

第一章 前言

糖尿病(Diabetes Mellitus)是一種新陳代謝異常的疾病(disorder of metabolism)。糖尿病顧名思義就是糖的成分出現在尿液中，由於尿液中有糖便稱之為糖尿病。然而尿糖只是糖尿病的一個症狀，其成因是因為體內胰臟所分泌的胰島素不足，或分泌正常但功能不佳的情況下，使血糖無法被正常利用，所引發的疾病。

在正常情況下，胰島素可幫助人體細胞快速由血液中吸收葡萄糖，並儲存於肝臟，以降低血液中的糖分。當人體缺乏胰島素時，在血液中的糖分便不能被細胞充分利用和儲存。此時無法被正常利用的糖分，一部分充斥在血液中，另一部分則隨著循環系統到達腎臟，並隨著尿液排出體外，這就是俗稱的糖尿。

近十年來糖尿病在台灣一直居於十大死因中第五名上下，而在 2003 年更高居十大死因中的第四位。但其實由糖尿病本身直接致死的機率並不高，主要是由其併發症所造成的，如中風、心血管疾病、腎臟病變....等，而這些同時也名列國人十大死因。

1.1 糖尿病的病徵

糖尿病在早期可能並無明顯的症狀，常在健康檢查或因其他併發症就診檢查時而發現，其典型症狀是「三多一少」，意思是指吃多、尿多、喝多、體重減少。糖尿病症狀的發生原因如下⁴¹：

三多一少	症狀
多吃	由於大量的葡萄糖不能充分被利用，而由尿液排出體外，容易出現嚴重的飢餓感，因此會不斷地想吃東西。
多尿	由於尿中含有大量的葡萄糖，使尿液的滲透壓增高，腎小管的回收功能減少，所以尿量增加，尤其夜間常須起床如廁。
多喝	由於水分大量由尿液排出，造成脫水現象，所以病人常因口乾舌燥，而會不斷地想喝水。
體重減少	當人體因糖代謝失調而熱量攝取不足時，就會開始消耗原本貯存在身體的葡萄糖、蛋白質、脂肪，以彌補熱量的不足，所以病人會慢慢體重下降。



1.2 Diabetes 的分類

1979 年美國國家糖尿病資料組(National Diabetes Data Group)首先提出了現在通用的糖尿病分類與命名辦法²⁸，稍後世界衛生組織也隨之跟進³⁷。在 1997 年，由於對糖尿病的病因及致病機轉有進一步的認識，美國糖尿病協會(American Diabetes Association)及世界衛生組織修改並訂定新的糖尿病分類方法。

新的分類方法建議不再以治療方法區分為胰島素依賴型糖尿病及非胰島素依賴型糖尿病，而依據病因區分為第1型及第2型糖尿病等。

依據美國糖尿病學會 1997 年 7 月之報告³⁴，可分為：

<p>第一型糖尿病 (Type 1 Diabetes)</p>	<p>通常是因β細胞被破壞，導致胰島素的絕對缺乏所引起。</p>
<p>第二型糖尿病 (Type 2 Diabetes)</p>	<p>病患的範圍主要有以胰島素抗性(insulin resistance)並伴有胰島素相對缺乏，和胰島素分泌不足合併胰島素抗性。</p>
<p>妊娠型糖尿病 (Gestational diabetes)</p>	<p>懷孕之前沒有糖尿病之症狀，懷孕之後才呈現糖尿病者，一般妊娠型糖尿病病患在生產之後該病狀會消失，但該型病患在40歲之後復發的比例較高。</p>
<p>其他特殊類型 (Specific type)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ β 細胞功能性基因缺陷(Genetic defects of β-cell function) ■ 胰島素作用之基因缺陷(Genetic defects in insulin action) ■ 胰臟外分泌系統疾病(Diseases of the exocrine pancreas) ■ 內分泌病變 (Endocrinopathies) ■ 藥物或化學誘發(Drug-or Chemical-induced) ■ 感染(Infections) ■ 不尋常形式的免疫媒介性的糖尿病 (Uncommon forms of immune-mediated diabetes) ■ 偶發型合併糖尿病的其他遺傳症候群 (Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes)

1.3 第一型糖尿病

是一種自體免疫疾病(Autoimmune Disease)。自體免疫疾病是由於身體的免疫系統對自身作出攻擊而成的。糖尿病患者的免疫系統對自身分泌胰島素的胰臟 β 細胞 (pancreatic beta cells)作出攻擊並殺死他們。結果胰臟並不能分泌足夠的胰島素。幾乎第一型糖尿病患者，需要每天注射胰島素來維持生命。

在現今的科學界，科學家還未能找到身體攻擊胰臟 β 細胞的真正原因，但他們相信這病跟遺傳因素 (genetic factors) 和環境因素 (environmental factors)例如病毒是有關連的。

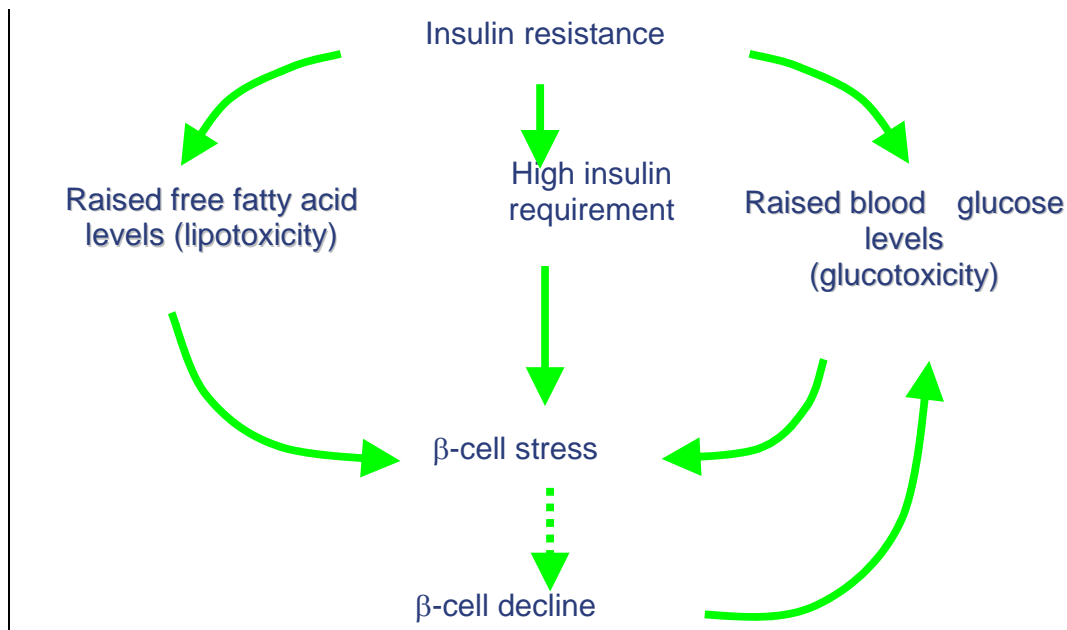
第一型糖尿病的患者通是是兒童和較年輕的成年人，但任何年齡的人也有機會患病。第一型糖尿病的病徵通常在很短的時間內便會顯現出來。



1.4 第二型糖尿病

為最普遍的糖尿病，差不多百分之九十至九十五的糖尿病人是第二型的。通常在 40 歲時發病，55 歲為病發的高峰期。八成第二型患者是過胖的。第二型患者通常會有肥胖 (obesity), 高血壓(Hypertension), 高血脂 (high levels of blood lipids)等疾病。很不幸地因現在很多年輕人很肥胖，故第二型糖尿病患者的年紀有所下降。

第二型的患者通常能夠分泌足夠的胰島素，但因為身體產生了胰島素阻抗性 (insulin resistance) 和胰臟 β 細胞功能不全 (β cell dysfunction)，所以，身體不能有效地使用胰島素。那我可以利用下圖來看其關係：



第二型的病徵需在較多的時間來形成，不像第一型只要很短的時間便出現病徵。有些患者甚至沒有病徵。病徵包括了疲倦(fatigue)，噁心(nausea)、多尿 (frequent urination)、多渴 (unusual thirst)、瘦 (weight loss)、視力下降(blurred vision)、常受感染 (frequent infections)和傷口較難痊癒 (slow healing of wounds or sores)。

1.5 併發症

主要有^{14, 36, 41}：

循環系統併發症	<ul style="list-style-type: none"> ● 高血壓(Hypertension) ● 低血糖(Hypoglucoemia) ● 動脈硬化(Artersclerosis) ● 敗血症(Sepsis)
---------	--

神經系統併發症	<ul style="list-style-type: none"> ● 糖尿病性膀胱症 (Diabetic Cystopathy) ● 視力模糊 眼睛病變 (Diabetic Oculopathy) ● 其它神經病變 (Diabetic Neuropathy)
腎臟引起併發症	<ul style="list-style-type: none"> ● 腎病症候群 (Renal Failure) ● 腎衰竭 (Nephrotic Syndrome) ● 酮酸毒症 (Ketoacidosis) ● 高血糖高滲壓非酮體性昏迷症 (ketoacidotic Coma) ● 乳酸毒症 (Latic Acidosis)
上皮組織併發症	<ul style="list-style-type: none"> ● 褥瘡 (Bed Scores) ● 蜂窩組織炎 (Cellulitis) ● 糖尿病皮膚病變 (Diabetic Dermopathy)

長期血糖控制不當，容易引起許多併發症，在國人十大死因當中，有半數死因與糖尿病有關。糖尿病併發症分急性與慢性兩種：

急性併發症	
併發症	症狀
糖尿病酮酸血症 Diabetic ketoacidosis(DKA)	口渴、倦怠、神智改變、脫水、皮膚乾燥、溫暖、快而深沉之呼吸、丙酮水果味、心跳加快、休克、噁心嘔吐、腹痛和腹瀉。

<p>高血糖高滲透壓 非酮體性昏迷 hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma(HHNC)</p>	<p>昏迷、神智不清、侷限性痙攣、脫水、眼球凹陷、皮膚乾燥無彈性、低血壓、休克、伴隨其他併發症如腦中風、心肌梗塞和感染等。</p>
<p>乳酸酸血症 lactic acidosis</p>	<p>呼吸急速、虛脫、脫水、低血壓、乏尿無尿、腎功能不全。</p>
<p>低血糖 hypoglycemia</p>	<p>顫抖、不安、心悸、心跳加速、饑餓感、皮膚蒼白、感覺異常、出汗、神經遲鈍、混淆、昏迷、痙攣、頭痛、語焉不詳、視力模糊、健忘、精神無法集中、極度倦怠和行為詭異。</p>

<p>慢性併發症</p>	
<p>糖尿病視網膜病變 diabetic retinopathy</p>	<p>罹病初期，在患者眼底可發現血管瘤；到了二期，眼底動脈可能出現阻塞，並有滲出物；最後視力將逐漸模糊，而導致失明。</p>
<p>糖尿病腎臟病變 diabetic nephropathy</p>	<p>腎臟中有許多腎小球，它們具有過濾的功能；糖尿病患者會隨病情發展，導致腎小球硬化，使過濾功能逐漸衰退，而產生尿毒症。</p>
<p>糖尿病心血管病變 diabetic macroangiopathy</p>	<p>糖尿病患者易因血管硬化或高血壓而導致中風；也易因冠狀動脈阻塞而引起心絞</p>

	痛或心肌梗塞;更易因下肢血管硬化或阻塞，而引發壞疽。
糖尿病神經系統病變 diabetic neuropathy	最先出現末梢神經病變，如腳趾發麻、有針刺、蟲咬或燒痛感;慢慢手部、全身，都會有這種感覺。
糖尿病皮膚病變 diabetic dermopathy	糖尿病會使人的防禦功能降低，使細菌易在人體皮膚滋生，一旦皮膚有傷口，將很不易癒合，尤其是腳部;而且也容易出現皮膚搔癢、肛門搔癢，女性外陰潰瘍等現象。

1.6 目前用於治療第二型糖尿病的方式

主要的治療方式可分為非藥物治療與藥物治療兩種。在非藥物治療方面，主要是藉由飲食調控和運動的方式來加以治療。運動所造成的肌肉收縮，可以活化 AMPK(AMP-activated protein kinase) pathway²²，促使 GLUT4(Glucose transporter 4)移至細胞膜表面，促使葡萄糖的吸收。而且，AMPK pathway 與我們人體一般利用胰島素來刺激細胞吸收的機制並不相同，且此一機制，在第二型糖尿病中並未受損。所以，目前有一種藥 AICAR，可模擬肌肉收縮，來促使 GLUT4 移至細胞表面來使葡萄糖進入細胞。

而在藥物治療方面，主要的目的是使不足的胰島素上升、調降進食後的高血糖和改善胰島素抗阻性。所以，以此目標而成生的治療方式和

藥物主要有：[1]胰島素治療。[2]口服降血糖藥物[oral hypoglycemic agents(OHA)]。[3]聯合藥物治療。

1.6.1 胰島素治療

目前所使用的胰島素有：短效胰島素(regular insulin)、中效胰島素(NPH insulin)、人體胰島素(human insulin)、豬型胰島素(pork insulin)、牛型胰島素(beef insulin)、insulin Lispro human、pre-mixed insulin。

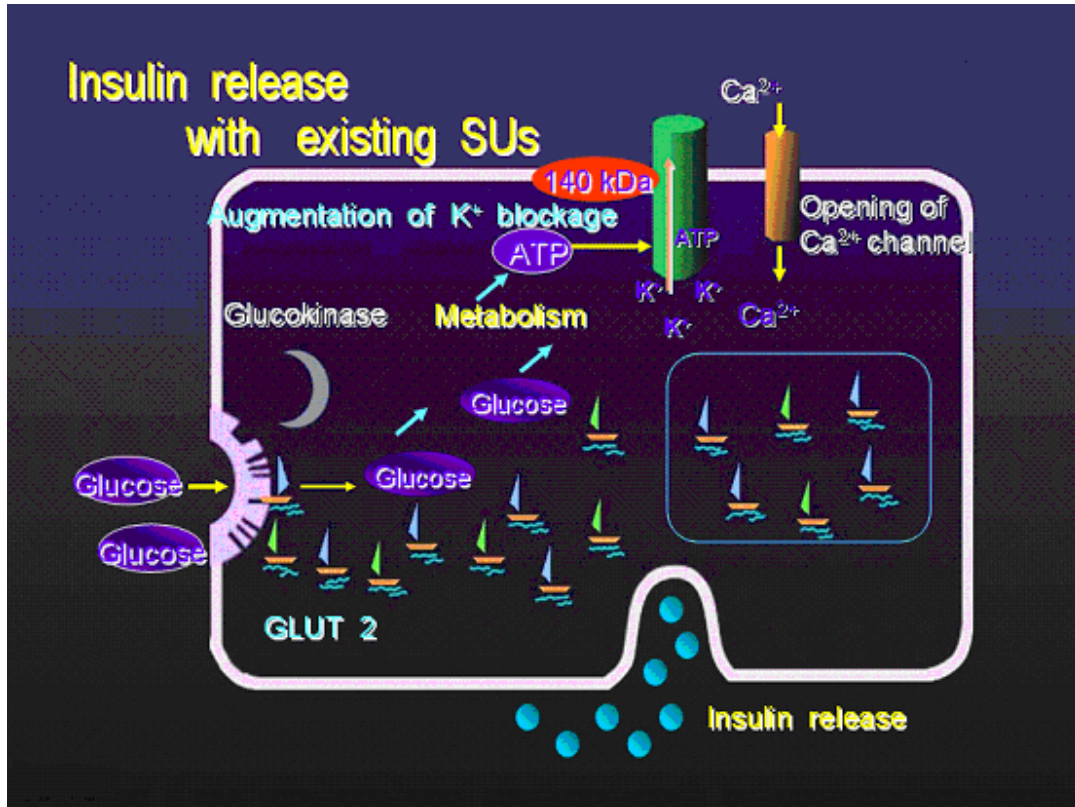
1.6.2 口服降血糖藥物[oral hypoglycemic agents(OHA)]^{42, 43}

1.6.2.1 Sulphonylureas(SU)

SU 降血糖最主要之機制為[1]促進胰臟胰島素之分泌，特別是加強胰臟 β 細胞對葡萄糖刺激而釋放胰島素之作用。因此這是 SU 降血糖之基本重要機轉。如病人胰臟已無法分泌胰島素（例如 Type 1 DM）則 SU 治療是註定失敗的。另有一些學者認為 SU 尚可抑制胰島 α 細胞分泌昇糖素(glucagons)，故減少肝糖之釋出，有效的降低空腹血糖。[2]增加胰島素之效應。學者認為 SU 不但在胰臟發揮作用（刺激胰島素及抑制昇糖素分泌），尚可作用在胰臟以外之組織，包括：增加組織對胰島素之敏感度。SU 可直接增加胰島素與接受器（receptor）之結合作用及結合後作用，亦可因其降低血糖及減少血中 non-esterified fatty acid（NEFA，非脂化脂肪酸）濃度而間接加強胰島素之週邊作用。

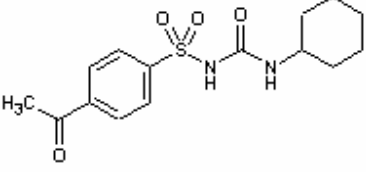
SU 刺激胰島細胞分泌胰島素之機轉：在 β 細胞膜上存在著一些 SU 接受器（140 kDa），它可能是 ATP-依賴性「鉀離子通道」的一部份或是另一獨立結構但靠近「鉀離子通道」，一旦 SU 與 SU 接受器結合後，

會使「鉀離子通道」關閉，鉀離子則在細胞內聚積，使細胞膜之電位差改變，因而打開了細胞膜上之「鈣離子通道」，鈣離子自細胞外湧入細胞內，增加了細胞內之鈣離子，終使含胰島素之顆粒被釋出 β 細胞外。圖示如下：



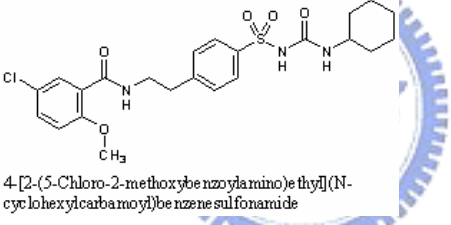
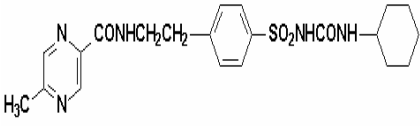
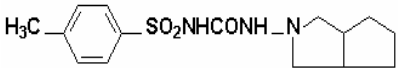
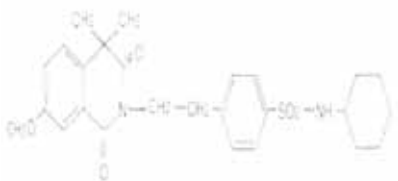
以往常用之第一代 SU 類藥物包括

藥名	結構	生產公司
Tolbutamide	<chem>CCN(CC)C(=O)NS(=O)(=O)c1ccc(C)cc1</chem>	Orinase-Upjohn
Chlorpropamide	<chem>CCN(CC)C(=O)NS(=O)(=O)c1ccc(Cl)cc1</chem>	Diabinese-Pfizer

Acetohexamide	 <p>4-Acetyl-N-(cyclohexylcarbamoyl)benzenesulfonamide</p>	Dimelor-Lilly
---------------	---	---------------

由於第一代 SU 藥物較具極性，電性較第二代 SU 強，因此其與血中蛋白結合之形式除了以非離子形式結合外，尚以離子方式結合，故較易受一些帶極性之藥物如 Aspirin，NSAID 等藥物影響，導致血糖下降及控制不穩定，因此目前以第二代 SU 之使用較廣。

第二代 SU 藥物

藥名	結構	生產公司
Glibenclamide	 <p>4-[2-(5-Chloro-2-methoxybenzoylamino)ethyl](N-cyclohexylcarbamoyl)benzenesulfonamide</p>	Euglucon-Boehringer Mannheim Daonil-Hoechst
Glipizide		Minidiab-Farmitalia Glibenese-Pfizer
Gliclazide		Diamicron-Servier
Gliquidone		Glurenorm-Boehringer Mannheim

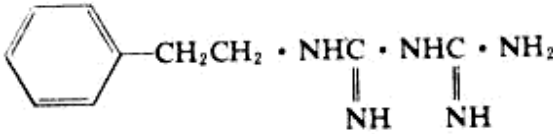
第二代 SU 與其他藥物之交互反應較少，故目前使用較多。由於 Glibenclamide 作用時間長且其代謝物仍有降血糖活性，臨床上較易引起嚴重之低血糖反應，故不宜使用於 65 歲以上老人或腎功能差者身上。

Gliclazide 因其代謝物完全沒有降血糖活性，且有抗血小板凝集及血液凝固作用，試管試驗並證明其可吞噬自由基，升高 HDL3(high density lipoprotein 3)，及降低 LDL-C(low-density lipoprotein cholesterol)，因此可能有利於防止血管硬化之進展，因此對糖尿病併血管病變者如糖尿病視網膜病變之病人可能有較佳療效。至於 Glipizide，因其作用時間較 Glibenclamide 短，且其代謝物完全沒有降血糖活性，臨床上引起嚴重的低血糖反應較 Glibenclamide 少，故在 65 歲以上老人應被優先考慮使用，而有中度以內之腎功能異常者也勉強仍可使用。

Glimepiride (Amaryl, 1996) 為新型的 SU，它與 SU 接受器結合部位 (65 kDa subunit) 異於其他 SU 結合部位 (140 kD subunit)，而且它與 SU 接受器結合較具專一性(其與胰島β細胞上之 SU 接受器結合強於與心肌細胞上接受器之結合)，因此它對心臟血管的影響較少。此外，Glimepiride 作用快而持久，屬於長效型藥物，因此一天給藥一次即可。

1.6.2.2 Biguanides(BG)

BG 為 guanidine 之衍生物 (二個 guanidine 分子去掉 NH₂ 而連接在一起)，目前已上市的 BG 有三種

藥名	結構	生產公司
Phenformin	 <chem>Nc1ccc(cc1)CCNC(=N)NC(=N)N</chem>	ACIC LTD

Buformin	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	Bigunal-日研 Krebon-大日本
Metformin	$\begin{array}{c} \text{NH} \quad \quad \text{NH} \\ \parallel \quad \quad \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{H} \end{array}$	Glucophage-Lipha Glycoran-日本新藥 Melbin-住友

BG 本身不會刺激胰島素之分泌，其控制血糖機轉為：[1]抑制食慾，因此應優先使用於肥胖之第二型糖尿病人身上，使其進食減少，體重下降而改善胰島素之週邊作用。[2]延緩腸道吸收葡萄糖。[3]促進葡萄糖在腸道之厭氧性分解作用而增加葡萄糖在腸道中之利用，但因而產生乳酸鹽(lactate)，如產生過多，極易造成乳酸中毒而送命，特別在老人（65歲以上）或併有心、肺、肝、腎功能不佳者由於藥物滯留加上血中氧氣分壓較低，更易產生乳酸中毒，應為禁忌。[4]加強胰島素在肝臟之作用，因此抑制肝臟葡萄糖之新生作用，減少葡萄糖從肝臟釋出。[5]促使貯藏於細胞內的葡萄糖輸送蛋白 GLUT4 跑到細胞表面來參與輸送工作，使細胞表面之葡萄糖輸送蛋白量顯著增加，因此加強了胰島素之週邊作用，而加速葡萄糖的代謝。

Phenformin 因引致乳酸中毒因而致死之機率較高，故很多國家包括台灣已禁止使用，目前在使用 BG 之國家中均以使用 Metformin 為主(引起乳酸中毒機率較 Phenformin 低 10 倍)。

臨床上最常用的 BG 類藥物為 Metformin。此藥最好與食物一起服用或飯後馬上服用效果更佳並減少腸胃道的副作用。

BG 類藥物之副作用，初服時可能有腸胃道的不適如厭食，噁心、甚或嘔吐、腹瀉等，少數人可能出現皮疹，唯一般繼續服用都會消失。

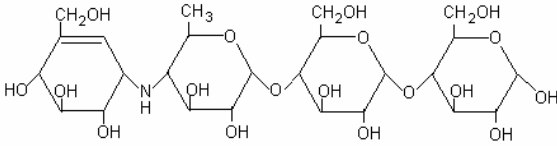
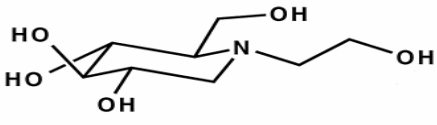
偶而也會引起維他命 B12 的吸收不良而導致貧血及週邊神經症狀，所以最好定期（一年一次）偵測血中維他命 B12 含量。由於 BG 副作用中以乳酸中毒致命性較高，故對有乳酸血症傾向之病人應為禁忌，例如有肺、心、肝、或腎病之病人，年老患者、或酗酒者。至於第一型糖尿病人，因本身即有酮酸中毒之傾向，使用 BG 更增加酸中毒的危險。

1.6.2.3 Insulin sensitizer : Thiazolidinediones(TZD)

這類藥物主要是加強胰島素的週邊及肝內作用而防止血糖的上升。最早期的 Ciglitazone (1982) 及 Englitazone (1990) 因嚴重的肝毒性已停止生產。Darglitazone (1995) 仍在試驗階段。臨床上已被使用者為 Troglitazone (1997, Rezulin, 每天最大劑量 600 mg)、Rosiglitazone (1999, Avandia, 每天最大劑量 8 mg)、Pioglitazone (Actos, 每天最大劑量 45 mg) 等。

這類藥物主要作用為促進細胞核內 peroxisome proliferators activated receptor(PPAR)-gamma 接受器之活性，因而加強了胰島素的作用，使細胞內葡萄糖運輸蛋白 GLUT1 及 GLUT4 增加，將葡萄糖帶進細胞內代謝。此外，脂肪酸運輸蛋白及結合蛋白也增加，讓脂肪酸進入細胞。另外，lipoprotein lipase 的活性也增加因而促進三酸甘油脂的代謝。最近有人發現內皮細胞也含有 PPAR-gamma，TZD 可透過它而減低內皮素 (Endothelin) 的合成及分泌。內皮素本身會干擾胰島素的作用，因此綜合以上諸作用 TZD 可有效的降低胰島素抗阻現象。

1.6.2.4 α -glucosidase inhibitor (AGI)

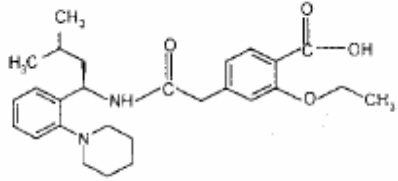
藥名	結構	上市公司
Acarbose		Glucobay-Bayer
Miglitol		Glyset-Bayer

這類藥物主要作用為抑制胰臟 α -amylase 及腸內之 α -glucosidase，因而抑制碳水化合物在腸道之分解及吸收，有效的降低飯後血糖及胰島素濃度，減少動脈硬化之危險，也稍稍的降低空腹血糖。它的好處是全身性副作用少（因不到 2% 被吸收），而且單獨使用不會引起低血糖，但副作用為腹脹或偶而腹瀉。Acarbose 偶有引起腸阻塞及 GPT 升高的病例報告，故不宜使用於有肝臟或腸道病變的病人身上。須注意的是，雖然它單獨使用不會引起低血糖反應，但與「磺醯尿素類」或胰島素合用時，一旦發生低血糖反應，最好馬上口服葡萄糖，而不能使用蔗糖或其他碳水化合物，因為 Acarbose 會抑制後者在腸道內之分解吸收。

1.6.2.5 Guar gum

主要作用為減緩小腸對碳水化合物的吸收速率並降低飯後血糖。

1.6.2.6 Repaglinide

藥名	結構	上市公司
Repaglinide	 <p>The chemical structure of Repaglinide consists of a piperidine ring attached to a benzene ring. This benzene ring is further substituted with a methyl group and a propyl chain. The propyl chain is connected via an amide bond to a central carbonyl group. This carbonyl group is linked to another benzene ring, which is substituted with a carboxylic acid group and an ethoxy group.</p>	prandin-Novo Nordisk

與磺醯尿素類藥物一樣刺激 β 細胞，分泌胰島素，但作用時間更短而反應更快，90% 由糞便排泄，8%由尿中排出，半衰期僅一小時。在飯前服用能有效的降低餐後血糖值及避免因磺醯尿素類藥物效長而引起延遲性的低血糖，隨餐服用的彈性選擇及不受腎功能不佳的影響亦是其賣點。

1.6.3 聯合藥物治療

糖尿病之聯合藥物治療是一較新的觀念，有些學者建議在病程較輕微時可考慮使用，否則等到 β 細胞已失去功能時，什麼藥物聯合都可能罔然了。當然，作用機轉相同的藥物一起使用是沒意義的，必須要聯合不同機轉的藥物一起使用。

1.7 金屬離子與糖尿病之關係

目前已知的文獻中，可知金屬離子與糖尿病有某些層面上的相關性。例如，鋅離子，可以活化胰島素的活性。鈷離子，Cobalt(II) and cobalt(III) dipicolinate complexes 有類似胰島素的活性³⁸。鉻離子，發現在糖尿病的病患中，鉻離子的含量均較一般人來的少³²，所以，若適量的補充鉻離子的話，可以幫助糖尿病病人調控血糖。另外，chromium

picolinate 和 chromium nicotinate 亦可用於調降血糖，但根據 2000 年五月份的 *Journals of Gerontology* 發表一份臨床資料⁴，指出 19 位 63 歲以上的受試者連續八周每天服用 1000 微克的 chromium picilinate，結果並無法在這些人身上看出血糖，胰島素，脂肪或身體體脂肪等指數上面見到任何的變化，甚至有致癌的風險。釩離子， VO_2^+ 有類似胰島素的活性³⁸。

1.8 運鐵蛋白(Transferrin)

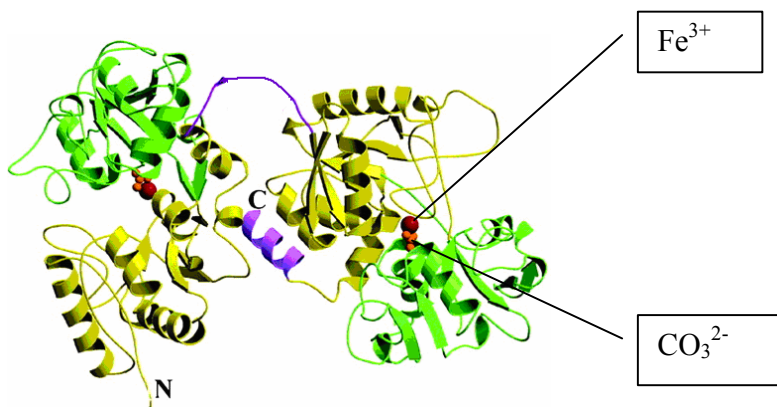
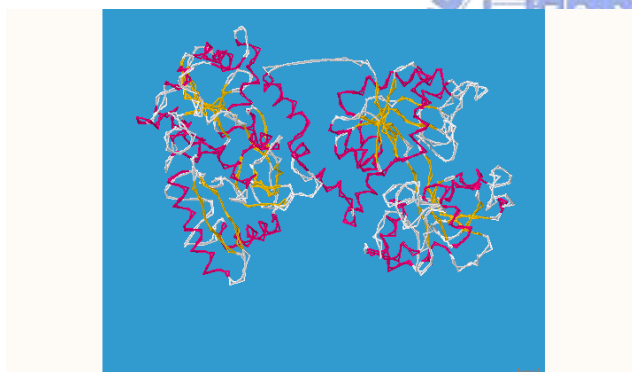
根據美國專利第 6379693 號所言，鉻的補充可以幫助治療因鉻所缺乏引起的糖尿病。而日常飲食攝取之礦物質鉻可以分為無機鉻與有機鉻複合物的形態存在。無機鉻的吸收率非常的低，僅有 0.4% 至 3%，其原因是在消化道內很容易形成氫橋合(olation)作用，而產生龐大的錯合物阻礙腸道的吸收。而在該專利中所使用的有機鉻物質為三價鉻-乳鐵蛋白乳製品，使用方式為混在奶粉中一起食用。因乳鐵蛋白(lactoferrin)可以抵抗腸胃道蛋白酶的消化和在 pH 約略為 3.5 時才會把金屬離子釋放出來⁶，所以，乳鐵蛋白可以有效地將金屬離子攜帶進入腸胃道細胞中，但乳鐵蛋白經由胞噬作用進入腸胃道細胞之後，會被溶酶體(lysosome)分解，而金屬離子則會釋放至血液當中，再藉由運鐵蛋白攜帶進入細胞當中利用。所以，基本上在身體細胞中參與金屬離子進入細胞(在此不包含腸道細胞)並利用的主要是運鐵蛋白，且運鐵蛋白與乳鐵蛋白在攜帶金屬離子進入細胞利用時，是藉由胞噬作用，所以，必須要有其受體(receptor)存在才可進行胞噬作用。在” Lactoferrin: Interaction and Biological Funcion” 一書中所提到乳鐵蛋白受體存在在的組織中並沒有發現肌肉細胞，而本論文所使用的細胞株類型則為肌肉細胞。基於

上述之種種理由，本論文採用運鐵蛋白來作為載體攜帶各式不同的金屬離子。

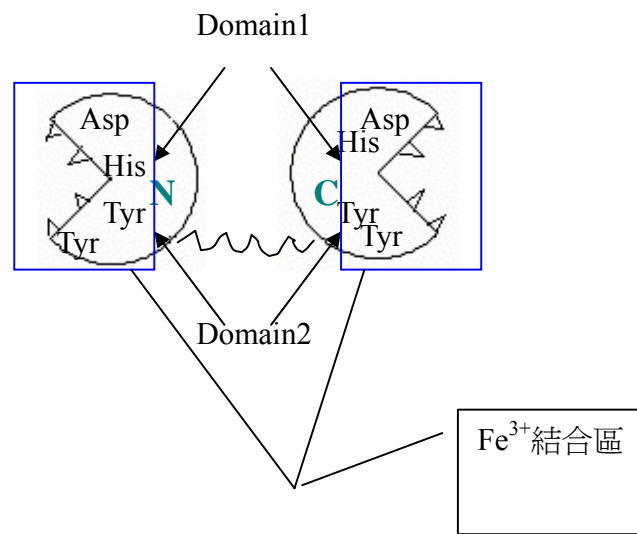
運鐵蛋白是鐵離子運送的蛋白，主要由肝細胞(hepatocytes)製造，在血液中的含量為 2.5mg/ml。運鐵蛋白存在於血液(blood)、膽汁(bile)、羊膜液(amniotic fluid)、腦脊髓液(cerebrospinal fluid)、淋巴(lymph)、初乳(colostrum)和乳汁(milk)中²⁹。

運鐵蛋白的特性為：[1]是運鐵蛋白家族中的一種⁷。[2]是一 80KDa 的糖蛋白^{24,25,26}。[3]由 700 氨基酸所組成²⁹。[4]由單一多月生月太鏈所組成¹。[5]在 N-ter 和 C-ter 分別為一對稱的 globular lobe¹。

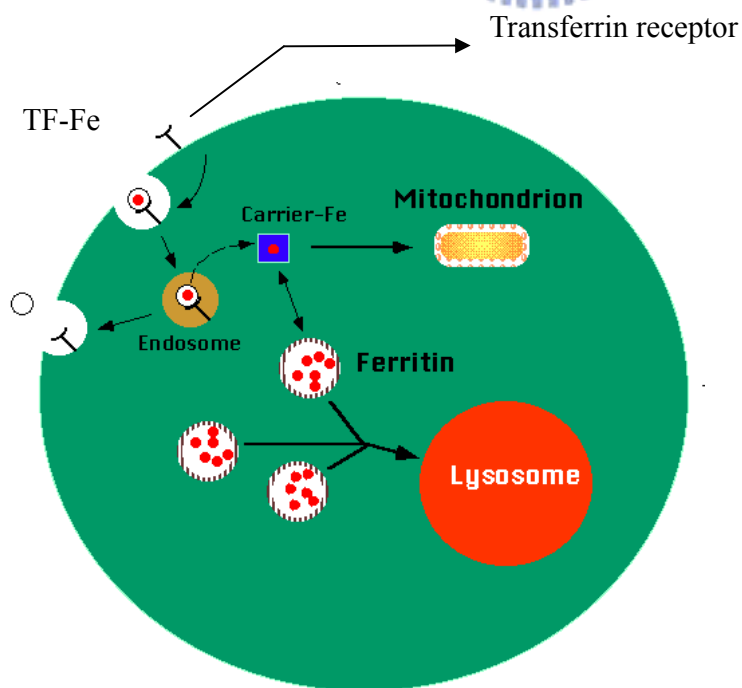
運鐵蛋白的 3D 結構如下：



示意圖：



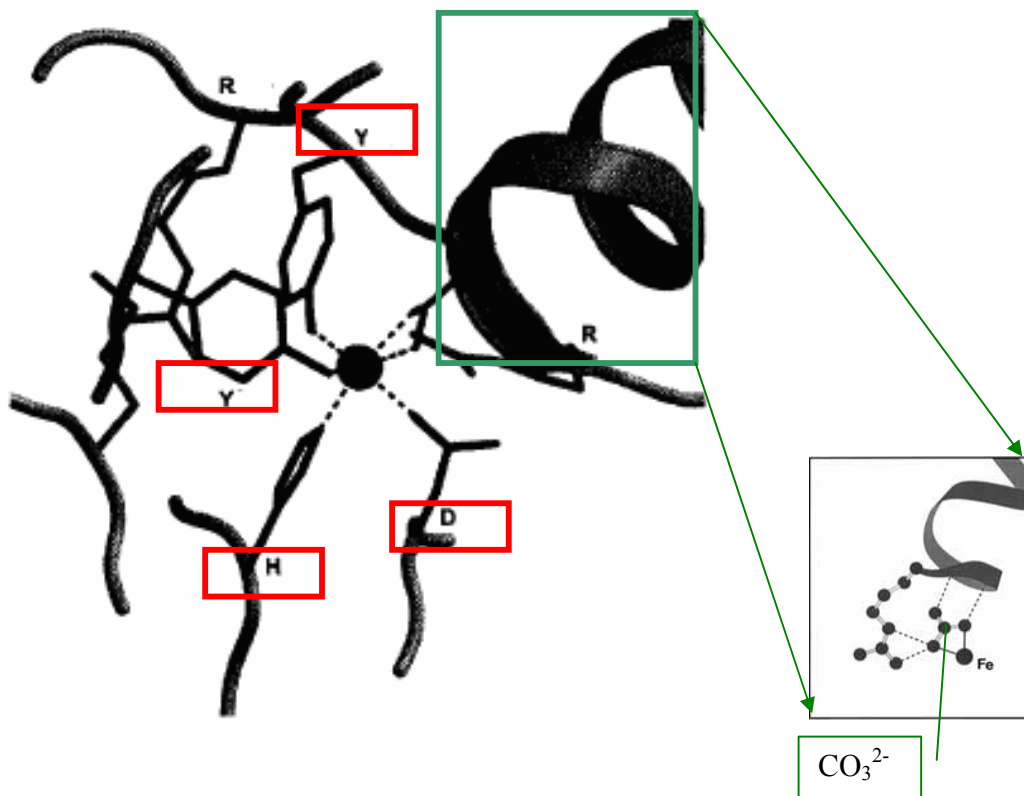
運鐵蛋白的在生理機制中主要功能為運鐵，運鐵蛋白可與 Fe³⁺、Cu²⁺、Zn²⁺、Mn³⁺、Co³⁺、V³⁺、Cr³⁺ 結合，且結合位置相同。而運鐵蛋白與金屬在細胞內的變化可用下圖表示之：



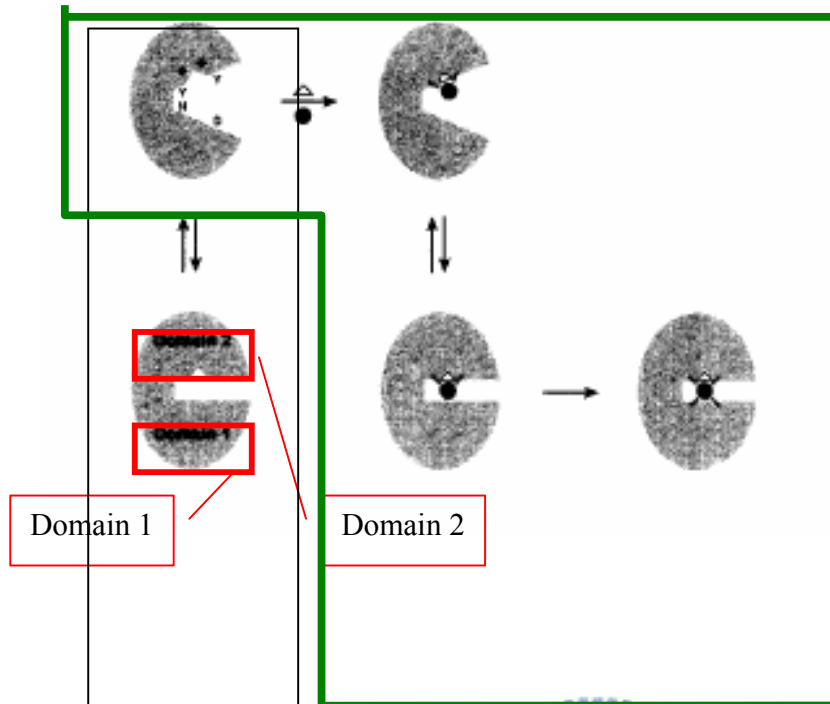
運鐵蛋白-鐵與細胞上的運鐵蛋白受體結合，藉由胞噬作用進入細胞內，形成核內體(endosome)。然後，核內體上的 ATP-dependent proton pump 把細胞質內的質子(proton)送入核內體，以降低核內體的 pH，當 pH 降到 5.5 時，運鐵蛋白與鐵離子就會分開，而運鐵蛋白會隨運鐵蛋白受體重回細胞表面釋出再利用。

而鐵離子則會留在細胞內利用之，最後一群鐵離子會聚集成鐵蛋白 (ferritin)，而被溶酶體(lysosome)分解。

運鐵蛋白 (human)與 Fe^{3+} 的結合位子在 Tyr、Tyr、Asp 和 His

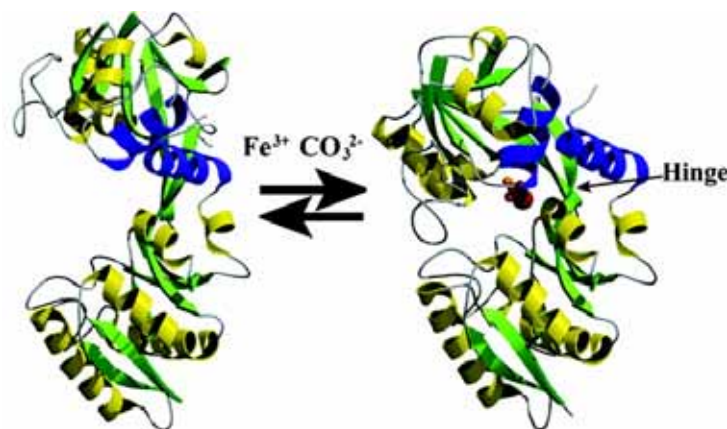


Fe^{3+} 先與 CO_3^{2-} 結合，然後在與 Arg 和 α helix 之間利用氫鍵結合
運鐵蛋白與 Fe^{3+} 結合的機制⁶：



運鐵蛋白的 lobe 在一般狀況下是以開啓的狀態為主，但有時會呈現關閉的狀態，但機會較少。

Fe^{3+} 和 CO_3^{2-} 會先與運鐵蛋白 domain2 上的 Tyr 與 Tyr 結合，然後進入 close state，再與 Asp 和 His 結合，以維持 close state。



在運鐵蛋白中有一種機制” dilysine trigger”⁶，是一種 Fe^{3+} 的釋放機制。主要是在說，在運鐵蛋白的 N-ter lobe 的 domain 1 和 2 上各有一個 lysine。在 N-ter lobe 呈 close 狀態時，當 pH 正常，兩個 lysine 互不相斥，此時，N-ter lobe 呈現一穩定的關閉狀態。但當 pH 降低時，兩個 lysine 會因帶正電而互相排斥，此時，N-ter lobe 呈現開啟的狀態，而 Fe^{3+} 釋出。

1.9 研究目的

上所述述可知，可知金屬離子具有降低血糖的效果，但若直接使用重金屬來作治療的話，可能會造成金屬中毒的現象。所以，可以利用錯合物的型態進入身體進而降低毒性，像 Cobalt(II) and cobalt(III) dipicolinate complexes 有類似胰島素的活性³⁸，可是就因為太穩定了，所以，Cobalt(II) and cobalt(III) dipicolinate complexes 這類的物質會穩定地累積在身體中，而引發一些副作用。所以，本論文為了要嘗試解決這問題，故利用存在身體中的運鐵蛋白來攜帶金屬離子進入身體中。

本實驗主要目的，是想探討 chromium(III)、vanadyl、cobalt(III) 各個金屬離子之間對肌肉細胞吸收葡萄糖能力的影響，若又以生物性攜帶進入時，效果又會有何增減。