

胰島素的故事

羅福松 醫師

本文摘譯自: Gough S, Narendran P. Chapter 27. Insulin and insulin treatment. In. Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, eds. Textbook of diabetes. 4th eds. Blackwell Publishing Ltd: Oxford. 2010, pp.427-431.

胰島素時代前的生與死

胰島素是一個強力的同化荷爾蒙，若缺乏會影響到脂肪、碳水化合物及蛋白質的儲存導致嚴重的虛弱及營養不良。第1型糖尿病就是絕對的胰島素缺乏，若沒有胰島素治療的病人終究會死亡(圖1)。Leonard Thompson是第1位接受胰島素治療的病人，他是1919年被診斷出糖尿病人，當時12歲；他苟延殘喘活了兩年多至1922年元月22日接受了第1針胰島素治療。沒有胰島素治療的時代，糖尿病人除了體重下降外，持續疲倦、口渴、多尿、反覆感染等，在當時被認為是被判死刑，處理方法則是極度的飲食限制(由當時最流行的紐約洛克菲勒學院的Allen所提出的)，是一個很難辦到的方法而且似乎無法延長壽命。



圖 1、糖尿病人胰島素治療前後

摘自: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, eds. Textbook of diabetes. 4th eds. Blackwell Publishing Ltd: Oxford. 2010, pp.428 Figure 27-1.

胰島素的發現

雖然先前已有研究報導胰臟某種成分可以控制血糖，其中最著名的是羅馬尼亞生理學家Nicolas Paulesco；1920年秋天班庭醫師(Frederick Grant Banting)正準備碳水化合物的代謝的演講，想到了一個分離胰臟的內在分泌物的方法，隔年夏天他獲得多倫多大學生理教授麥克勞德(John Macleod)提供經費及實驗設備及所指導學生Charles Best的協助，開始進行實驗。他們把胰管綁緊導致胰臟外分泌

腺萎縮以利分離出內分泌物，此內分泌物被注射進被胰臟切除的狗身上來測試降血糖的效果(圖2)。另外，他們也經由一位生化學家James Collip的幫忙，能夠純化此內分泌物使用在早期的實驗病人上。由於胰島素的發現，班庭與麥克勞德一起得到1923年的諾貝爾獎。再者，研究胰島素更增添了三項諾貝爾獎：Frederick Sanger因為確認胰島素的氨基酸原始序列而得到1958年的諾貝爾獎；Dorothy Hodgkin發展出胰島素的X-光結晶結構圖而得到1964年的諾貝爾獎；Rosalyn Yalow等人因為發展出偵測血液胰島素濃度的放射免疫方法而得到1977年的諾貝爾獎。



圖2、Charles Best及Frederick Banting 1921年夏天在加拿大多倫多大學醫學大樓屋頂上

摘自：Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, eds. Textbook of diabetes. 4th eds. Blackwell Publishing Ltd: Oxford. 2010, pp.429 Figure 27-2.

第一胰島素的出現

市場上開始出現的胰島素是由豬及牛冷凍的新鮮胰臟經由酸-乙醇處理後所萃取出來的，這些步驟所作出來的胰島素純度只有80-90%，汙染雜質大部分為胰臟多胜肽及升糖素，雖然此類胰島素有作用，但通常會有免疫副作用，特別是皮膚脂肪萎縮及胰島素抗體導致胰島素阻抗，嚴重干擾胰島素的效果。胰島素的不純也造成了注射部位腫、痛的過敏反應。

表1、胰島素治療的里程碑

1922	胰島素的分離及治療第1位糖尿病患
1936	魚精蛋白(Protamine) 胰島素

1946	NPH isophane insulin
1951	Zinc lente insulin
1959	Biphasic insulin
1977	連續型皮下胰島素輸注
1980	rDNA人型胰島素
1981	胰島素筆
1987	Monomeric 短效胰島素
1987	可溶性延長作用胰島素
1996	速效胰島素
2001	長效胰島素

(摘自: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, eds. Textbook of diabetes. 4th eds. Blackwell Publishing Ltd: Oxford. 2010, pp.429 Table 27-1.)

動物型及人型胰島素

動物型胰島素一直是豬和牛型，牛型胰島素與人型胰島素的胺基酸序列差異有3個位置(B鏈的位置30及A鏈的位置8及10)，而豬型胰島素與人型胰島素的胺基酸序列差異只有1個位置(B鏈的位置30)，除了胺基酸序列差異外，胰島素純化方法也影響到免疫反應。1970年代，使用膠體過濾法及離子交換色層分析法所純化出來單一成分胰島素降低了皮下脂肪萎縮及過敏的副作用。

人型胰島素則是1980年在酵母菌或大腸桿菌細胞內，使用半合成式地把豬型胰島素經由基因重組方法把胺基酸序列差異的只有1個位置轉換成人型胺基酸序列，再經由色層分析法來純化達到純度99.5-99.9%的胰島素。所以人型胰島素的好品質幾乎除去了免疫的副作用。現在全球93%使用的胰島素都是人型。

可溶性及長效胰島素

可溶性胰島素的作用持續時間大約5至6小時，早期配方通常會有注射部位紅腫疼痛；1920及1930年代，科學家嘗試以卵磷脂、油、膽固醇來修飾可溶性胰島素；然而可溶性胰島素每次作用時間變異很大，造成臨床使用上很困難。

1936年，發展出把胰島素與很難溶解的魚精蛋白(protamine) (從鮭魚或鱒魚的精子取得)混合一起，再加上鋅(Zinc)，如此胰島素可以慢慢釋放將近24小時，這類胰島素稱為魚精蛋白-鋅胰島素(protamine-zinc insulin)。1946年，此技術再被修改成魚精蛋白及鋅按特定比例添加(如此就沒有游離魚精蛋白及鋅)，如此胰島素吸收更穩定且持續12至24小時，這類胰島素稱為isophane或中性魚精蛋白Hagedorn (neutral protamine Hagedorn, NPH)，從1940年代開始臨床使用。

1951年，進一步發展出不需要添加魚精蛋白來延長胰島素作用時間的技術，那就是加過剩的鋅及酸性緩衝液來形成較不易溶解的鋅-胰島素聚合物的結晶，稱為lente胰島素；結晶顆粒的大小可以經由改變酸鹼值pH來調整，比較大的結晶顆粒(ultralente)釋出胰島素較慢，比較小的結晶顆粒(semilente)釋出胰島素較快；臨床上較廣泛使用則為70:30比例的ultralente/lente 胰島素。

速效及長效胰島素

胰島素在血液中以單聚合體血液循環，血中濃度為 10^{-9} mol/L；若胰島素濃度高(如醫用胰島素)時，胰島素分子會以非共價鍵地結成雙聚合體、四聚合體及六聚合體；而鋅的存在可以進一步穩定六聚合體。當胰島素注射入人體內，胰島素分子會自動逐漸地分解成單聚合體，才能通過微血管壁而進入血液循環，因此病人會被建議在餐前15至20分鐘前就注射可溶性胰島素。這類胰島素會讓病人比較難遵從，因為用餐時間有時不是病人可以掌握的。

胰島素分子間的鍵結可以把胰島素特定的氨基酸序列作改變來降低，這種改變可以讓胰島素比較不會結成雙聚合體、四聚合體及六聚合體，如此可以快速吸收入血液循環中，這樣病人只要在餐前或餐後馬上打即可。目前市場上有三種速效胰島素：insulin lispro (Humalog[®], Lilly)、insulin aspart (Novorapid[®], Novo Nordisk)、insulin glulisine (Apidra[®], Sanofi - Aventis) (長庚目前使用insulin aspart)。這類速效胰島素，開始作用時間快速(10至20分鐘內)，但作用期限較短(3至5小時)；然而一般可溶性短效胰島素開始作用時間較慢(30至60分鐘內)，但作用期限較長(6至8小時)。經過許多臨床研究顯示，速效胰島素非常適合餐前使用，比可溶性短效胰島素更有效控制飯後高血糖，且較少發生低血糖，尤其使用在胰島素幫浦比一天多針法更好。

雖然lente及isophane胰島素可以作用持續時間長達12至24小時，但它們在皮下脂肪組織的吸收速率差異很大，因此若用它們來嚴格控制血糖容易增加低血糖的風險。將胰島素原始序列作修改可以將胰島素”等電點”(就是分子最不溶解的pH值)移至中性，這類長效胰島素(insulin glargine)皮下注射後會因pH中性而沉澱，接著再緩慢釋放出來，研究顯示長效胰島素臨床上比較不會半夜低血糖。

現在長庚醫院使用的胰島素，傳統一天兩針的”濁”的胰島素是用台灣諾和諾德藥品股份有限公司的人型半合成lente中效胰島素，其開始作用時間約3~4小時，注射4~12小時達最高血中濃度，作用時間持續12~18小時；”清”的胰島素是用台灣諾和諾德公司的”人型”短效胰島素，其開始作用時間約0.5~2小時，注射2~4小時達最高血中濃度，作用時間持續3~6小時。一天四針注射法，睡前使用的長效胰島素有兩種：台灣諾和諾德公司的detemir胰島素，其開始作用時間約2~4小時，注射6~14小時達最高血中濃度，作用時間持續16~20小時；賽諾菲安萬特股份有限公司的glargine胰島素(Lantus，蘭德仕注射劑)，其開始作用時間約2~4小時，作用平緩無高峰，時間持續20~24小時。餐前使用的速效胰島素只有一種，台灣諾和諾德公司的aspart胰島素，其開始作用時間約5~15分鐘，注射30~90分鐘達最高血中濃度，作用時間持續3~5小時。

最後，糖尿病患者及家屬應該感謝胰島素的發現，因為它的出現讓糖尿病不是絕症；從1922年至今，科學家不斷改良胰島素，這中間吸入型胰島素曾經短暫上市而因安全性及市場緣故而下市，科學家仍不斷繼續研究，或許口服胰島素或更先進胰島素未來會發展成功，請各位糖尿病患者及家屬要珍惜胰島素並善用之，把血糖控制好，因為糖尿病的慢性併發症是很可怕的。

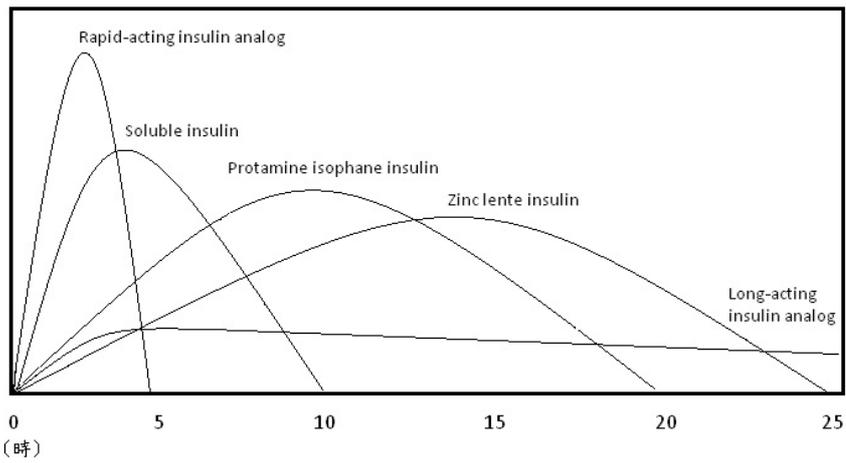


圖3、各類胰島素作用時間的比較

摘自：Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, eds. Textbook of diabetes. 4th eds. Blackwell Publishing Ltd: Oxford. 2010, pp.430 Figure 27-3.