結果更加速上述併發症的發展。

「遺傳」和「生活習慣」兩大因子可能是促使第二型糖尿病發生最重要的因素。先天的「遺傳」無法改變，但是後天錯誤的「生活習慣」一旦養成，想短期間修正又談何容易！加上年紀漸長，身體代謝機能日漸退化，病情惡化速度也會愈來愈快，因此第二型糖尿病一直以來都被視為不治之症，只能設法控制，卻無法治癒！

西藥的使用現況及問題

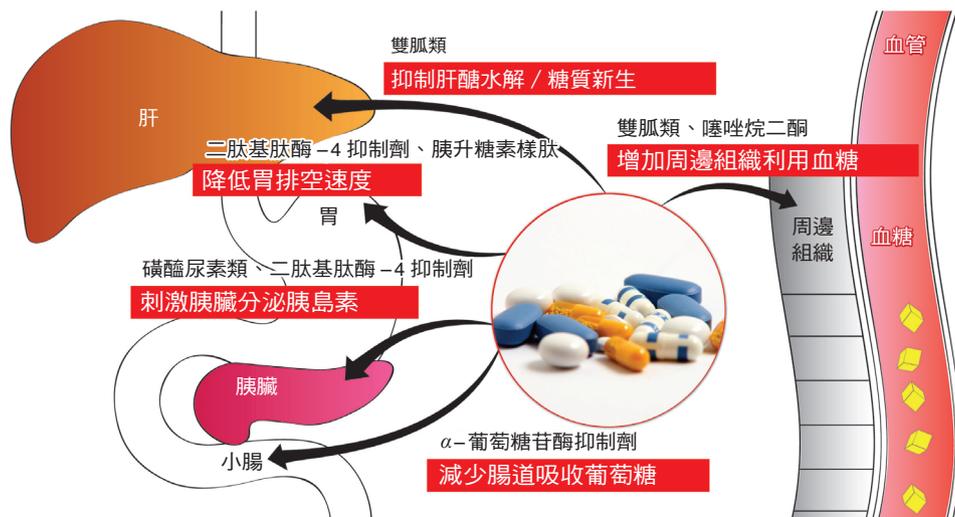
目前西醫在面對第二型糖尿病時，還是以口服降血糖藥物為主要工具，大致可

分為磺醯尿素類、美格替耐類、雙胍類、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、噻唑烷二酮及二肽基胺酶抑制劑 6 大類。至於類升糖素胜肽與胰島素，則是注射針劑。

在口服藥物中，磺醯尿素類及美格替耐類屬於促進胰島素分泌劑，其機轉是刺激胰臟分泌胰島素；雙胍類可抑制肝糖水解及糖質新生， α -葡萄糖苷酶抑制劑作用於小腸，能夠抑制雙糖轉為單糖，進而減少吸收；噻唑烷二酮可增加周邊組織對胰島素的敏感性，提升血糖利用；二肽基胺酶抑制劑可延緩腸泌素（由小腸釋出維持體內血糖平衡的荷爾蒙，包括 GLP-1 及 GIP）分解，拉長作用的時間。

在臨床上，磺醯尿素類及雙胍類效果較佳，平均約可下降 1 ~ 3% 的糖化血色素，其他則僅表現出 0.5 ~ 1% 的降幅。

根據健保局的資料，台灣第二型糖尿病人口數目逼近 150 萬，這些病患都在接受「治療」中（包括使用口服降血糖西藥



降血糖西藥可作用在肝臟、胃、胰臟、小腸及周邊組織，透過不同的機制控制血糖的代謝。

或注射胰島素)。但若以國際糖尿病聯盟建議糖化血色素須小於 6.5 % 做為標準來檢視，真正達到理想控制的族群不到兩成。意謂有超過 80% 的病患遲早會面臨各式併發症的發生，西藥在對抗這疾病上的效果可見一斑。平心而論，「控制」都很困難了，更遑論「治療」甚至「治癒」。

幾乎所有病患都會經歷同樣的過程：罹病初期，任何藥物都能把血糖值控制得不錯，但隨著患病年歲增加，低劑量的藥物逐漸無法壓抑病情，醫師會開始提高用藥劑量，直至劑量達到上限。接下來就是合併使用第二種、第三種，甚至第四種藥物，當所有口服降血糖西藥都失效後，最後胰島素登場，病患每天打針，終其一生，這是一條不歸路。

西藥除了控制效果有限之外，短期副作用及長期潛在風險也是一大問題。過去主流的促進胰島素分泌劑雖然速效，卻會增加低血糖症發生的機會，長期服用更可能造成胰島細胞過度工作而提前凋亡。使用雙胍類，則有傷腎及乳酸中毒的隱憂；作用在腸道的口服降血糖西藥，如 α -葡萄糖苷酶劑抑制及二肽基胜肽酶抑制劑會引起嚴重的胃腸問題。

能夠改善胰島素阻抗的噻唑烷二酮，過去認為是較符合病患生理需求的選擇，這幾年卻發現其中的梵帝雅會增加 43% 的心臟病風險，愛妥糖更可能提高罹患膀胱癌的機率，目前歐美地區已限縮其使用時間及對象，甚至考慮全面禁用。

依此來看，注射胰島素可能是一個風險較低的方法。但即使是在血糖管控良好的患者上，每日注射胰島素還是無法模擬健康人體自行分泌胰島素的狀況，只要注射時間、注射劑量、用餐時間及用餐量中

有一種沒有掌握好，便可能導致劇烈的低血糖症發生，嚴重時甚至危害到生命。這些狀況讓西醫在處理第二型糖尿病上更顯得顧此失彼。有鑑於此，除了效果之外，大家也在積極尋找真正安全的治療方法。

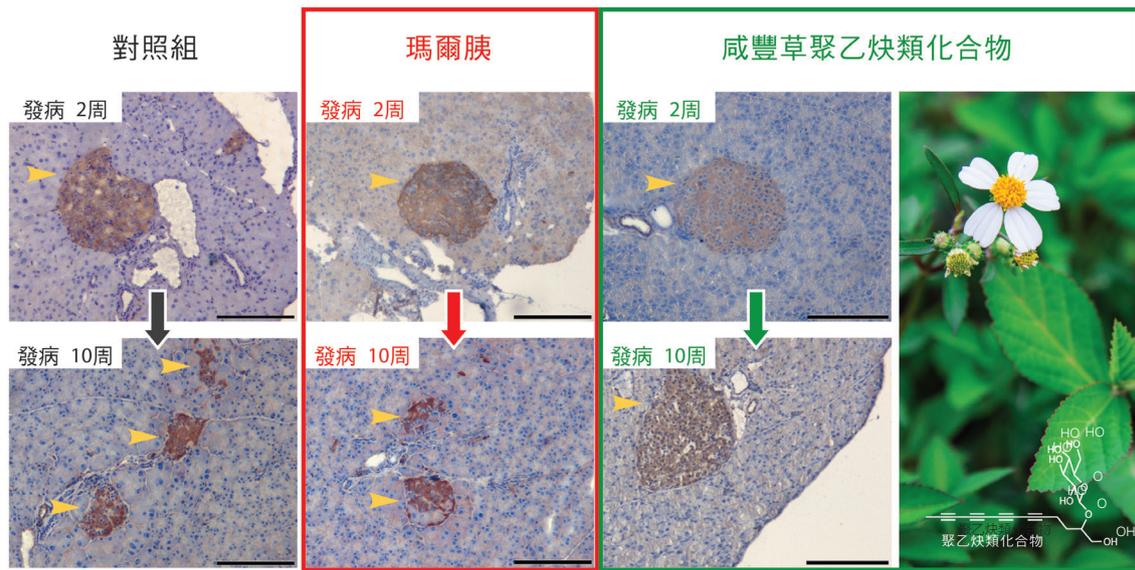
治療新策略

許多證據顯示，服用單一藥物並無法應付複雜的糖尿病問題，複合使用不同降血糖途徑（包括刺激胰臟分泌胰島素、增加胰島素受體的敏感性、刺激類升糖素胜肽的分泌等）的藥物，或許能在臨床上顯現較好的控制效果。

遺憾的是，多管齊下的策略終究只是短時間內的治標，只能延緩病程發展，卻不能使它停止。原因在於現有藥物的作用機轉只是針對症狀（高血糖）著手，卻無法遏止 β 細胞持續衰竭的事實。如何維持胰臟 β 細胞恆定（例如減少 β 細胞死亡或促進 β 細胞再生），是當前治療第二型糖尿病的重大挑戰。

在罹病初期，胰臟尚未開始萎縮之前，便著手防止 β 細胞衰竭，已成為新的治療策略。但是，目前還沒有任何降血糖藥物能夠證明在臨床上足以有效預防胰島萎縮（噻唑烷二酮類藥物和類升糖素胜肽對胰島的保護作用僅在動物試驗上觀察到）。最近許多分子生物學的研究也發現，某些特定的生長因子、細胞周期調控因子及細胞核轉錄因子可用來調節 β 細胞功能，甚至促進 β 細胞再生，這些都提供了新的研究方向。

若能夠採用結合維持 β 細胞恆定及降低胰島素抗性的「多途徑療法」，第二型糖尿病或許有可能「治癒」。



糖尿病小鼠是目前用來評估第二型糖尿病藥物功效的最佳動物模式之一。在發病的過程中，胰島組織會逐漸萎縮（對照組）。西藥「瑪爾胰」雖能刺激胰臟分泌胰島素，控制小鼠血糖，但無法遏止胰島凋亡的狀況（紅色組）。反觀咸豐草聚乙炔類化合物可以有效控制血糖，並能夠防止胰島萎縮（綠色組）。

綠色藥局

植物藥（如中草藥）的優勢在於豐富的臨床使用經驗，只是因組成複雜及變異性太大，在過去分析技術不發達的時代，很難掌控各批次間的品質，一切只能靠「經驗」。但每個人的經驗都不同，沒有一套標準來做比較，使得歷史悠久的中草藥被冠上「不科學」的汗名，反讓這一、兩百年前才開始發展的化學合成西藥獨領風騷。

隨著精密的化學分析及分子生物學技術持續發展，使我們能夠更深入認識這些傳統的中草藥。當植物中成千上萬種的化合物被一一分離出，它們的作用機制也愈來愈清楚。我們可重新檢視中草藥的有效性與安全性，並使其成為新藥開發的來源。

在過去數十年間，已有超過 1,200 種植物曾宣稱有降血糖的功效，其中的 400 種更已經過驗證，並正式發表在 460 本科學期刊中。

這些植物藥能夠運用一種以上的作用機制來調節血糖，像是甘草、山藥、天麻、肉桂、葫蘆巴、荔枝、黃耆中的多醣、藍莓中的花青素及茯苓中的三萜類化合物都能夠有效降低胰島素抗性；紅花及忍冬則作用於小腸，可以減少葡萄糖的吸收；木瓜、七葉蘭、金線連、水飛薊及咸豐草在活化胰島細胞上有顯著成效，其中咸豐草中的聚乙炔類化合物更已發現具有防止胰島細胞凋亡的作用。

牛蒡中的菊糖及植物油脂中所富含的單元不飽和脂肪酸則能夠透過刺激類升糖



牛蒡



芭樂葉



咸豐草



茯苓



香椿



桑葉



山藥



中藥店



西藥房

坊間流傳著許多可用來控制糖尿病的中草藥，然而，過去並沒有足夠的研究數據來確保它們的安全性及有效性。但是，隨著化學分析及分子生物學技術持續發展，現在我們已經能夠更深入去認識這些傳統的中草藥，並在符合法令規範下進一步把它們開發成健康食品，甚至是植物藥或西藥。（圖片下二圖來源：種子發）

素胜肽的分泌來調節血糖；瑪黛茶、路易波斯茶、鐵釘菜、黃豆、蘆薈、榭黃素、白藜蘆醇、黃蓮中的黃蓮素、苦瓜中的苦瓜蛋白、辣椒中的辣椒素、薑黃中的薑黃素、薑中的薑辣素及綠茶中的兒茶素更同時具有兩種以上的作用（包含像是刺激胰島素接受器的訊號傳遞、抑制糖質新生作用、降低澱粉酶活性等）。

能夠對抗第二型糖尿病的植物不勝枚舉，作用更是五花八門，若能透過更進一步的人體臨床試驗確認其功效性及安全性，病患的未來會有更多的選擇！

因為植物化合物的結構多樣性，與動物共同演化下所衍生出的生物相容性，一直以來都是西藥前驅物的重要來源。在口服降血糖藥物領域，最具代表性的便是法

國紫丁香，它早在中世紀歐洲便被用以減輕糖尿病的症狀，但直到 20 世紀初，才發現是其中一種稱為胍類的成分在作用。1922 年，維納 (Emil Werner) 和貝爾 (James Bell) 兩位科學家用化學方法使兩個胍分子結合，新化合物雙胍類就此問世。從 1959 年上市迄今，已使用超過 50 年，目前仍是第二型糖尿病病患的第一線用藥。

因為存在於自然界中的化合物種類遠遠超過實驗室反應槽中所能製造出來的，無論在化學結構，甚至作用機轉上都頗具參考價值。若能夠以學界的研究為基礎，藥廠再進一步做衍生性研究，便可以避免亂槍打鳥，大幅縮短藥物開發的時間。

由於植物中含有各式各樣的天然化合物，它們的作用不盡相同，這「與生俱來」

只要能深入了解這些植物化合物的作用，便可以開發出具有調節不同能量代謝路徑的保健食品，甚至是植物藥。



藉由良好農業種植規範（GAP）生產零汙染的藥草，良好製造規範（GMP）來控管製造流程，加上精密儀器分析有效成分及汙染物質，便能使植物來源的保健食品與植物藥「安全」又「有效」。

的多標的特性就像雞尾酒療法般，也是中草藥最大的優勢。只要能深入了解這些植物化合物的作用，便可以開發出具有調節不同能量代謝路徑的保健食品，甚至是植物藥，同步處理疾病的每個關鍵環節。

再者，妥善利用化合物間的協同作用也可能使其發揮更強大的治療效果，因此植物藥本身可能比化學合成西藥更適合用來對抗第二型糖尿病。希望在不久的將來，人類就可以治癒這一古老的疾病，解決醫學上的千年難題！

賴邦嶽

群悅生醫科技有限公司

張力天

中興大學獸醫學系（所）

楊文欽

中央研究院農業生物科技研究中心