

DOH-CCM-8008

以美國花旗參輔助治療國人第二型 糖尿病：胰島素作用與分泌之研究

中國醫藥學院·台中順天醫院·三軍總醫院

陳天機·沈德昌·張永勳

白源耀·陳淑儀

論文摘要

以美國花旗參根(*panax quinquefolium roots*)的乙醚萃取物(B.C.D.)及其殘餘參根(A)，萃取物中可分為 ether 層(B)與水層(C.D)，水層再以 butanol 抽取。分成水層(C)與 butanol 層(D)以此四成份研究其對碳水化合物代謝之改變。

受實驗者包括20位第二型糖尿病患者，其經飲食控制或服用口服降血糖藥後，空腹血糖仍於 150-250mg% 間，其肝藏、腎藏功能正常，沒有其他疾病或服用任何藥物，可影響葡萄糖代謝。病人依看病的程序，隨機分成兩組以交叉試驗(crossover study)方法，第一組先吃人參抽取液(A) 12-20 週，再吃安慰劑， 12-20 週，第二組則相反。在此試驗以前及吃人參抽取液或安慰劑後，做以下的實驗：

1. 抽空腹血測驗 glucose(FBG), insulin, C-peptide, HgbA1c, Triglyceride(TG), Cholesterol, HDL cholesterol 等。
2. 飲食耐量試驗(Meal Tolerance Test, MTT)：受實驗者都有兩天以上的維持體重飲食(30cal/kg/day)分三餐吃，早餐吃總熱量的1/5，中餐吃2/5，晚餐吃2/5，三餐飲食含55%碳水化合物，30%脂肪與15%蛋白質，在做飲食耐量試驗當天早上空腹抽血做如以上之基礎檢查，吃中餐以前與中餐以後的1、2、3、4小時各抽血測血糖與胰島素，以求飲食後胰島素的分析與血糖的反應。
3. 胰臟抑制試驗(Pancreatic Suppression Test)：胰島素的作用是以胰島素激發下葡萄糖的利用率求得，我們採用修正後的胰島素抑制試驗，同時打入 Glucose(6mg/kg/min), insulin(25mU/M²/min)與 Somatostatin(350ug/h)。因 somatostatin 把內

源性的荷爾蒙都抑制，故在 180 分鐘實驗的最後30分，每10分抽血 SSPI 相近，故以 SSPG 之大小可代表胰島素激發下葡萄糖之利用率，亦即胰島素之作用(Insulin action)，SSPG 愈高，愈有胰島素抗拒性，SSPG 下降，抗拒性減低。

結果：	FBG	HgbA1c	SSPG	SSPI	MTT	TG	Chol
	mg/dl	%	mg/dl	uU/ml	mg/dl.h	mg/dl	mg/dl
Ginseng(A)	236±27	8.7±0.5	231±34	61±7	238±26	330±48	250±24
Placebo(B)	251±27	8.8±0.7	234±20	63±6	274±18	222±50	250±17

P皆大於 0.05

另外體重、血壓在實驗前後皆無變化。

結論：以美國花旗參之萃取物(A)治療第二型糖尿病人 12-20 週後，其胰島素作用與分泌無明顯之改變，而其萃取物 B C D 則有待進一步之研究。

研究動機

糖尿病已躍居國人十大死亡原因的第五位，而在國內第二型（即非胰島素依賴性糖尿病佔糖尿病患者95%以上，第二型糖尿病的致病機轉，尙未完全明瞭，但胰島素分泌的障礙與胰島素抗拒性爲其主要的致病原因(1-2)，其治療方面，首先要飲食控制與運動，若無改善，則用口服降血糖藥或打胰島素。

1987年，日本學者 YOSHITERU OSHIMA 等發表以水抽取美國花旗參根 American Ginseng, Panax Quinquetolium Roots, 用於正常老鼠或糖尿病老鼠，皆有明顯的降低血糖的作用(3)也有人研究高麗參根(ninjin, ginseng, Panaxginseng roots)對糖尿病人(4)與老鼠(5)皆有降血糖作用，但人參降血糖的機轉尙不明瞭，本研究即針對此點，取20位第二型糖尿病經飲食控制或口服降血糖藥後，其空腹血漿糖仍在 150-250mg% 的病人，分成二組，以交叉試驗(Cross over study)方法，口服花旗參抽取液或安慰劑各 12-20 週，服藥前與服藥後，各做其血糖血脂肪等之改變，並以飲食耐量試驗測胰島素的作用，以胰臟抑制試驗測胰島素的作用，以研究美國花旗參對糖尿病的影響。

前 言

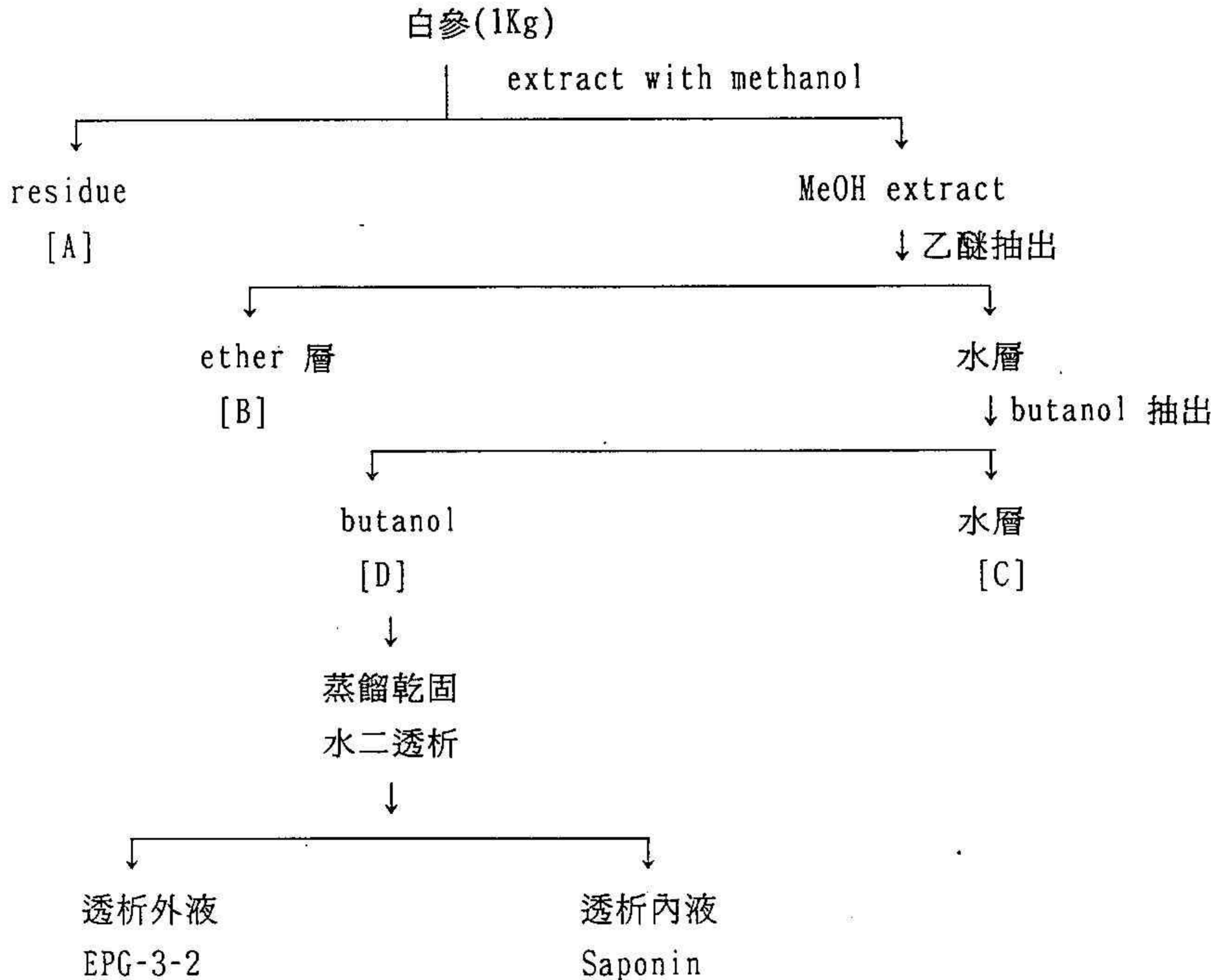
糖尿病已躍居國人十大死因的第五位。且與糖尿病有關的疾病如高血壓、動脈粥腫樣與心肌梗塞、腦中風、腎臟病等皆在國人十大死因之一，而且成年人的雙眼失明、足部感染以致壞死、截肢，糖尿病皆為主要的原因，國人的糖尿病以第二型糖尿病最常見，也就是所稱的「非胰島素依賴性糖尿病」。此病的致病機轉，迄今尚未完全明瞭。但是胰島素的分泌缺失與胰島素的作用障礙（亦即胰島素抗拒性）為造成此病主因，非胰島素依賴性糖尿病的治療，包括飲食治療、運動與藥物治療。飲食治療與運動大概只可控制百分之十五不到的病人，其他病人則須服用口服降血糖藥或胰島素。胰島素的治療主要用於急性併發症者、大手術者、懷孕婦女或肝腎功能不好的第二型糖尿病患，但長久打胰島素，仍可造成高胰島素血症，高胰島素血症最近被認為是造成動脈粥腫樣硬化冠狀動脈血管疾病的重要因子，近幾年來，自然產物(Natural products)對疾病之療效研究愈來愈多，有許多自然產物在動物實驗上證明有降血糖功用，如人參、地黃、蕃石榴皮與葉等。1987年日本人 Yoshitem Oshina 抽取美國花旗參根(Panax Quinquefolium Roots)他實驗證明此人參提取物可分為三種 Glycans 即 Quinquefolen A,B,C,他實驗證明 Quinquetolen A 有最强的降血糖作用本實驗即研究以美國花旗參的各種抽取液，來輔助治療國人第二型糖尿病後其胰島素的分泌作用之改變，期望能找到一自然產物，可以降低血糖或輔助其他藥物降低血糖。

研究目的

研究第二型糖尿病人服用美國花旗參的提取物後，對糖尿病控制指數（如血糖，HgbA₁ C，Fructosamine 等），血脂肪與胰島素分泌與作用之改變。

研究材料

以美國花旗參根(Panax Quinquefolium roots)依日人木春正康的方法，先後用乙醚與 Butanol 抽取，如下圖所示，分爲 4 個成份 A、B、C 與 D，本實驗即以成份 A 之乾燥結晶粉劑，用以輔助治療非胰島素依賴性糖尿病人。



研究方法與步驟

受實驗者包括20位第二型糖尿病患者，其經飲食控制或服用口服降血糖藥後，空腹後血糖仍於 150-250mg% 間，其肝臟、腎臟功能正常沒有其他疾病或服用任何藥物，可影響葡萄糖的代謝病人依看病的程序，隨機分成兩組以交叉試驗(Cross-

over Study)方法，第一組先吃人參抽取液(A)12-20 週，再吃安慰劑 12-20 週，第二組則相反。在此試驗時間，其試驗方法如下圖所示：

		Fix oral Hypoglycemic Agent(s) (OHA) Dosage	
GP I, n = 10		Ginseng (A) + OHA	Placebo + OHA
GP II, n = 10		Placebo + OHA	Ginseng(A) + OHA

↑ ← — 12-20 WKS — → ↑ ← — 12-20 WKS — → ↑

在實驗以前 (A 點) 與 實驗以後 (B 與 C 點)，作以下的實驗：

- I、抽空腹血測定 Glucose, Insulin, C-peptide, HgbA1C Triglyceride, Cholesterol, HDL-cholesterol 等。
- II、飲食耐量試驗(Meal Tolerance Test): 受實驗者都有兩天以上的維持體重飲食 (30 cal/kg/day) 分三餐吃，早餐吃總熱量的1/5，中餐吃2/5，晚餐吃2/5，三餐飲食含 55%碳水化合物、30%脂肪與15%蛋白質，在做飲食耐量試驗當天早上空腹抽血做如上之基礎檢查，吃完中餐以前與中餐以後的1,2,3,4小時各抽血4測血糖與胰島素，以求出飲食後胰島素的分析血糖的反應。
- III、胰臟抑制試驗(Pancreatic Suppression Test): 胰島素的作用是以胰島素激發下葡萄糖的利用率求得，我們採用修正後的胰島抑制試驗，同時打入 glucose (6mg/kg/min) insulin(25mu/m2/min)與 somatostatin(350ug/h)。因 somatostatin 把內源性的荷爾蒙都抑制，故在 180 分鐘實驗的最後30分，每10分抽血測其平穩性之胰島素(SSPI)與平穩性的血糖(SSPG)值。因 SSPI 相近，故以 SSPG 之大小可代表胰島素激發下葡萄糖之利用率，亦即胰島素之作用(Insulin action)，SSPG 愈高，愈有胰島素抗拒性，SSPG 下降，抗拒性減低。

研究結果

(1)研究結果以數據顯示：

	FBG	HgbA1c	SSPG	SSPI	MTT	TG	Chol
	mg/dl	%	mg/dl	uU/ml	mg/dl.h	mg/dl	mg/dl
Ginseng(A)	236±27	8.7±0.5	231±34	61±7	238±26	330±48	250±24
Placebo(B)	251±27	8.8±0.7	234±20	63±6	274±18	222±50	250±17

P皆大於 0.05

另外體重、血壓在實驗前後皆無變化。

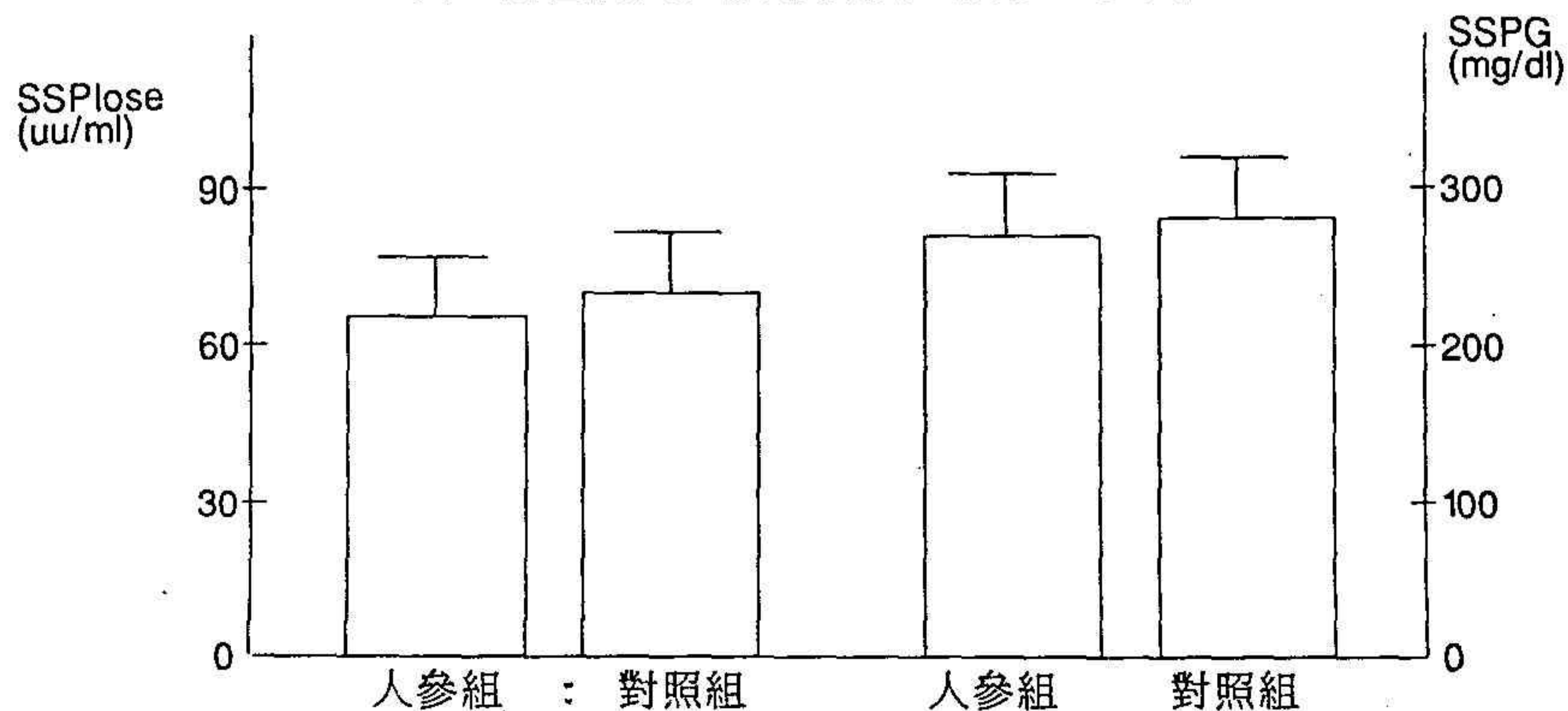
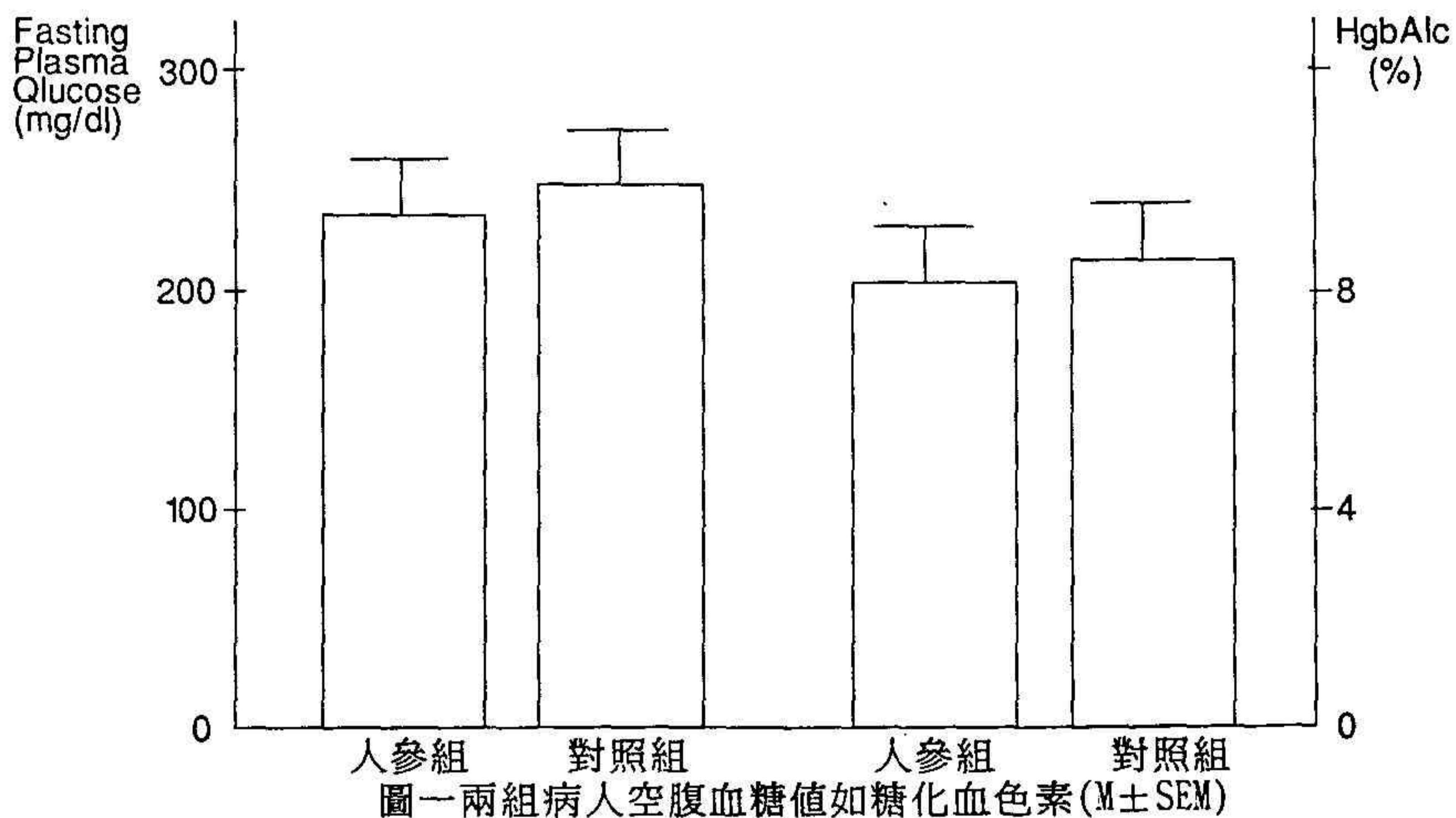
(2)研究結果繪成圖形來說明：

圖一顯示空腹血糖值與糖化血色素在兩組病人沒顯著的差別。

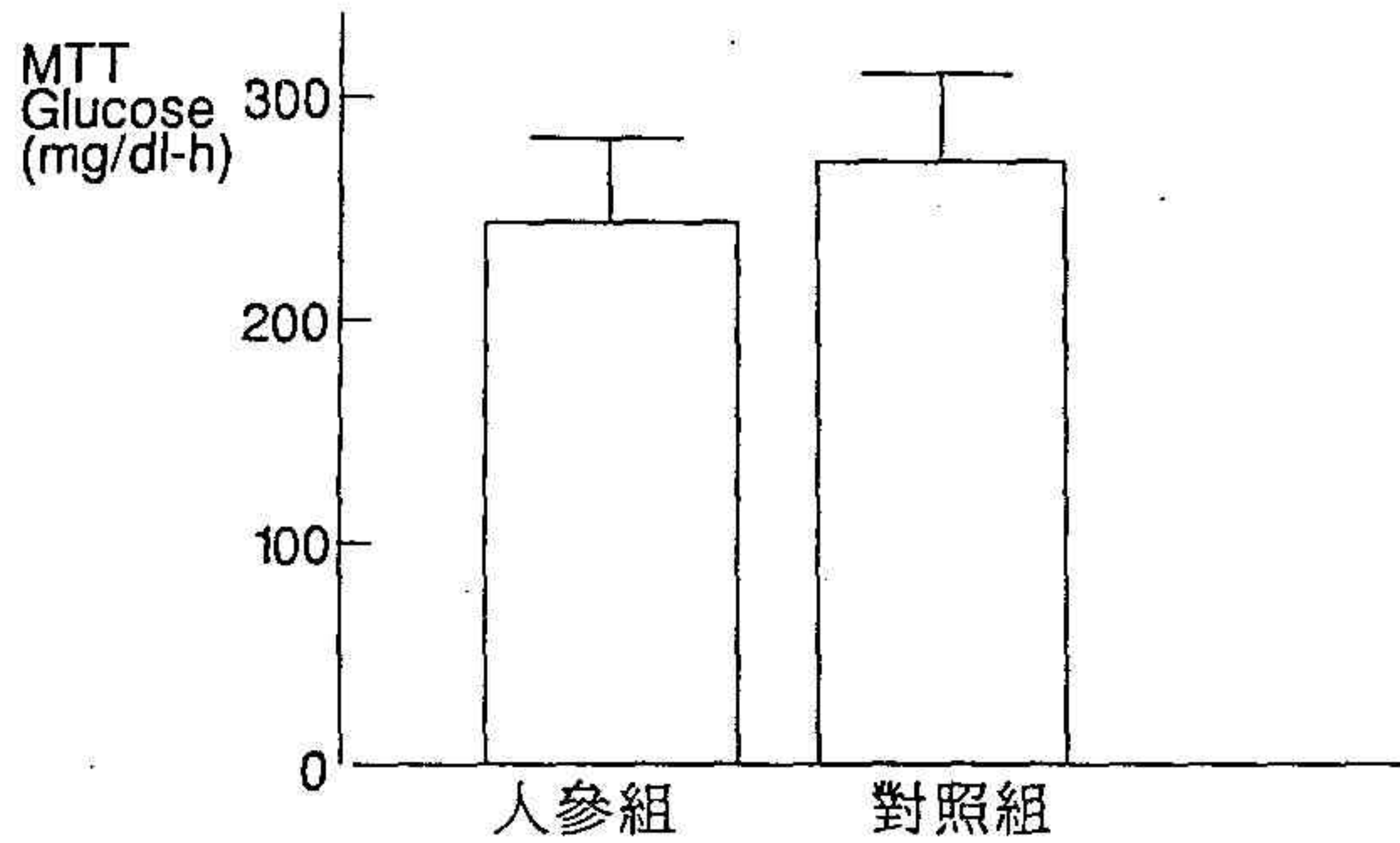
圖二表示兩組病人在胰臟抑制試驗下，都有相同的平穩性胰島素值(SSPI)，而胰島素激發下，葡萄糖之利用率，即以平穩性葡萄糖值(SSPG)代表，而此兩組其SSPG相近故使用花旗參成份A後，胰島素的作用沒顯著的改變對於胰島素的分泌與血糖量之改變，是以飲食耐量試驗求得。

圖三顯示在服用花旗參組雖比對照組略低的血糖值(228 ± 26)與 274 ± 18)，但在統計學上沒有意義。

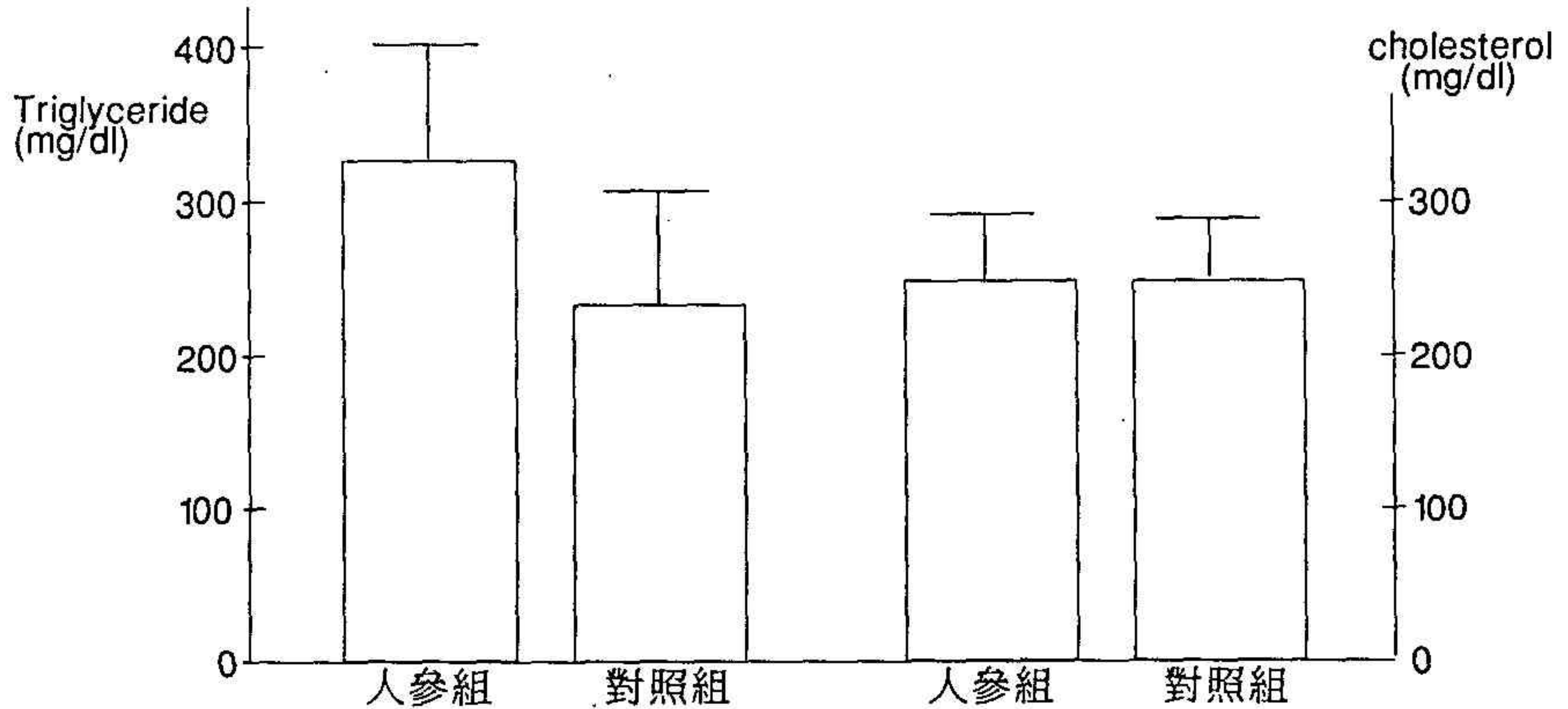
圖四所示血中三酸甘油脂，膽固醇在此兩組病人皆形明顯之差異，另外體重、血壓，在實驗前後皆形變化。



二胰臟抑制試驗下，兩組病人之平穩性胰島素值(SSPI)和平穩性血糖值(SSPG)。



圖三飲食耐量試驗後，兩組病人葡萄糖耐量之改變



圖四血中三酸甘油脂(Triglyceride)膽固醇(cholesterol)在兩組病人之改變。

結果與建議

糖尿病隨著人類、社會、文化與經濟的繁榮，病患日益增加。現已躍居國人十大死因的第五位。雖然糖尿病的重要性目前已被肯定，但對糖尿病的治療，國人等均盼望能更進一步找尋到比胰島素，口服降血糖藥更優良的治療方法。

人參有治療糖尿病之功用，故古代有白虎加人參湯以治療糖尿病，1916年齊藤報告人參有降血糖作用，坦內·吉田等報告紅蔘末之糖尿病療效，有胰島素之節約作用及糖尿病自覺症狀之改善作用。但相反的，高橋等報告並無如此療效。

大浦氏等稱人參對糖、脂質之代謝有改善作用。即代謝正常化之調整作用，可

以說是一種 Metabolic Modulator，以此觀之，在現今臨床應用上，人參不能成爲治療糖尿病之主角，即不能代替口服治療藥或減少胰島素之注射量，但可能對糖尿病併發症有療效，將來應朝向分析其成份及其作用機轉方面研究發展，才能成爲糖尿病或其併發症之治療主藥。

動物實驗方面，大沛氏發現人參之 Saponin Rbl 有加強胰島素之作用，木村報告人參之非 Saponin成分。有降血糖作用，但其構造式不明。奧田等人抽出一種酸性 Peptide成份，具有降血糖作用，而對脂肪組織有胰島素類似作用。1987年起，Konno 等從人參分離出 Panaxan A-U 等 21 種具有降血糖之多醣化合物，但其機轉不明，在臨床方面到目前爲止尚無此種的研究。

而此次我們以花旗參抽取液來輔助治療國人第二型糖尿病。雖然實驗結果，病人的胰島素分泌作用無明顯之改變。但是這種科學性研究依然必須維持下去，期望能找到一自然產物，可以降低血糖或輔助其他藥物降低血糖。我們盼望這個日子早日到來。

參考資料與文獻

重要參考資料：(指國內外相關之重要文獻)

Reference :

- 1.D.C.Shen, S₁ W.Kuo, L.R.Shian, M.T.Fuh, D.A.Wu, Y-D.I.Chen, G.M.Reaven :
Insulin secretion and insulin action in Taiwanese with type 2 diabetes.
Diabetes Research and Clinical Practice, 4:289-293, 1988.
- 2.G.M.Reaven, L.Dobeme and M.S.Greenfield : Comparison of insulin secretion
and in vivo insulin action in nonbese and moderately obese individuals with
non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes 31:382-384, 1982.
- 3.Yoshiteru Oshima, Kunico Sato and Hirosti Hikfno : Isolation and hypoglyc-
aenic activity of Quinoquefolans A, B and C glycans of Panax Quinguefolium
Roots. J of Natural Products 50-2:1977.
- 4.杉山等，紅蔘構成成份肥滿組胞遊離抑制作用和漢醫藥學會誌6,292-293,1989。
- 5.山口多慶子等，紅蔘末(正宮庄)抗血小板作用臨床應用和漢醫藥學會誌 6, 380-391,
1989。
- 6.S.W. Shen, G.M.Reaven and J.Farguhar : Comparison of impedance to insulin-

mediated glucose uptake in normal subjects with latent diabetes. J Clin Invest 49:2151-2160, 1970.

7. Y. Harano, S. Ohgaku, H. Hidaka, K. Haneda, R. Kikkawa, Y. Shigeta, H. Abe :
Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 45:1124-1127, 1977.