

第一型糖尿病的治療新展望

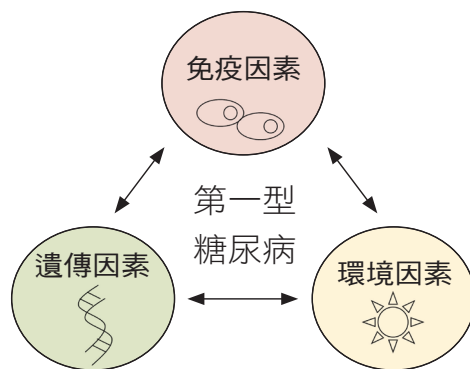
第一型糖尿病會造成血糖失控，導致各種併發症和死亡，以往只能藉由注射人工胰島素來控制病情，最近研究發現結合某些藥用植物與進步的檢驗技術，可以讓這疾病有更好的防治。

■ 陳宗彥、楊文欽

第一型糖尿病的成因與病理

免疫異常的疾病居人類十大死因的第三位，僅次於心血管疾病和癌症。然而，其醫療花費卻是十大死因之首。因此，世界各國莫不投入大量研究經費，以改善病患生活品質並減少社會負擔。在這類疾病中，第一型糖尿病影響全球約 1 千萬人的健康，其起因於人體本身的免疫系統破壞了胰島細胞的功能，導致胰島素不足或缺乏，血糖無法維持恆定，患者因而罹病。第一型糖尿病會引發危及生命的各種併發症，如失明、慢性潰瘍、腎臟疾病、心臟疾病等，造成病人器官衰竭，終而死亡。

治療免疫異常疾病，是費時、費力且昂貴的。依 2005 年美國國家衛生研究院統計，百分之八的美國人患有免疫異常疾病，其直接醫療費用超過 1 千億美元。美國青少年糖尿病研究基金會也估計，在美國第一型糖尿病患者占所有類型糖尿病病患的百分之五到十，保守估計每年需花費 149 億美元的醫療成本。在台灣，第一型糖尿病患者約占各類型糖尿病病患的百分之三，每年有約 1 萬名病患接受治療。由上述數據可知，照護第一型糖尿病與其併發症的費用對國家經濟和病患個人都造成沉重的負擔。



免疫異常疾病如第一型糖尿病是由遺傳因素、免疫因素、環境因素交互作用產生的。遺傳基因包含特殊白血球基因或胰島素基因異常，免疫系統不同則代表免疫力或環境忍受力的不同，環境因素則包含氣候、飲食等，這三者交互影響，例如遺傳基因的不同可能造成免疫失調，又如環境中的共生細菌可能增加免疫的忍受力。

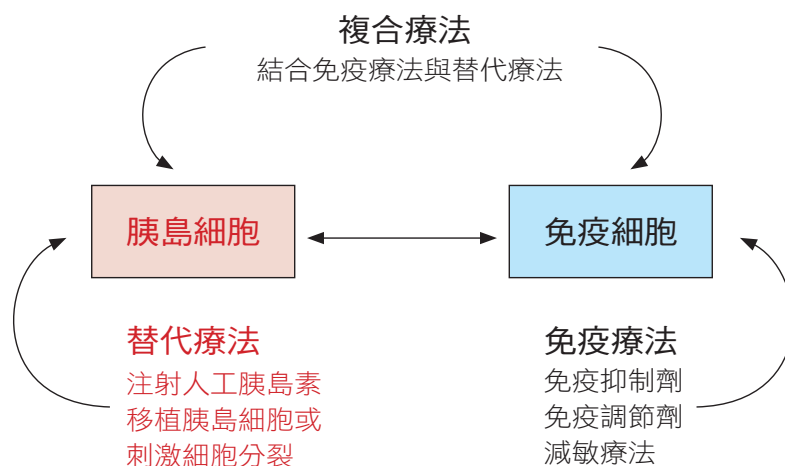
與其他免疫異常疾病相同，第一型糖尿病的致病背景和發病原因源自於環境因素、遺傳因素和免疫因素。其中環境因素如氣候、日照、食物、公共衛生狀況等，而遺傳因素主要包含多個免疫系統相關基因或胰島素的異常基因，因彼此間的交互作用造成免疫系統的異常，使人體免疫細胞入侵胰臟，並攻擊自身的胰島細胞，造成胰島素不足或缺乏，血糖因而失調，第一型糖尿病因此產生。目前，這病症還沒有治癒的方法。注射胰島素是唯一的支持性藥物，但是仍無法解決伴隨而來的各種嚴重併發症。

治療方式與研究方向

當前治療第一型糖尿病的策略，包括免疫療法、替代療法或同時進行兩者的複合療法。儘管在動物實驗上已發現超過 400 種化合物可以預防或治療實驗動物的第一型糖尿病，然而這些藥物還沒有在人體試驗成功的臨床案例。開發能治療第一型糖尿病且無不良副作用的藥物，仍然是一項艱鉅的挑戰。

第一型糖尿病剛發生時，白血球會侵入胰島，稱為胰島浸潤，造成胰島細胞受損並逐漸減少，最終導致胰島素不足和耗竭。因此白血球的入侵又稱為胰島炎，是第一型糖尿病的標記之一。這個白血球浸潤胰島細胞的過程，涉及人體的免疫反應，包含各種免疫細胞的直接參與，或細胞分泌物質的間接參與，使得胰島細胞死亡。由於這個過程複雜，有興趣的讀者請參考本文註解。值得注意的是，控制免疫細胞反應可以減少胰島細胞死亡，並抑制第一型糖尿病的發展。

胰島細胞是唯一能產生胰島素的內分泌細胞，利用分泌胰島素的方式調節能量代謝，維持醣類、蛋白質及脂質在人體內的恆定。在正常成人胰臟內，胰島細胞的死亡和再生應保持平衡。研究發現，部分特殊的生長因子可以藉由調整細胞周期和調控細胞生長，來調節細胞的分裂速度。因此，透過誘導身體胰島細胞再生，或移植胰臟來補充不足的胰島細胞，應該可以逆轉第一型糖尿病的病程。



目前治療第一型糖尿病的策略包含替代療法與免疫療法，分別治療受損的胰島細胞與不當反應的免疫細胞，或結合兩者同時進行的複合療法。

自古以來，植物及其相關的代謝產物就是人類的綠色藥局，提供了非常豐富的藥物來源。

然而，過度的免疫反應會再度破壞這些補充的胰島細胞。因此，目前認為補充胰島細胞並同時抑制免疫細胞活性來降低胰島細胞的破壞，可能是較有效的治療方法。這種複合療法在模式動物上已經成功，但需要進一步進行人類臨床治療。目前以注射人造胰島素做支持性治療，只能減緩併發症與死亡，仍無法根治這型糖尿病。也因為這樣，美國青少年糖尿病研究基金會以推動治癒第一型糖尿病為其創會目標，期望能早日擺脫這疾病的危害。

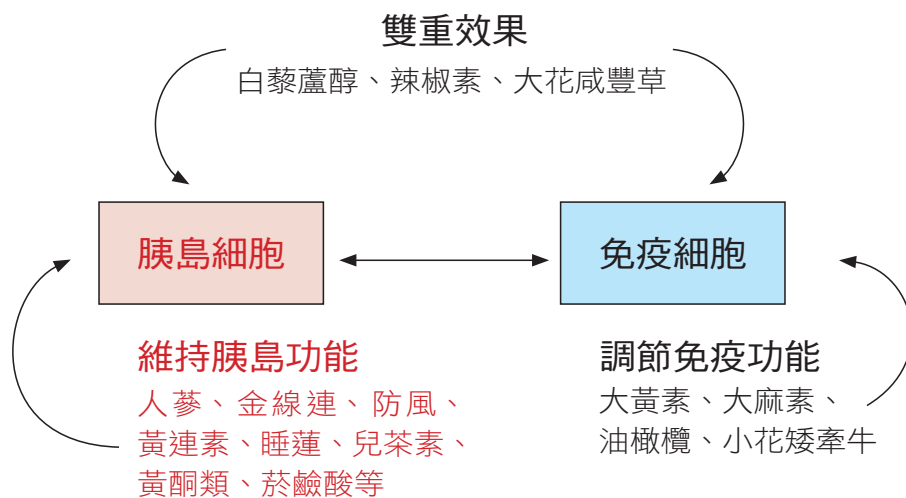
治癒第一型糖尿病的契機

自古以來，植物及其相關的代謝產物就是人類的綠色藥局，提供了非常豐富的藥物來源。直到現代，各種植物化合物仍是藥物開發或製造的寶貴化學庫。在過去 25 年裡，超過一半的處方藥來自天然物質，其中

植物占了絕大部分。先前提到第一型糖尿病是因為免疫細胞浸潤到胰島，破壞胰島細胞所引起的。由於免疫系統和內分泌系統關係複雜，使第一型糖尿病藥物的研究和開發遇到了瓶頸，藥用植物因此成為科學家探索的目標，為治療第一型糖尿病帶來了希望。

目前已經有四百多種化合物在動物實驗中顯示有預防或治療第一型糖尿病的潛力，這裡將檢視文獻中的十多種植物化合物和萃取物，以預防和治療第一型糖尿病為目標，討論其對免疫細胞和胰島細胞的調控功能，理解其產生活性的作用機制，探討植物來源的化合物和萃取物對治療第一型糖尿病的可行性。進而提供以植物化學成分為基礎，用於預防和治療第一型糖尿病的新觀點。

前面提到治療第一型糖尿病須由減少免疫細胞對胰島細胞的破壞，以及保護胰島細胞、增加胰島細胞再生兩個方向著手，目



針對受損的胰島細胞與不當反應的免疫細胞，分別有不同的藥用植物可以達到保護胰島細胞、刺激胰島細胞生成，或調節免疫等不同功能，也有同時具有雙重功效的藥用植物或植物化合物。

前已發現許多藥用植物有機會達到這個目的。在針對維持胰島細胞功能方面，有許多植物成分及其代謝產物可以滿足這一要求，甚或增長其存活時間，如人蔘萃取物、金線連萃取物、黃連素與兒茶素。另一部分的植物成分可以增加胰島細胞的分裂、成長、成熟與產生分泌胰島素的功能，如防風、睡蓮、黃酮類化合物與菸鹼酸。

在針對調節免疫細胞，避免其破壞胰島細胞方面，部分植物成分或其代謝產物，如大黃素、大麻素、油橄欖與小花矮牽牛，已證明可以調節免疫功能。令人興奮的是，某些藥用植物同時擁有調節兩個方向的功能，如紅酒中的白藜蘆醇、辣椒的辣椒素、大花咸豐草的聚乙炔類化合物，這些植物提供了治癒第一型糖尿病的希望。

儘管目前給予人造胰島素的醫療方法得以使第一型糖尿病患者得到支持性的效果，且研究上也有免疫療法、替代療法等策略，但如何治癒已經發病的患者，在藥物的研究和開發上仍然是一個挑戰。雖然目前有許多天然和合成的化學成分在實驗動物身上成功治療了第一型糖尿病，但這些藥物都沒有真正上市為病人所用，原因在於單獨使用這些藥物並不足以讓已經發炎，受到破壞的胰島細胞起死回生，並對抗具有專一性的人體免疫系統。

對此，如果利用天然物提供組合式療法，特別是在第一型糖尿病發病的早期階段，胰島細胞尚未被嚴重破壞前就予以保護，才有可能幫助治癒第一型糖尿病。前面討論的十多個藥用植物萃取物和化合物有不同的結構，產生不同的生物活性，或許能藉由不同途徑調節免疫細胞與保護胰島細胞產生加成作用。因此，這些藥用植物可望比目前單一化學合成藥物更有效地進行早期的預防與治療。



目前研究具有預防糖尿病潛力的中草藥如人蔘（左上）、金線連（右上）、黃連（左下）與防風（右下）。



大花咸豐草俗稱「恰查某」，是路邊常見、不起眼的野草，卻同時擁有調節免疫細胞和胰島細胞兩種功能。右上角是乾燥後的大花咸豐草。

從治療延伸到預防

第一型糖尿病是一種危及生命的免疫異常疾病，環境、遺傳和免疫因素都會影響疾病的發展。當前的治療方針包括抑制自身免疫系統的破壞力、補足胰島細胞數量以維持胰島素分泌穩定，或結合兩者的複合療法。從前面的討論中知道，如果要治癒第一型糖尿病，最好的醫療時機是在發病早期，即細胞尚未受到破壞前就接受治療。

為了達到預防目的，是否能準確預測第一型糖尿病的發生成為關鍵。而如何找到生物指標、發展偵測方法，並提升偵測準確度，是主要的瓶頸。

就第一型糖尿病管理而言，最好的原則是「預防重於治療」。預防第一型糖尿病可以避免患者罹病，減少醫療支出。利用傳統醫學的預防概念，在病人發病前先保護胰島細胞、控制過度免疫反應，或同時執行兩者，將可以有效降低發病率，減少罹病人數，降低醫療支出與國家經濟負擔。此外，即使病人發病，預防性的治療仍可以減緩或減少病人發病的嚴重性，有助於增進病人的生活品質並減少經濟負擔。

目前糖尿病的檢查項目多與血糖直接相關，因此往往是在胰島細胞已經受到破壞，血糖不受控制地升高後，才會發現異常，這時已失去預防先機。此外，第一型糖尿病的患者占有所有糖尿病患者的比率偏低，而且在胰島細胞破壞未少於某一定比率前，血糖值並無明顯變化，因此更難以預測。如果能在胰島細胞受到破壞前，由家族病史、遺傳基因或免疫疾病等生物標記判定疾病發生的可能並及早照顧，將可以達到預防的功效。

為了達到預防目的，是否能準確預測第一型糖尿病的發生成為關鍵。而如何找到生物指標、發展偵測方法，並提升偵測準確度，是主要的瓶頸。直到 2012 年，由於抗胰島素自體抗體的偵測技術改善，才使得自體抗體有機會成為第一型糖尿病預測指標，並且有百分之九十六的準確度，能有效提升第一型糖尿病的診斷率。這項進展使得第一型糖尿病的預防亮出曙光。

今日，利用第一型糖尿病的篩檢，找出未來會發病的族群，施予草藥、西藥或疫苗，可以有效預防或減緩第一型糖尿病，這些預防與治療方法值得投注經費研發。在本文中提到的藥用植物中，有些植物化合物可以調節免疫細胞或胰島細胞的功能，甚至可以同時調節這兩種細胞的功能。結合發病的預測與治療的藥用植物，提供了第一型糖尿病預防與治癒新的契機。

註1：第一型糖尿病是自體免疫引起的糖尿病，又稱為胰島素依賴型糖尿病。此外，尚有第二型糖尿病、妊娠糖尿病等。

註2：免疫相關基因如主要組織相容性複合體、細胞毒性T淋巴細胞抗原等，目前已應用於部分免疫疾病的檢驗，如僵直性脊椎炎、移植排斥等。

註3：免疫療法的主要目的是抑制過度免疫反應，以避免免疫系統攻擊自體，造成疾病。

註4：替代療法是藉由器官或幹細胞移植補充胰島素和胰島細胞的不足。

註5：在疾病的發展過程中，抗原呈現細胞滲入發炎的胰臟，取得自體抗原並遷移到胰臟淋巴結。由帶有自體抗原的主要組織複體和T淋巴細胞受體接合後，被活化的T淋巴細胞會分化成不同的細胞亞群。最終，這些細胞遷移到胰島並釋放細胞激素造成細胞的破壞。調節性T淋巴細胞和髓源性抑制細胞已證明可以抑制第一型糖尿病的發展。

陳宗彥、楊文欽

臺灣大學生物科技研究所 / 中央研究院農業生物科技研究中心