

中國醫藥大學中西醫學結合研究所碩士論文

編號：GIICWM - 91-9005

指導教授：沈戊忠 教授

協同指導教授：陳光偉 所長

：陳甫州 教授

：李采娟 教授

：謝慶良 教授

論文題目

由電針刺激大白鼠俞穴釋出調控神經化學物質之探討

Manipulation of Neuro-chemicals by Electro-Acupuncture

Stimulation in Rats

研究生：曾家順

中華民國九十二年六月六日

謝 辭

滿懷？滿腔對中醫之鐘情及熱愛，二年前帶？誠惶恐之心情，由西醫來接觸中醫，踏入中西醫學？究學府，光陰冉冉，轉眼間兩年之？究生學習生活即將告一段休止符，誠然以不同的中西醫學之思維及邏輯理念，難免有些調適困難，但由於師長們之有容乃大與諄諄？誨讓我能鼓起勇氣努力地繼續地參與學習與？究，尤其對我年紀稍長的我，能有此參與學習機會，將永刻銘心。

因此，首先要感謝我的指導教授沈戊忠老師，在繁忙之醫療與？學中給予支持與指導，也要感謝我們的所長陳光偉教授悉心的指導與鼓勵，以及台中榮民總醫院醫學？究部陳甫州教授在？究方法及觀念之？發，陳思樺之實驗協助，李采娟教授、粘惠珍老師在統計及架構方面給我的指導，以及中國醫藥學院中醫院副院長謝慶良教授神經醫學之？迪與創意指導，以及所有關心我的師長和朋友們，也要感謝二年來同班同學給我的笑懷的時光與砥勵。

最後謹以特別感謝我的父母，我摯愛的妻子美玲，謝謝他們默默的無怨無悔的付出，養育出四位活潑可愛的子女 凱莉、馨誼、國旭、艾蕙，讓我無後顧之憂，並藉此期望本？究採用全自動血液檢體收集儀技術對於生物醫學和臨床研究上能昇等成為更有潛力的一種生物分析採樣技術，本研究應用全自動血液檢體收集儀技術在電針刺激大白鼠俞穴釋出調控神經化學物質之分析提供新的研究方法(methodology),能在中西醫學結合上形成助益。

由電針刺激大白鼠俞穴釋出調控神經化學物質之探討

Manipulation of Neuro-chemicals by Electro-Acupuncture Stimulation in Rats

指導教授：沈戊忠教授**

協同指導教授：陳光偉教授# 陳甫州教授@
李采娟教授^ 謝慶良教授&

研究生：曾家順*

中國醫藥學院醫學研究所及放射線部主任**

中國醫藥學院中西醫學結合研究所所長#

台中榮民總醫院醫學研究所部@

中國醫藥學院中醫學研究所教授^

中國醫藥學院中醫院副院長&

台中榮民總醫院 主治醫師*

中文摘要

本項研究主要目的在於探討電針 (Electro-acupuncture) 施予大白鼠 (Sprague Dawley Rat) 之穴位對血糖之影響。分別以 2 Hz 頻率，固定強度 (10 mA) 來刺激大白鼠藉以瞭解電針針刺兩側足三里穴 Zusanli (ST 36 points) 對血糖 (blood glucose)、丙酮酸 (Pyruvate)、乳酸 (lactate) 之影響和俞穴調控神經化學物質釋放之間相關性的變化。

接著，比較血糖 (blood glucose)、丙酮酸 (Pyruvate)、乳酸 (lactate) 三種在以 2 Hz 或 100 Hz 不同頻率刺激？否？生不同之影響，同時，比較大白鼠動物模型的穴區與非穴區以瞭解穴位的相關性。在調節血糖以及代謝機轉方面，利用全自動血液檢體收集儀分析電針前後對血糖 (blood glucose)、丙酮酸 (Pyruvate)、乳酸 (lactate) 之影響和調控神經化學物質釋放之間的差異，藉以瞭解電針對血糖 (blood sugar)、丙酮酸 (Pyruvate)、乳酸 (lactate) 之代謝及對細胞分泌的影響。

研究結果顯示，以低頻率 (2 Hz) 的電針有較佳的降糖效果，且有穴位的相關性，Glucose、Lacate 於插針 (Baseline) 後雖有些微上升但未呈顯著意義 (Friedman Test, $p>0.05$)，L/G 之 Ratio 值亦未有顯著的差異，經刺激電擊足三里 30 分鐘，初測 Glucose、Lacate 雖有上升，L/G 值有下降，然均未呈統計顯著之差異性，而後 Glucose、Lacate 均有下降，僅 Glucose 達顯著性差異 (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p<0.05$)，對於

正常的大白鼠動物模型對血糖下降有良好效果,也與電針後可能經由增加了正常大白鼠之胰島素血中濃度使血糖有良好下降改變的效果,而 Lacate 與 L/G 值均無顯著差異,終止電擊後約 1 小時 30 分,Glucose 則有顯著上升,而 Lacate 與 L/G 值的變化均未達顯著差異。如今使用全自動血液檢體收集儀技術自體內移出化學物質而不用抽取體液且可導入化學化質以觀察反應。由全自動血液檢體收集儀技術取得的樣品不僅乾淨且可以立即使用各種不同分析技術加以分析,因此全自動血液檢體收集儀對於生物醫學和臨床研究上是非常有潛力的一種生物分析採樣技術,本研究應用電針在微透析連線技術刺激大白鼠俞穴釋出調控神經化學物質之分析提供日後新的研究方法 (methodology)

關鍵詞: 微透析技術(micro-dialysis), 電針(electro-acupuncture), 葡萄糖 (glucose), 足三里穴 (zusanli), 腺 ? (adenosine triphosphate)

研究論文目錄

由電針刺激大白鼠俞穴釋出調控神經化學物質之探討.....	I
Manipulation of Neuro-chemicals by Electro-Acupuncture Stimulation in Rats.....	I
謝 辭.....	II
中文摘要.....	1
圖次目錄.....	6
表次目錄.....	8
第一章 前 言(Introduction)	9
第一節 研究背景與動機.....	9
第二節 研究目的.....	9
第三節 研究方法.....	11
第二章 文 獻 探 討(Reviewed of Article)	13
第一節 身體內的溝通網路.....	13
第二節 細胞電生理學家根據這種膜電位形成過程建立了在細胞膜上 膜電位形成的物質基礎：	14
第三節 測量人體「經絡」的方法及工具.....	15
第四節 糖代謝(Metabolism of Glucose)	17
一、代謝的基本概念 (Basis concepts of Metabolism)	17
二、糖的主要生理功能 (Functions of carbohydrate) ...	18
第五節 糖的分解代謝 (Catabolism of Carbohydrate)	19

一、糖酵解途徑 (Glycolytic Pathway)	19
二、糖的有氧氧化(Aeorobic Metabolism of Glucose)	33
第五節針灸與現代生物醫學的結合.....	47
一、穴位是體表生物電場和奇點	47
二、生物電場在生長調控及形態發生中的重要性	47
三、小群細胞組織中心具有高導電性	48
四、穴位起源於組織中心.....	48
第六節、研究針灸的原理與應用.....	49
第七節、針灸與全自動血液檢體收集儀應用.....	50
第三章 材 料 與 方 法(Material and Method)	52
第一節 動物模型 (Animal Model)	52
第二節 穴位之選取(Selection of Meridians)	53
第三節 實驗模型製作(Model of Experiment).....	54
第四節 實驗室之檢驗(Laboratory Examination)	577
第五節 計算與統計分析 (Calculation and Statistical Analysis)	588
第四章 結 果(Results).....	59
第五章 討 論(Discussion)	70
第 六 章 結 論 (Conclusion)	74
4	
第一節 展望.....	74-4

第二節 藉由電針灸和經絡診治疾病的機制.....	74-4
第三節 針刺全自動血液檢體收集儀科學化:應用全自動血液檢體收集 儀技術在電針刺激俞穴科學化.....	75-5
參考文獻.....	77

圖次目錄

Fig 2-4.1	糖酵解圖解	20
圖 2-4.2	葡萄糖通過轉運載體轉入細胞示意圖 GLUT 代表葡萄糖 轉運載體	21
圖 2-4.3	葡萄糖分解的兩個階段	28
Fig2-4.4	分解代謝期(Stages of Catabolism)	29
圖 2-4.5	胰島素濃度升高對肝細胞內 2, 6-二磷酸果糖濃度的影響 .	33
圖 2-4.6	丙酮酸脫氫? 複合物的作用機制	35
圖 2-4.7	三羧酸迴圈	39
Fig 2-4.8	細胞能量代謝圖 (Detailed Diagram of Cellular Energy Metabolism)	43
圖 2-4.9	三羧酸迴圈中還原型輔? 和 CO ₂ 的生成	46
圖 2-4.10	三羧酸迴圈的抑制劑和啟動劑	46

圖 3-2.1	針具採用 0.5 寸 32 號針 (千輝公司產品)	54
圖 3-3-1	實驗動物模型.....	54
圖 3-3-2	電生理刺激器.....	55
圖 3-3.3	微透析自動微量血液檢測儀系統 (Auto Micro-Blood Sampling System)	56
圖 3-4.1	微透析技術自體內移出化學物質而不用抽取體液且可導 入化學化質以觀察反應	56
圖 3-4.2	實驗室之檢驗.....	57
圖 4.1	電針大白鼠兩側足三里穴其葡萄糖 (Glucose) 變化情形	63
圖 4.2	電針大白鼠兩側足三里穴其乳酸 (lactate) 變化情形	64
圖 4.3	電針大白鼠兩側足三里穴其 L/G 值的變化情形	65
圖 4.4	電針大白鼠兩側足三里穴與非穴位其葡萄糖 (Glucose) 的變化情形	67
圖 4.5	電針大白鼠兩側足三里穴與非穴位其乳酸 (lactate) 的變化情形	68
圖 4.6	電針大白鼠兩側足三里穴與非穴位其 L/G 值的變化情形 .	69

表次目錄

表 2-4.1 己糖激酶 (HK) 和葡萄糖激酶 (GK) 的區別 23

表 4.1 以 2 Hz 電針大白鼠兩側足三里穴對血糖、丙酮酸鹽、乳酸
之影響差異比較 59

第一章 前言

第一節 研究背景與動機

針灸是一個歷史悠久的方法，可用來治療疾病和舒解疼痛。在東方國家，針灸使用在治療心血管、呼吸、內分泌、代謝、消化系統疾病已有好幾世紀的時間。相似地，在西方國家利用神經肌肉電刺激來緩解疼痛、增加肌力、提高週邊血管病變病人的血流量。近年來也有一些利用表面電極來電刺激穴位的方法，此方法也可以產生和針刺、電針相同的生理及治療效果，尤其應用在治療周邊血管及代謝病變等。目前，對於傳統針刺、電針、神經肌肉電刺激應用在治療腦病變方面仍頗多爭議，而對應用電針和微透析技術對於神經生化物質研究上尚頗少見。

第二節 研究目的

電針刺激已廣泛的應用於臨床上，它的治療效果已被世界各國所公認，近年來國內外的醫療機構對它作用機轉的研究更是不餘遺力，尤其在生化、血液及神經生理作用方面已有重大的突破，而分子生物、神經電理（bio-electrophysiology）作用方面乃處於發展中。

根據《黃帝內經》經絡的表裡行徑分布很廣，可以分成三大類，即經脈、絡脈及經筋皮部。其中經脈部分含十二正經、十二經別及奇經八脈；絡

脈部分含絡、孫絡以及十五別絡；經筋皮膚部分含十二經筋及十二經皮部。經絡系統是一套互相聯繫、彼此生剋平衡的溝通網路，它的特性是（1）不具備特定的組織形態；（2）保持原始的傳輸功能；（3）可調變性比較大；（4）與後期的分化系統，相輔相成提供正常的機能狀態。

但是以現代科技的知識而言，經絡究竟是什麼？一直是半個多世紀來，大家急於想知道的千古之謎，解開它有助於往上承接數千年的臨床經驗，還可以開啟無可計量的發展潛力。在一九五〇年代，中谷義雄及中外的經絡研究學者，首先揭露經穴是較高導電度的路線。經過數千年的發展，針灸與經絡臟象學說所衍生的中醫，已經成為中華民族最精彩的文化之一，與全世界的傳統醫學比較，以經絡為基礎所建立的醫學，無疑是觀點和方法最獨特的一支，也是唯一最有系統的醫學。

先前的研究已指出 2Hz 電針刺激可造成家兔肌肉組織的病理學上變化，如此對它的安全性評估已是刻不容緩的課題。一些研究已知道不同頻率的電針刺激將導致不同的嗎啡接受體的作用。例如， κ -類鴉片接受體與 2Hz 電針刺激有關，而 δ -類鴉片接受體與 100Hz 電針刺激有關，而 2Hz 電針刺激所產生的鎮痛效應主要由 μ -及 δ 接受體之共同參與。

針刺的操作時間，通常不超過半小時左右，但是它產生的鎮痛效果，常持續多天或更長的時間，這顯示除了神經以外，尚有某種「物質」，因針灸而激發，才能產生奇妙的效果。為要探索這個奧秘，多倫多大學的龐麥朗（B. Pomeranz），在 1977-79 年期間，曾作一系列的實驗，從事這項研究^{1,2}。他們的結果顯示，針刺先刺激感覺神經，後者激發腦下垂體，使放

出類似嗎啡的胜? (peptide) , 稱為腦啡 (endorphin) , 致延長傷害訊號的傳輸 , 而使傷害的感受降低。這種腦啡的分泌 , 以 2-4 Hz 的電刺最易激發。如用 100-200 Hz , 則所發放的是另一種物質 (dynorphin) , 而不是腦啡 , 亦能產生鎮痛作用。而機體內之糖、脂肪和蛋白質降解生成葡萄糖、脂肪酸、甘油和氨基酸的化學反應是在? 的催化下完成的。在細胞內這些反應不是相互獨立的 , 而是相互聯繫的 , 一個反應的產物可能就是下一個反應的反應物 , 這樣構成 , 由不同的代謝途徑相互交叉構成一個有組織有目的的化學反應網路(network)。為了瞭解化學反應網路(network)在電針針刺兩側足三里穴 Zusanli (ST 36 points)對血糖(blood sugar), 丙酮酸鹽(Pyruvate), 乳酸(lactate) 代謝之影響和神經傳遞物質釋放之間的相關性做深入? 究。

第三節 研究方法

自動化血液檢體收集儀 (Automated blood sample collector) 是一種先進的血液採樣技術。此種技術是利用導管(catheter) 直接植入實驗動物的動脈或靜脈內 , 通常是植入到靜脈內進行偵測。此外 , 只要是導管可以植入之範圍的實驗動物包括大鼠 (rat)、小鼠 (mouse)、猴子 (monkey) 甚至是狗 (dog) 都是很好且適用的實驗動物。自動化血液檢體收集儀的原理是利用導管植入實驗動物特定部位之動脈或靜脈血管後 , 經由針筒幫浦 (syringe pump) 吸取適量之血液檢體後再運輸到具冷藏作用之血液檢體分裝收集器 (blood sample fraction collector)內。由於血液檢體在管線內是以三明治方式 (sandwiched)

輸送，亦即血液檢體被前後空氣所形成的空氣縫隙（air gaps）包夾著，比較特殊的是：此種空氣縫隙不但有助於清除管線內層之污染物質又能預防血液檢體擴散作用（diffusion）之形成。此外，由於每一次取樣時管線內已被適量的抗凝劑肝素（heparin）潤濕過，因此也就沒有檢體於管線內凝固（coagulation）之顧慮。總而言之，全自動血液檢體收集儀具有下列優點：

1. 省時（less time consumed）：因全程自動化而得以節省實驗者繁雜的作業與時間。
2. 省檢體（less blood required）：電腦全程監控，一旦設定好檢體採取量，則儀器會自動執行並採集設定好之血液檢體而不浪費寶貴之血液檢體。
3. 無交叉污染（without cross contamination）：由於血液檢體在管線內是以三明治方式（sandwiched）輸送，亦即血液檢體被前後空氣所形成的空氣縫隙（air gaps）包夾著，此種空氣縫隙不但有助於清除管線內層之污染物質，也因此，無交叉污染之顧慮又能預防血液檢體之擴散作用。
4. 無溶血（without hemolysis）：管線內血液檢體因輕柔的運送而沒有溶血生成。
5. 無血液凝固（without blood coagulation）：因使用最適合人體血液成份分析之抗凝固劑肝素而無血液凝固之現象。
6. 無稀釋作用（without blood dilution）：於密閉安全的平滑管線內而無稀釋作用發生。
7. 不規則採樣（irregularly sampling）：長短不同之實驗動物血液採樣時間過程可以隨時設定之採樣時間點，方便血中物質之動態研究。

總之，全自動血液檢體收集儀因具備上述多項採樣之方便性與優點，因此，本儀器可以適用於包括藥物動力學（ pharmacokinetics ）、藥物代謝（ drug metabolism ）、內分泌（ endocrine ）與毒物學（ toxicology ）領域之研究。

本研究應用全自動血液檢體收集儀技術在電針刺激大白鼠俞穴釋出調控神經化學物質之分析提供新的研究方法(methodology)

第二章 文獻探討

第一節 身體內的溝通網路

以電學解釋中醫經絡學說最為恰當；日本學者發現電流可藉經絡的路徑傳導後，他們發現電磁波也有相同的傳導模式，而且具有順向傳導較佳、逆向傳導較差的方向特性。

東吳大學物理系教授陳國鎮從測量出來的統計數據上，觀察到經絡不論是在傳導電流或電磁波時，都出現一個非常規律的方向性，「這剛好與《黃帝內經》描述十二經的『經氣』和『精專營氣』運行的方向吻合。我認為古人所謂的『經氣』，可能就是電流；而『精專營氣』，就是現代說法的電磁波。」

中醫所說的人體經絡不僅確實存在，而且可能是未來開展疾病治療的

新境界。國立陽明大學傳統醫學研究所 教授 崔玖和東吳大學物理系教授陳國鎮等人，最近提出以電磁學驗證經絡理論的論文；這項研究成果，除可以現代科學詮譯經絡理論之外，也融合電磁學的經絡學說，提供許多疾病新治療途徑。

陳國鎮的研究小組經八年研究發現 他的主要研究方向，在了解經絡電性的基本特性。他首先證實傅爾（他改譯為伏耳）和中谷義雄的理論：經絡具有比較優良的導電度³。

其次，他發現經絡不僅是電流的良導絡，也是電磁波的良導絡。「電流是帶電的離子，電磁波則不一定，就像光、熱，它們沒有電，卻可以藉波長和頻率來傳導訊息」。

第二節 細胞電生理學家根據這種膜電位形成過程建立了在細胞膜上膜電位形成的物質基礎：

40 多年前，細胞電生理學家根據這種過程發生在細胞膜上，就斷定細胞膜對細胞內外帶電離子的選擇通透性，是膜電位形成的物質基礎。在靜息狀態下，細胞膜外鈉離子濃度較高，細胞膜內鉀離子濃度較高，這類帶電離子因膜內外的濃度差造成了膜內外大約負 70 - 90 毫伏電位差，稱之為靜息電位（極化現象）。當這個神經元受到刺激從靜息狀態變為興奮狀態時，細胞膜首先出現去極化過程，即膜內的負電位迅速消失的過程，然而這種過程往往超過零點，使膜內由負電位變為正電位，這個反轉過程稱為反極化或超射。所以，一個神經元單位發放的神經脈

衝迅速上升部分，是由膜的去極化和反極化連續的變化過程。

分子神經生物學是近 20 - 30 年迅速發展起來的研究領域。

神經遞質(Neuro-transmitter)：凡是神經細胞間神經資訊傳遞所仲介的化學物質，神經遞質大都是分子量較小的簡單分子，包括氨基酸類、膽鹼類、單胺類、和多？類等 30 多種物質。

神經調質並不直接傳遞神經資訊，而是調節神經資訊傳遞過程的效率和速率，其發生作用的距離比神經遞質大，但其化學組成和結構可能與同類神經遞質相同，也可能與神經遞質完全不同。

突觸後釋放一種⁴⁻⁶更小的分子，迅速逆向擴散到突觸前膜，調節化學傳遞的過程，將這類小分子物質稱為逆信使。已知的逆信使有腺？和一氧化氮。

受體是細胞膜上的特殊蛋白分子，可以識別和選擇性地與某些物質發生特異性受體結合反應，產生相應的生物效應。能與受體蛋白結合的物質，如神經遞質、激素、調質、和藥物等，統稱為受體的配基或配體。

第三節 測量人體“經絡”的方法及工具

目前科學界所認定「經絡」在人體涵蓋的範圍，當研究需如何測量才能由氣在經絡上的變化窺得人體構造生理與病理的全貌？

在歷史的述著中，自始即有不厭其煩的記述：氣是在經絡系統上運行，近數十年來經絡系統的科學的證明，因為許多人接受了針灸治療，能正確的指認出十二經的走向，經過多次客觀的觀察後，各種報告逐漸問世了。

一九五 年日本中谷義雄 Dr. Yoshio Nakatani 利用 12 伏直流電刺激皮膚，測出了身上的十二經及奇經八脈，並指出了經絡電性的特點；電阻低，電導大⁷，祝總驤等在一九七六年應用兩種刺激結合的方法，測出不論在正常人或患者不分年齡性別，甚至不同人種的人身上，91.7% 93%皆能測出經絡系統的存在，他們稱之為隱性循經感傳現象，除了這普遍性外，這感傳現象尚有其定位性及循經性，也就是說在同一人而不同時日觀察，其位置不變，在群體中其位置亦一致，其生物物理特性為低阻抗、高電位、高音線。嚴智強等利用高度靈敏的光電測試儀，又測出經絡較兩測皮膚發生更強的可見光，自一九五九年開始，中外學者更在動物身上測出循經的低阻點，更證明經絡感傳並無心理作用。祝總驤等更在截肢之斷肢上測得低阻點特性在已截斷神經及血液循環的情形下，仍存在，證明經絡為獨立之一套系統。一九九六年陳國鎮等發表了經過六年以電子儀器測試三十位志願者的大腸及心包經所得上萬條曲線的分析，建立了解釋經絡電性的新模式，以直流電壓刺激穴道，能測試出所屬經絡較高的導電度，較快的導波速及優勢方向性，他們認為，將兩電極黏壓在皮膚上時，通以 1 伏特左右直流電壓，電路中之電子就被驅動而通過皮膚各層及各層組織，挑起身體三個機轉，即導電，介電性極化和器官的防衛調節，也就是啟動體內免疫等系統的抗極化反應；而將儲存在細胞內生物物質由化學能轉成電能或可稱為生命勢，在測量程序中所呈現的是，生命勢和極化電位差的競爭，測量得各經絡之導電度峰值，及描繪防衛應變的淨極化度之百分落差，即可判定所測器官系統之健康與否，在實驗過程中，發現測試氣功鍛練者，經絡的物理特性特別顯著，亦可推論，所謂的「氣」，在經絡上運行之現象，即是指生物體具有之電流和電磁能之

表現。

以上的發現提供了一個獨特的見解，即是經絡系統，是一個「共振」的作用。共振作用必需在輸入信號頻率與接受系統之特性頻率相同或相近時發生，經絡系統之特性既然已證明其導電度（Conductance）較好、導波速（Propagation speed of wave guide）較快，即表示能找到相同或相似的接受系統機會大，而與之整合的可能性增加。「共振」現象為經絡傳導中之特色，這個特色的表現不僅解釋了人體內器官、系統、組織間還有超越以物質基礎劃分的心血管、神經、腸胃等系統的存在，更表明這一套以能量共振為基礎的系統是更完美不可分割的。它是一套包含了生物化學，生物物理及生物情緒的「信息系統」。

第四節 糖代謝

一、代謝的基本概念（Basis concepts of Metabolism）

機體內的化學反應是在酶的催化下完成的。在細胞內這些反應不是相互獨立的，而是相互聯繫的，一個反應的產物可能就是下一個反應的底物，這樣構成一連串的反应，稱之為代謝途徑（pathway），由不同的代謝途徑相互交叉構成一個有組織有目的的化學反應網路（network），稱為代謝（metabolism）。體內的代謝途徑主要分為兩類：一類是由大分子（多糖、蛋白、脂類等）不斷降解為小分子（如 CO_2 、 NH_3 、 H_2O ）的過程稱之為分解代謝（catabolism）；另一類是由小分子（如氨基酸等）生成大分子（如蛋白質）的過程稱之為合成代謝（anabolism）。分解代

謝主要分三個階段進行：第一階段是由複雜的大分子分解為物質基本組成單位的過程，即糖、脂肪和蛋白質降解生成葡萄糖、脂肪酸、甘油和氨基酸；第二階段是由這些基本分子轉變為代謝中間產物，即活潑的二碳化合物的過程，如上述葡萄糖、氨基酸和脂肪酸等降解為乙? CoA，這期間有少量能量的釋放，生成 ATP；第三階段是乙? CoA 氧化生成 CO₂ 和 H₂O 的過程，這期間生成的 NADH，FADH₂ 通過氧化磷酸化過程，生成大量 ATP。合成代謝一般不是分解代謝簡單的逆向反應，而是由不同? 催化的，通常需要消耗 ATP，還原供氫體多為 NADPH。很顯然，分解代謝是一個發散的過程 (divergent process)，而合成代謝是一個集合過程 (convergent process)。在正常的機體內，代謝受著嚴格的調控 (regulation)，處在動態平衡狀態中，這種調節主要是通過各種代謝途徑中關鍵的限速? 的活性變化來實現的。調控發生在兩個水平上：一個是細胞內水平，主要由代謝底物、產物的多少來完成；第二個是整體水平，主要通過神經 - 內分泌系統來實現。

二、糖的主要生理功能 (Functions of carbohydrate)

糖是人體能量的主要來源之一，以葡萄糖為主供給機體各種組織能量，1 克葡萄糖完全氧化分解可產生 2840J/mol 的能量，除了供給機體能量以外，糖也是組成人體組織結構的重要成分：與蛋白質結合形成糖蛋白 (glycoprotein) 構成細胞表面受體、配體，在細胞間資訊傳遞中起著重要作用；與脂類結合形成糖脂 (glycol-lipid) 是神經組織和細胞膜中的組成成分；還有血漿蛋白、抗體和某些? 及激素中也含有糖。

第五節 糖的分解代謝 (catabolism of carbohydrate)

人體組織均能對糖進行分解代謝，主要的分解途徑有四條：(1)無氧條件下進行的糖酵解途徑；(2)有氧條件下進行的有氧氧化；(3)生成磷酸戊糖的磷酸戊糖通路；(4)生成葡萄糖醛酸的糖醛酸代謝。

一、糖酵解途徑 (glycolytic pathway)

糖酵解途徑是指細胞在胞漿中分解葡萄糖生成丙酮酸(pyruvate)的過程，此過程中伴有少量 ATP 的生成。在缺氧條件下丙酮酸被還原為乳酸(lactate)稱為糖酵解。有氧條件下丙酮酸可進一步氧化分解生成乙? CoA 進入三羧酸迴圈，生成 CO_2 和 H_2O 。

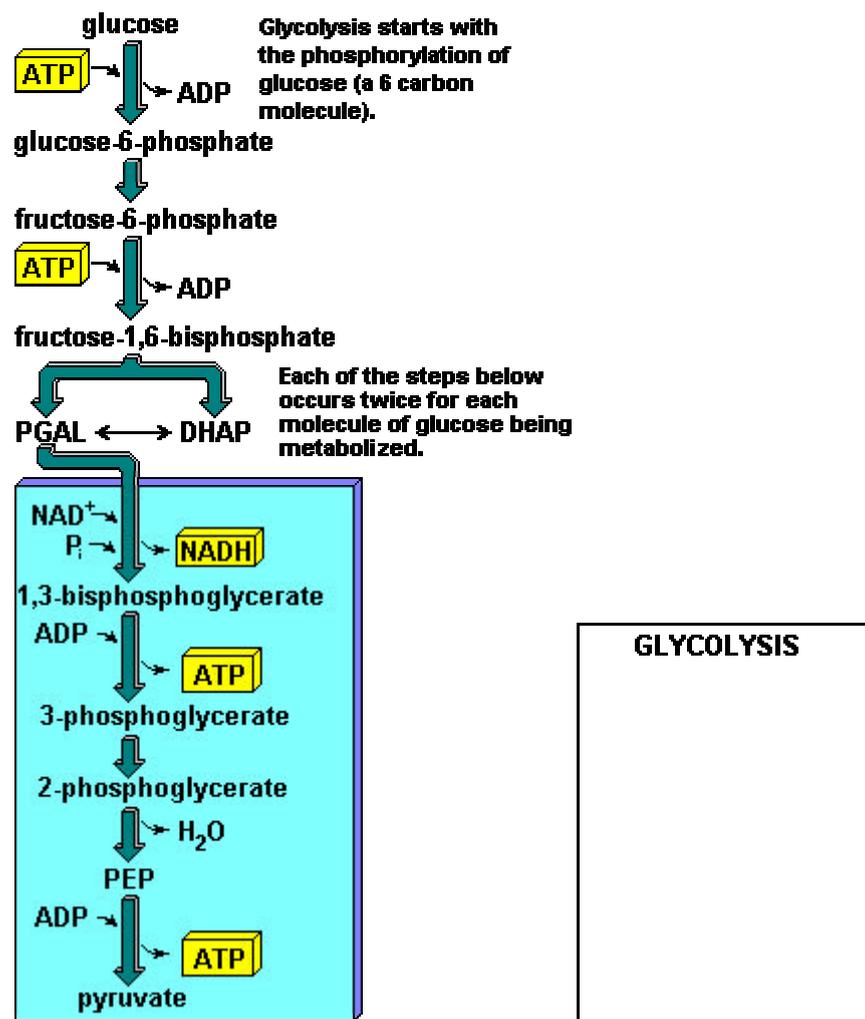
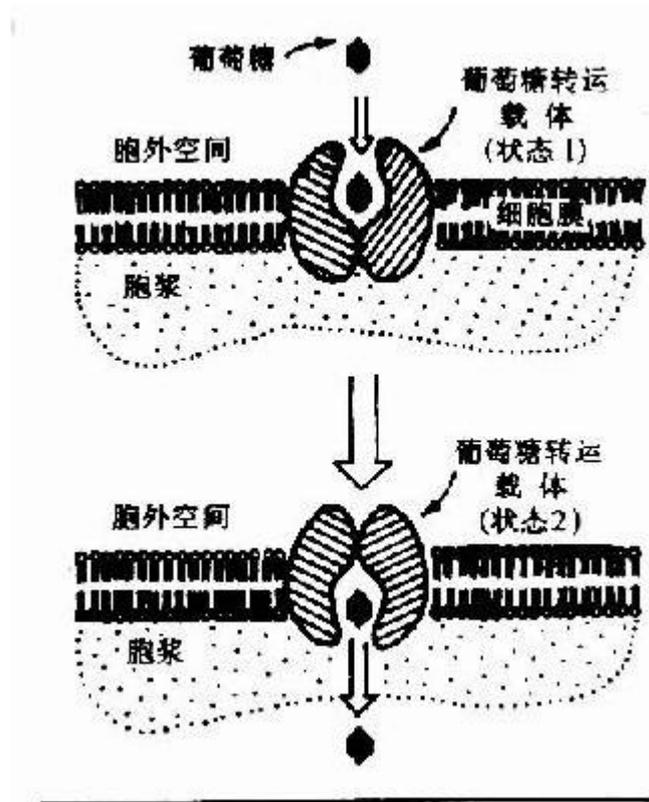


Fig 2-4.1: A Detailed Diagram of Glycolysis

(一) 葡萄糖的轉運 (transport of glucose)

圖 2-4.2: 葡萄糖通過轉運載體轉入細胞示意圖 GLUT 代表葡萄糖轉運載體



葡萄糖不能直接擴散進入細胞內，其通過兩種方式轉運入細胞：一種是在前一節提到的與 Na^+ 共轉運方式，它是一個耗能逆濃度梯度轉運，主要發生在小腸粘膜細胞、腎小管上皮細胞等部位；另一種方式是通過細胞膜上特定轉運載體將葡萄糖轉運入細胞內，它是一個不耗能順濃度梯度的轉運過程。目前已知轉運載體有 5 種，其具有組織特異性如轉運載體-1 (GLUT-1) 主要存在於紅細胞，而轉運載體-4 (GLUT-4) 主要存在於脂肪組織和肌肉組織。

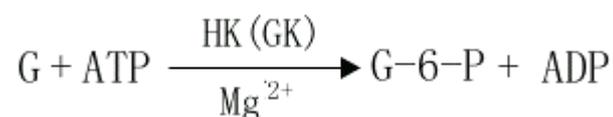
(二) 糖酵解過程

糖酵解分為兩個階段共 10 個反應，每個分子葡萄糖經第一階段共 5 個反應，消耗 2 個分子 ATP 為耗能過程，第二階段 5 個反應生成 4 個分子 ATP 為釋能過程。

1. 第一階段

(1) 葡萄糖的磷酸化 (phosphorylation of glucose)

進入細胞內的葡萄糖首先在第 6 位碳上被磷酸化生成 6-磷酸葡萄糖 (glucose 6 phosphate, G - 6 - P)，磷酸根由 ATP 供給，這一過程不僅活化了葡萄糖，有利於它進一步參與合成與分解代謝，同時還能使進入細胞的葡萄糖不再逸出細胞。催化此反應的？是己糖激？ (hexokinase, HK)。己糖激？催化的反應不可逆，反應需要消耗能量 ATP，Mg²⁺是反應的啟動劑，它能催化葡萄糖、甘露糖、氨基葡萄糖、果糖進行不可逆的磷酸化反應，生成相應的 6-磷酸酯，6 - 磷酸葡萄糖是 HK 的反饋抑制物，此？是糖氧化反應過程的限速？ (rate limiting enzyme) 或稱關鍵？ (key enzyme) 它有同工？ - 型，、、型主要存在於肝外組織，其對葡萄糖 Km 值為 10⁻⁵ - 10⁻⁶M。



型主要存在於肝臟，特稱葡萄糖激？ (glucokinase, GK)，對葡萄糖的 Km 值 1 - 10⁻²M，正常血糖濃度為 5mmol/L，當血糖濃度升高時，

GK 活性增加，葡萄糖和胰島素能誘導肝臟合成 GK，GK 能催化葡萄糖、甘露糖生成其 6-磷酸酯，6-磷酸葡萄糖對此？無抑制作用。

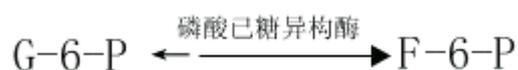
HK 與 GK 兩者區別見表 2.1：

表 2-4.1: 己糖激酶 (HK) 和葡萄糖激酶 (GK) 的區別

	HK	GK
組織分佈	絕大多數組織	肝臟和 β 細胞
Km	低	高
6-磷酸葡萄糖的抑制	有	無

(2) 6-磷酸葡萄糖的異構反應 (isomerization of glucose-6-phosphate)

這是由磷酸己糖異構酶 (phosphohexose isomerase) 催化 6-磷酸葡萄糖 (醛糖 aldose sugar) 轉變為 6-磷酸果糖 (fructose-6-phosphate, F-6-P) 的過程，此反應是可逆的。



(3) 6-磷酸果糖的磷酸化 (phosphorylation of fructose - 6 - phosphate)

此反應是 6 磷酸果糖第一位上的 C 進一步磷酸化生成 1,6 - 二磷

酸果糖，磷酸根由 ATP 供給，催化此反應的？是磷酸果糖激？ 1
 (phosphofructokinase I, PFK1)



PFK1 催化的反應是不可逆反應，它是糖的有氧氧化過程中最重要的限速？，它也是變構？，檸檬酸、ATP 等是變構抑制劑，ADP、AMP、Pi、1,6-二磷酸果糖等是變構啟動劑，胰島素可誘導它的生成。

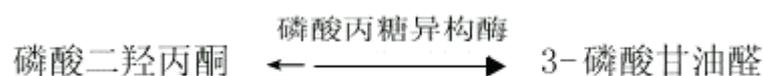
(4) 1.6 二磷酸果糖裂解反應 (cleavage of fructose 1,6 di/bis phosphate)

醛縮？ (aldolase) 催化 1.6-二磷酸果糖生成磷酸二羥丙酮和 3-磷酸甘油醛，此反應是可逆的。



(5) 磷酸二羥丙酮的異構反應 (isomerization of dihydroxyacetonephosphate)

磷酸丙糖異構？ (triose phosphate isomerase) 催化磷酸二羥丙酮轉變為 3 - 磷酸甘油醛，此反應也是可逆的。

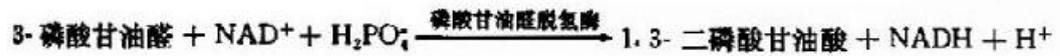


到此 1 分子葡萄糖生成 2 分子 3-磷酸甘油醛，通過兩次磷酸化作用消耗 2 分子 ATP。

2.第二階段：

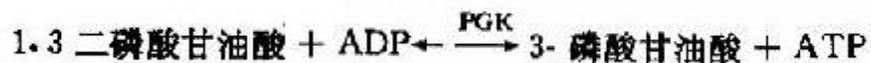
(6) 3-磷酸甘油醛氧化反應 (oxidation of glyceraldehyde-3-phosphate)

此反應由 3-磷酸甘油醛脫氫酶 (glyceraldehyde 3 - phosphatedehydrogenase) 催化 3-磷酸甘油醛氧化脫氫並磷酸化生成含有 1 個高能磷酸鍵的 1, 3 - 二磷酸甘油酸，本反應脫下的氫和電子轉給脫氫酶的輔酶 NAD⁺ 生成 NADH+H⁺，磷酸根來自無機磷酸。



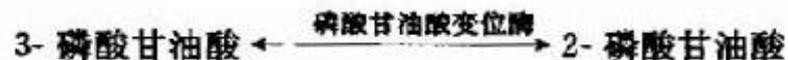
(7) 1,3 - 二磷酸甘油酸的高能磷酸鍵轉移反應

在磷酸甘油酸激酶 (phosphoglycerate kinase, PGK) 催化下，1,3 - 二磷酸甘油酸生成 3-磷酸甘油酸，同時其 C1 上的高能磷酸根轉移給 ADP 生成 ATP，這種底物氧化過程中產生的能量直接將 ADP 磷酸化生成 ATP 的過程，稱為底物水平磷酸化 (substrate level phosphorylation)。此激酶催化的反應是可逆的。



(8) 3-磷酸甘油酸的變位反應

在磷酸甘油酸變位? (phosphoglycerate mutase) 催化下 3-磷酸甘油酸 C3 - 位上的磷酸基轉變到 C2 位上生成 2 - 磷酸甘油酸。此反應是可逆的。



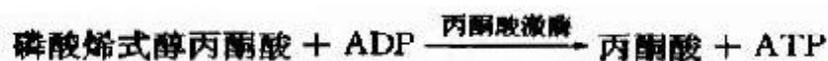
(9) 2-磷酸甘油酸的脫水反應

由烯醇化? (enolase) 催化，2-磷酸甘油酸脫水的同時，能量重新分配，生成含高能磷酸鍵的磷酸烯醇式丙酮酸 (phosphoenolpyruvate PEP)。本反應也是可逆的。

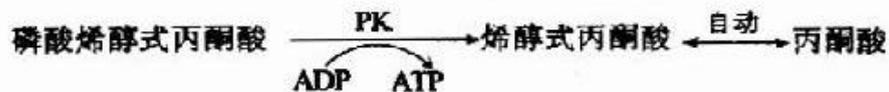


(10) 磷酸烯醇式丙酮酸的磷酸轉移

在丙酮酸激? (pyruvate kinase, PK) 催化下，磷酸烯醇式丙酮酸上的高能磷酸根轉移至 ADP 生成 ATP，這是又一次底物水平上的磷酸化過程。但此反應是不可逆的。



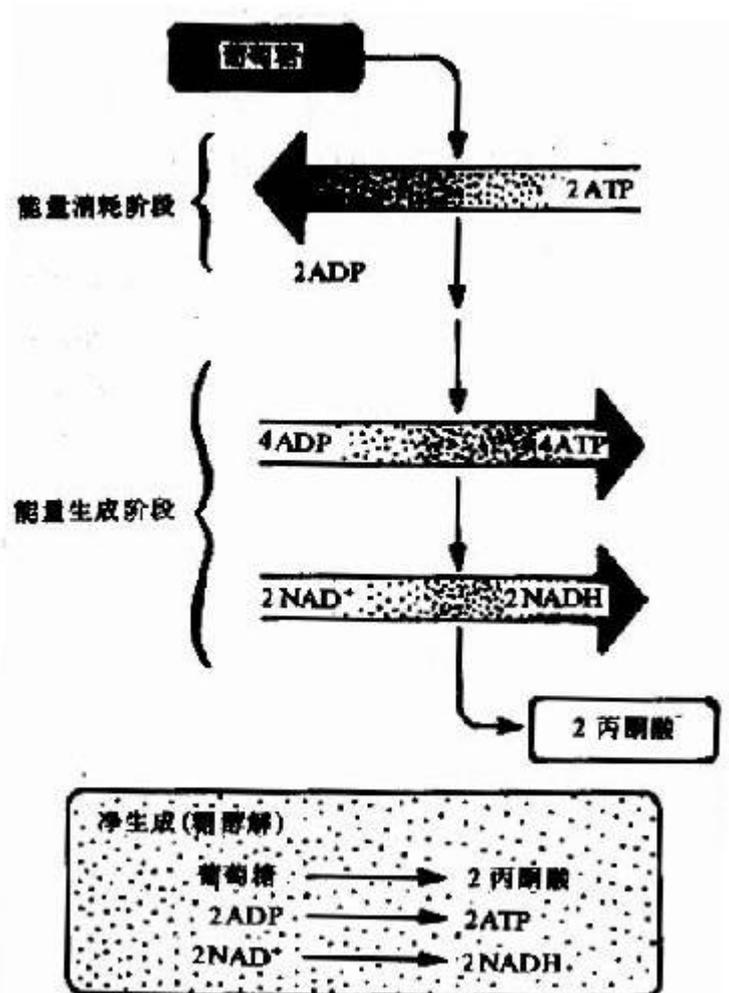
丙酮酸激酶？是糖的有氧氧化過程中的限速？，具有變構？性質，ATP 是變構抑制劑，ADP 是變構啟動劑，Mg²⁺或 K⁺可啟動丙酮酸激酶的活性，胰島素可誘導 PK 的生成，烯醇式丙酮酸又可自動轉變成丙酮酸。



總結糖的無氧酵解 在細胞液階段的過程中，一個分子的葡萄糖或糖原中的一個葡萄糖單位，可氧化分解產生 2 個分子的丙酮酸，丙酮酸將進入線粒體繼續氧化分解，此過程中產生的兩對 NADH+H⁺，由遞氫體 α-磷酸甘油(肌肉和神經組織細胞)或蘋果酸(心肌或肝臟細胞)傳遞進入線粒體，再經線粒體內氧化呼吸鏈的傳遞，最後氫與氧結合生成水，在氫的傳遞過程釋放能量，其中一部分以 ATP 形式貯存。

在整個細胞液階段中的 10 或 11 步？促反應中，在生理條件下有三步是不可逆的單向反應，催化這三步反應的？活性較低，是整個糖的有氧氧化過程的關鍵？，其活性大小，對糖的氧化分解速度起決定性作用，在此階段經底物水平磷酸化產生四個分子 ATP。

圖 2-4.3: 葡萄糖分解的兩個階段



總而言之，經過糖酵解途徑，一個分子葡萄糖可氧化分解產生 2 個分子丙酮酸。在此過程中，經底物水平磷酸化可產生 4 個分子 ATP，如與第一階段葡萄糖磷酸化和磷酸果糖的磷酸化消耗二分子 ATP 相互抵消，每分子葡萄糖降解至丙酮酸淨產生 2 分子 ATP，如從糖原開始，因開始階段僅消耗 1 分子 ATP，所以每個葡萄糖單位可淨生成 3 分子 ATP (圖 2-4.3)。葡萄糖 + 2Pi + 2NAD⁺ + 2ADP → 2 丙酮酸 + 2ATP +

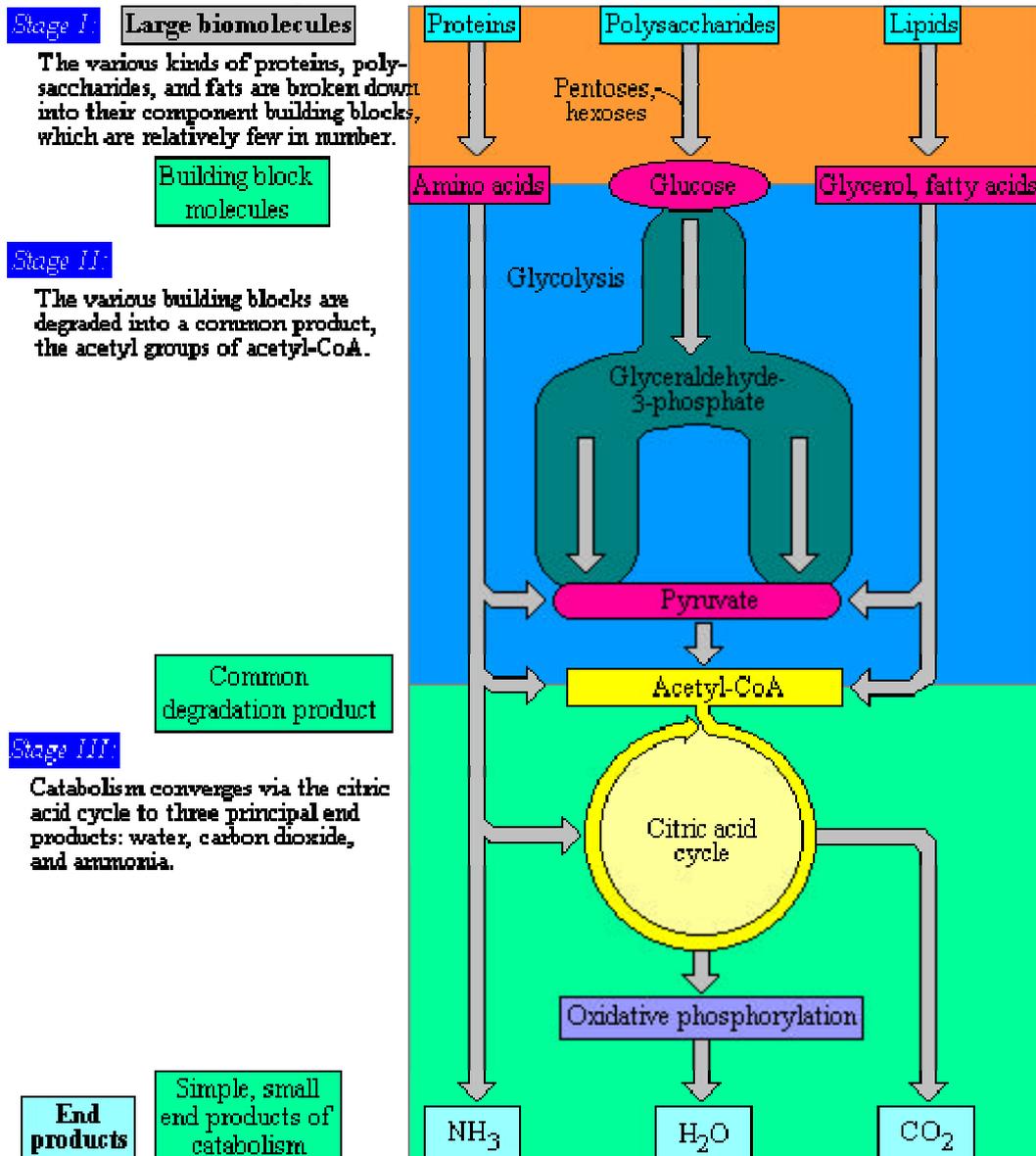
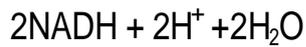
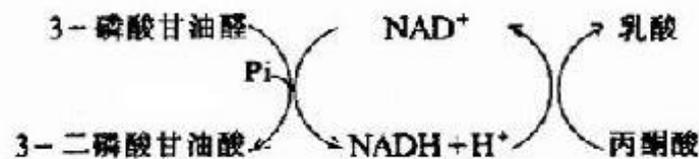


Fig 2-4.4 : 分解代謝期(Stages of Catabolism)

(三) 丙酮酸在無氧條件下生成乳酸

氧供應不足時從糖酵解途徑生成的丙酮酸轉變為乳酸。缺氧時葡萄糖分解為乳酸稱為糖酵解 (glycolysis) , 因它和酵母菌生醇發酵非常相似。丙酮酸轉變為乳酸由乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase) 催化。丙酮酸在反應中起著氫接受體的作用。由 3-磷酸甘油醛脫氫酶反應生成的 $\text{NADH} + \text{H}^+$, 缺氧時不能經電子傳遞鏈氧化。正是通過將丙酮酸還原成乳酸, 使 NADH 轉變為 NAD^+ , 糖酵解才能繼續進行。



乳酸脫氫酶是由 M 和 H 二種亞基構成的四聚體, 組成 5 種同工酶。這些同工酶在組織中分佈不同, 對丙酮酸的 K_M 也有較大差異。H4 主要分佈在心肌。它的動力學參數表明 H4 有利於催化乳酸氧化成丙酮酸。所以心肌進行有氧氧化而且能利用乳酸作為燃料。骨骼肌中為 M4 型。它對反應方面無傾向性, 但肌細胞內底物的濃度有利於生成乳酸。

(四) 糖酵解及其生理意義

糖酵解是生物界普遍存在的供能途徑, 但其釋放的能量不多, 而且在一般生理情況下, 大多數組織有足夠的氧以供有氧氧化之需, 很少進行糖酵解, 因此這一代謝途徑供能意義不大, 但少數組織, 如視網膜、睪丸、腎髓質和紅細胞等組織細胞, 即使在有氧條件下, 仍需從糖酵解

獲得能量。

在某些情況下，糖酵解有特殊的生理意義。例如劇烈運動時，能量需求增加，糖分解加速，此時即使呼吸和迴圈加快以增加氧的供應量，仍不能滿足體內糖完全氧化所需要的能量，這時肌肉處於相對缺氧狀態，必須通過糖酵解過程，以補充所需的能量。在劇烈運動後，可見血中乳酸濃度成倍地升高，這是糖酵解加強的結果。又如人們從平原地區進入高原的初期，由於缺氧，組織細胞也往往通過增強糖酵解獲得能量。

(五) 糖酵解的調節

正常生理條件下，人體內的各種代謝受到嚴格而精確的調節，以滿足機體的需要，保持內環境的穩定。這種控制主要是通過調節酶的活性來實現的。在一個代謝過程中往往催化不可逆反應的酶限制代謝反應速度，這種酶稱為限速酶。糖酵解途徑中主要限速酶是己糖激酶（HK），磷酸果糖激酶-1（PFK-1）和丙酮酸激酶（PK）。

1. 激素的調節

胰島素能誘導體內葡萄糖激酶、磷酸果糖激酶、丙酮酸激酶的合成，因而促進這些酶的活性，一般來說，這種促進作用比對限速酶的變構或修飾調節慢，但作用比較持久。

2. 代謝物對限速酶的變構調節

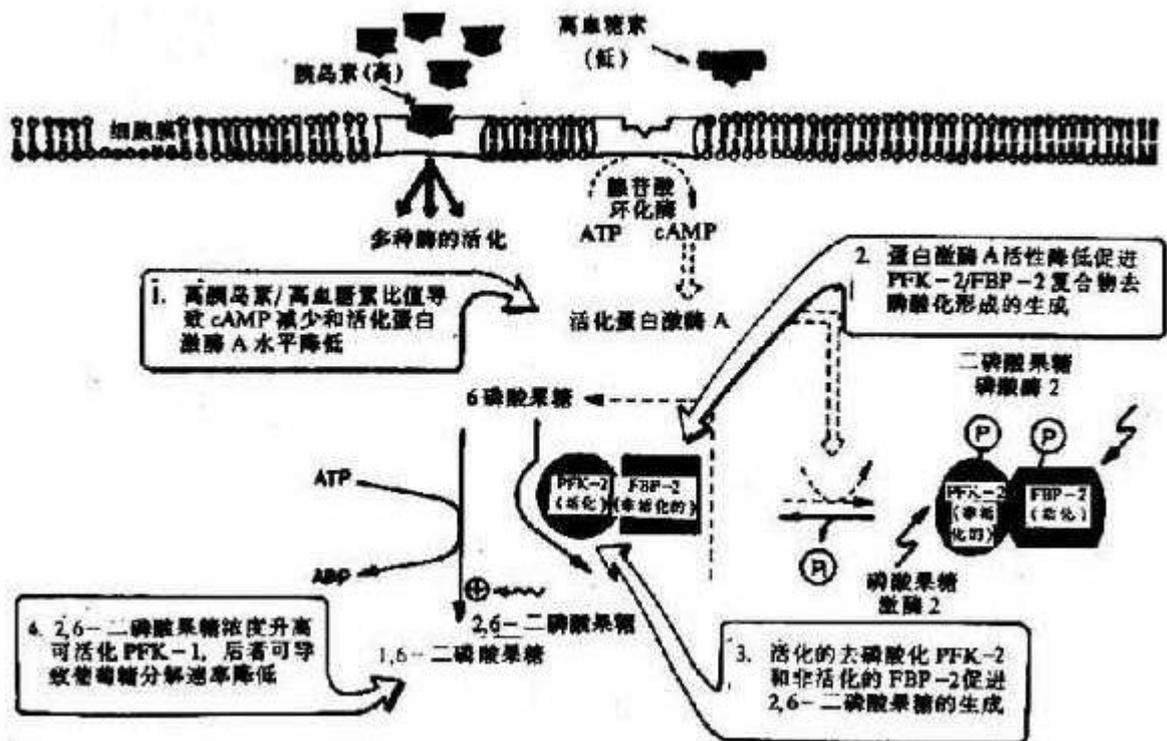
上述三個限速酶中，起決定作用的是催化效率最低的酶 PFK-1。其

分子是一個四聚體形式，不僅具有對反應底物 6-磷酸果糖和 ATP 的結合部位，而且尚有幾個與別位啟動劑和抑制劑結合的部位，6-磷酸果糖、1,6 二磷酸果糖、ADP 和 AMP 是其啟動劑，而 ATP、檸檬酸等是其抑制劑，ATP 既可作為反應底物又可作為抑制劑，其原因在於：此？一個是與作為底物的 ATP 結合位點，另一個是與作為抑制劑的 ATP 結合位點，兩個位點對 ATP 的親和力不同，與底物的位點親和力高，抑制劑作用的位點親和力低。對 ATP 有兩種結合位點，這樣，當細胞內 ATP 不足時，ATP 主要作為反應底物，保證？促反應進行，而當細胞內 ATP 增多時，ATP 作為抑制劑，降低了？對 6-磷酸果糖的親和力。

它在體內也是由 6-磷酸果糖磷酸化而成，但磷酸化是在 C2 位而不是 C4 位，參與的？也是另一個激？，磷酸果糖激？-2 (PFK-2)。

2,6 - 二磷酸果糖可被二磷酸果糖磷酸？-2 去磷酸而生成 6-磷酸果糖，失去其調節作用。2,6 - 二磷酸果糖的作用在於增強磷酸果糖激？-1 對 6-磷酸果糖的親和力和取消 ATP 的抑制作用 (圖 2-4.5)。

圖 2-4.5 胰島素濃度升高對肝細胞內 2, 6-二磷酸果糖濃度的影響



臨床上丙酮酸激酶？異常，可導致葡萄糖酵解障礙，紅細胞破壞出現溶血性貧血。

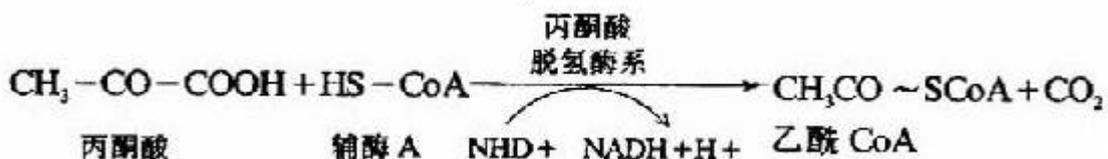
二、糖的有氧氧化

葡萄糖在有氧條件下，氧化分解生成二氧化碳和水的過程稱為糖的有氧氧化 (aerobic oxidation)。有氧氧化是糖分解代謝的主要方式，大多數組織中的葡萄糖均進行有氧氧化分解供給機體能量。

(一) 有氧氧化過程

糖的有氧氧化分兩個階段進行。第一階段是由葡萄糖生成的丙酮酸，在細胞液中進行。第二階段是上述過程中產生的 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 和丙酮酸在有氧狀態下，進入線粒體中，丙酮酸氧化脫羧生成乙酰 CoA 進入三羧酸迴圈，進而氧化生成 CO_2 和 H_2O ，同時 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 等可經呼吸鏈傳遞，伴隨氧化磷酸化過程生成 H_2O 和 ATP，下面主要將討論有氧氧化在線粒體中進行的第二階段代謝。

1. 丙酮酸的氧化脫羧



催化氧化脫羧的？是丙酮酸脫氫？系（pyruvate dehydrogenase system），此多？複合體括丙酮酸脫羧？，輔？是 TPP，二氫硫辛酸乙？轉移？，輔？是二氫硫辛酸和輔？A，還有二氫硫辛酸脫氫？，輔？是 FAD 及存在於線粒體基質液中的 NAD^+ ，多？複合體形成了緊密相連的連鎖反應機構，提高了催化效率。

從丙酮酸到乙酰 CoA 是糖有氧氧化中關鍵的不可逆反應，催化這個反應的丙酮酸脫氫？系受到很多因素的影響，反應中的產物，乙酰 CoA 和 $\text{NADH}^+ + \text{H}^+$ 可以分別抑制？系中的二氫硫辛酸乙？轉移？和二氫硫辛酸脫氫？的活性，丙酮酸脫羧？（pyruvate decarboxylase, PDC）活性受 ADP 和胰島素的啟動，受 ATP 的抑制。

丙酮酸脫氫反應的重要特徵是丙酮酸氧化釋放自由能貯存在乙
 ？ CoA 中的高能硫酯鍵中，並生成 $\text{NADH} + \text{H}^+$ (圖 2-4.6)。

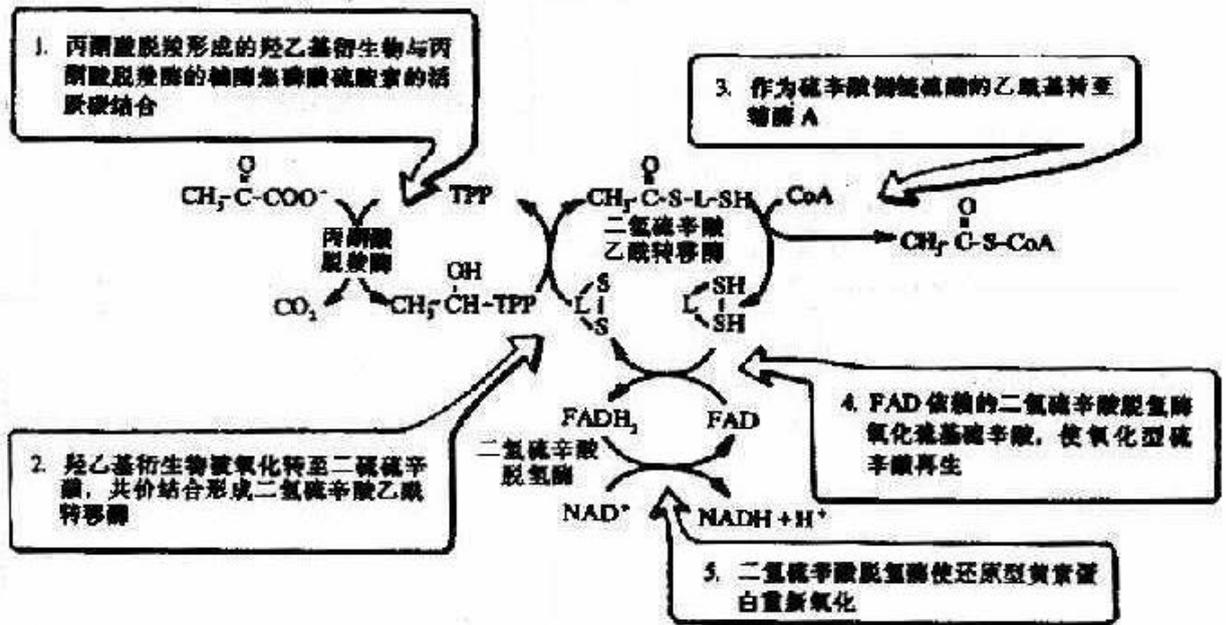
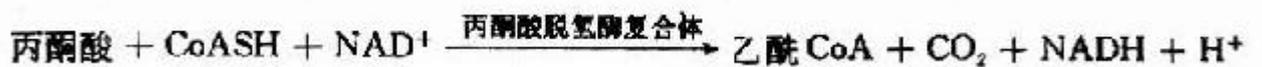


圖 2-4.6 丙酮酸脫氫？複合物的作用機制

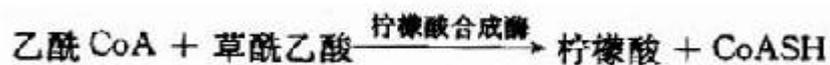


2. 三羧酸迴圈 (tricarboxylic acid cycle)

乙？ CoA 進入由一連串反應構成的循環體系，被氧化生成 H_2O 和 CO_2 。由於這個迴圈反應開始於乙？ CoA 與草？乙酸 (oxaloacetate) 縮合生成的含有三個羧基的檸檬酸，因此稱之為三羧酸迴圈或檸檬酸迴圈 (citric acid cycle)。其詳細過程如下：

(1) 乙? CoA 進入三羧酸迴圈

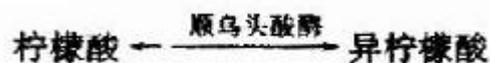
乙? CoA 具有硫酯鍵，乙? 基有足夠能量與草? 乙酸的羧基進行醛醇型縮合。首先從 CH_3CO 基上除去一個 H^+ ，生成的陰離子對草? 乙酸的羰基碳進行親核攻擊，生成檸檬? CoA 中間體，然後高能硫酯鍵水解放出遊離的檸檬酸，使反應不可逆地向右進行。該反應由檸檬酸合成? (citrate synthetase) 催化，是很強的放能反應。



由草? 乙酸和乙? CoA 合成檸檬酸是三羧酸迴圈的重要調節點，檸檬酸合成? 是一個變構?，ATP 是檸檬酸合成? 的變構抑制劑，此外， α -酮戊二酸、NADH 能變構抑制其活性，長鏈脂? CoA 也可抑制它的活性，AMP 可對抗 ATP 的抑制而起啟動作用。

(2) 異檸檬酸形成

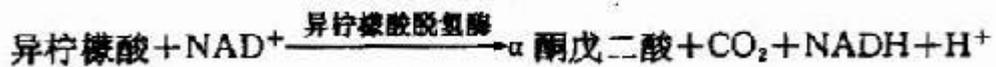
檸檬酸的叔醇基不易氧化，轉變成異檸檬酸而使叔醇變成仲醇，就易於氧化，此反應由順烏頭酸? 催化，為一可逆反應。



(3) 第一次氧化脫酸

在異檸檬酸脫氫? 作用下，異檸檬酸的仲醇氧化成羰基，生成草

？琥珀酸 (oxalosuccinate) 的中間產物，後者在同一？表面，快速脫羧生成 α -酮戊二酸 (α ketoglutarate)、NADH 和 CO_2 ，此反應為 β -氧化脫羧，此？需要 Mn_2^+ 作為啟動劑。

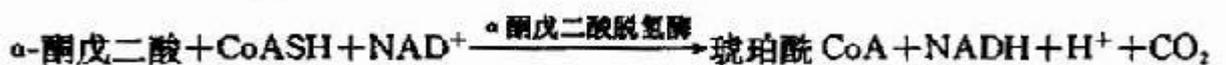


此反應是不可逆的，是三羧酸迴圈中的限速步驟，ADP 是異檸檬酸脫氫？的啟動劑，而 ATP，NADH 是此？的抑制劑。

(4) 第二次氧化脫羧

在 α -酮戊二酸脫氫？系作用下， α -酮戊二酸氧化脫羧生成琥珀？CoA、NADH + H^+ 和 CO_2 ，反應過程完全類似於丙酮酸脫氫？系催化的氧化脫羧，屬於 α 氧化脫羧，氧化產生的能量中一部分儲存於琥珀？CoA 的高能硫酯鍵中。

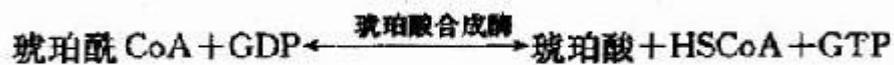
α -酮戊二酸脫氫？系也由三個？（ α -酮戊二酸脫羧？、硫辛酸琥珀？基轉移？、二氫硫辛酸脫氫？）和五個輔？（TPP、硫辛酸、HSCoA、 NAD^+ 、FAD）組成。



此反應也是不可逆的。 α -酮戊二酸脫氫？複合體受 ATP、GTP、NADPH 和琥珀？CoA 抑制，但其不受磷酸化/去磷酸化的調控。

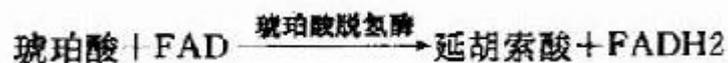
(5) 底物磷酸化生成 ATP

在琥珀酸硫激酶 (succinate thiokinase) 的作用下，琥珀酸 CoA 的硫酯鍵水解，釋放的自由能用於合成 GTP，在細菌和高等生物可直接生成 ATP，在哺乳動物中，先生成 GTP，再生成 ATP，此時，琥珀酸 CoA 生成琥珀酸和輔酶 A。



(6) 琥珀酸脫氫

琥珀酸脫氫酶 (succinate dehydrogenase) 催化琥珀酸氧化成為延胡索酸。該酶結合在線粒體內膜上，而其他三羧酸迴圈的酶則都是存在線粒體基質中的，這酶含有鐵硫中心和共價結合的 FAD，來自琥珀酸的電子通過 FAD 和鐵硫中心，然後進入電子傳遞鏈到 O₂，丙二酸是琥珀酸的類似物，是琥珀酸脫氫酶強有力的競爭性抑制物，所以可以阻斷三羧酸迴圈。



(7) 草酰乙酸再生

在蘋果酸脫氫酶 (malic dehydrogenase) 作用下，蘋果酸仲醇基脫氫氧化成羰基，生成草酰乙酸 (oxalocetate)，NAD⁺ 是脫氫酶的輔酶，

接受氢成为 $\text{NADH} + \text{H}^+$ (圖 2-4.7)。

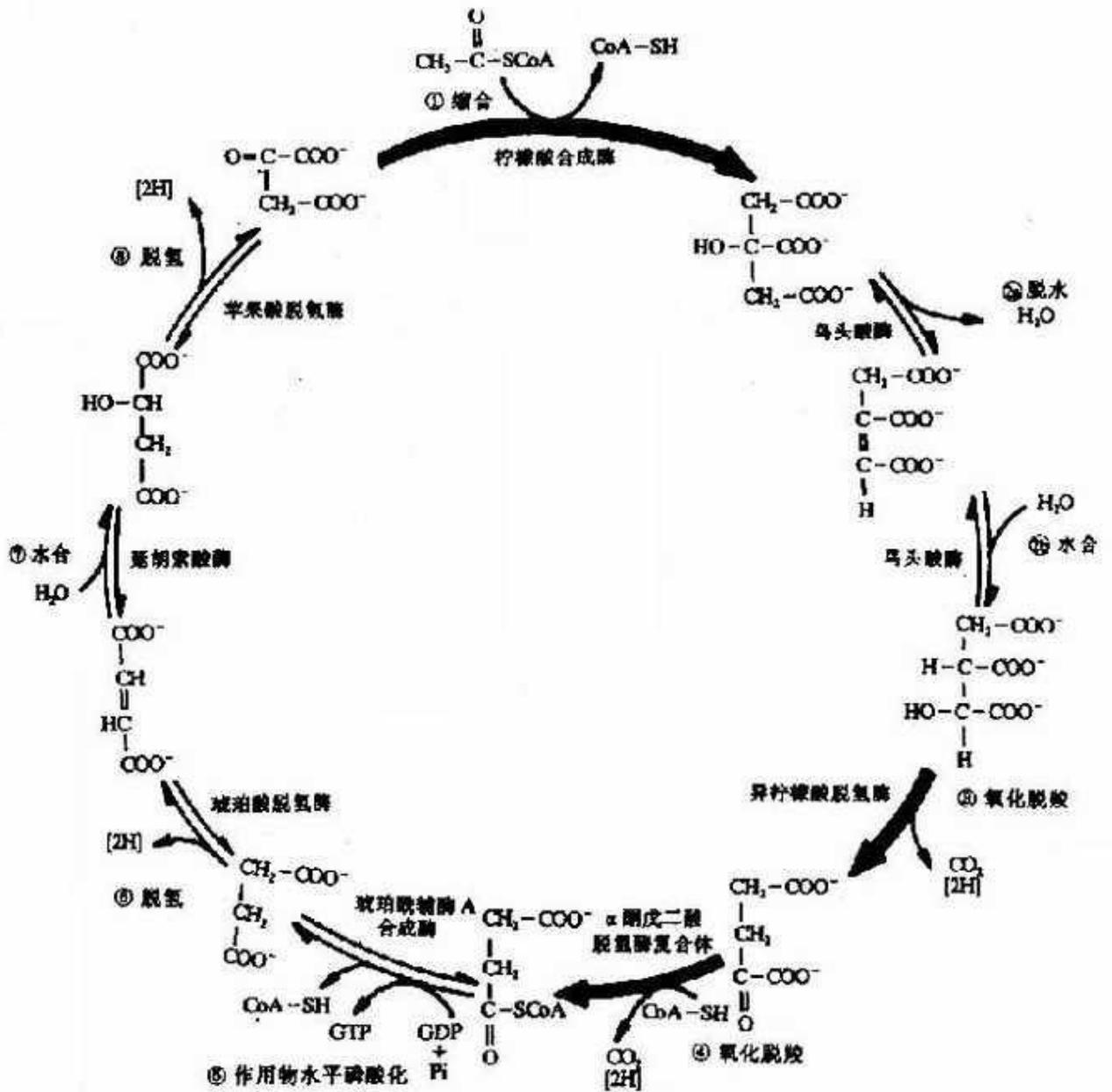
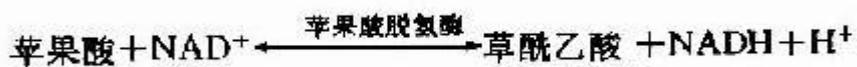
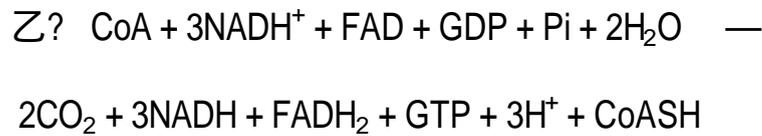


圖 2-4.7 三羧酸迴圈



三羧酸迴圈總結：



? CO_2 的生成，迴圈中有兩次脫羧基反應（反應 3 和反應 4）兩次都同時有脫氫作用，但作用的機理不同，由異檸檬酸脫氫? 所催化的 β 氧化脫羧，輔? 是 NAD^+ ，它們先使底物脫氫生成草? 琥珀酸，然後在 Mn^{2+} 或 Mg^{2+} 的協同下，脫去羧基，生成 α -酮戊二酸。

α -酮戊二酸脫氫? 系所催化的 α 氧化脫羧反應和前述丙酮酸脫氫? 系所催經的反應基本相同。

應當指出，通過脫羧作用生成 CO_2 ，是機體內產生 CO_2 的普遍規律，由此可見，機體 CO_2 的生成與體外燃燒生成 CO_2 的過程截然不同。

? 三羧酸迴圈的四次脫氫，其中三對氫原子以 NAD^+ 為受氫體，一對以 FAD 為受氫體，分別還原生成 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 和 FADH_2 。它們又經線粒體內遞氫體系傳遞，最終與氧結合生成水，在此過程中釋放出來的能量使 ADP 和 Pi 結合生成 ATP ，凡 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 參與的遞氫體系，每 2H 氧化成一分子 H_2O ，生成 3 分子 ATP ，而 FADH_2 參與的遞氫體系則生成 2 分子 ATP ，再加上三羧酸迴圈中有一次底物磷酸化產生一分子 ATP ，那麼，一分子 $\text{CH}_2\text{CO} \quad \text{SCoA}$ 參與三羧酸迴圈，直至迴圈終末共生成 12 分子 ATP 。

？ 乙？ CoA 中乙？ 基的碳原子，乙？ CoA 進入迴圈，與四碳受體分子草？ 乙酸縮合，生成六碳的檸檬酸，在三羧酸迴圈中有二次脫羧生成 2 分子 CO₂，與進入迴圈的二碳乙？ 基的碳原子數相等，但是，以 CO₂ 方式失去的碳並非來自乙？ 基的兩個碳原子，而是來自草？ 乙酸。

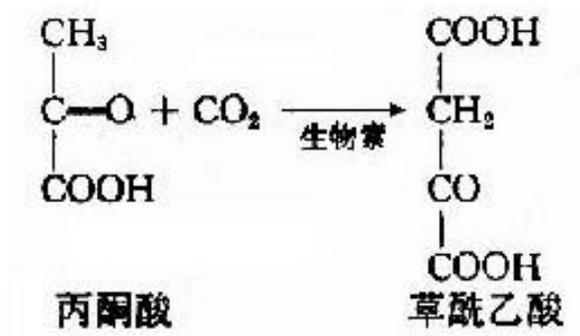
？ 三羧酸迴圈的中間產物，從理論上講，可以迴圈不消耗，但是由於迴圈中的某些組成成分還可參與合成其他物質，而其他物質也可不斷通過多種途徑而生成中間產物，所以說三羧酸迴圈組成成分處於不斷更新之中。

例如： 草楚？ 乙酸 ——？ 天門冬氨酸

a - 酮戊二酸 ——？ 谷氨酸

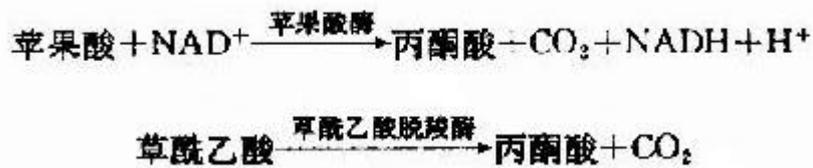
草？ 乙酸 ——？ 丙酮酸 ——？ 丙氨酸

其中丙酮酸羧化？ 催化的生成草？ 乙酸的反應最為重要。



因為草酰乙酸的含量多少，直接影響迴圈的速度，因此不斷補充草酰乙酸是使三羧酸迴圈得以順利進行的關鍵。

三羧酸迴圈中生成的蘋果酸和草酰乙酸也可以脫羧生成丙酮酸，再參與合成許多其他物質或進一步氧化（圖 2-4.9）。



(二) 糖有氧氧化的生理意義

1. 三羧酸迴圈是機體獲取能量的主要方式。1 個分子葡萄糖經無氧酵解僅淨生成 2 個分子 ATP，而有氧氧化可淨生成 38 個 ATP（如表），其中三羧酸迴圈生成 24 個 ATP，在一般生理條件下，許多組織細胞皆從糖的有氧氧化獲得能量。糖的有氧氧化不但釋能效率高，而且逐步釋能，並逐步儲存于 ATP 分子中，因此能的利用率也很高。

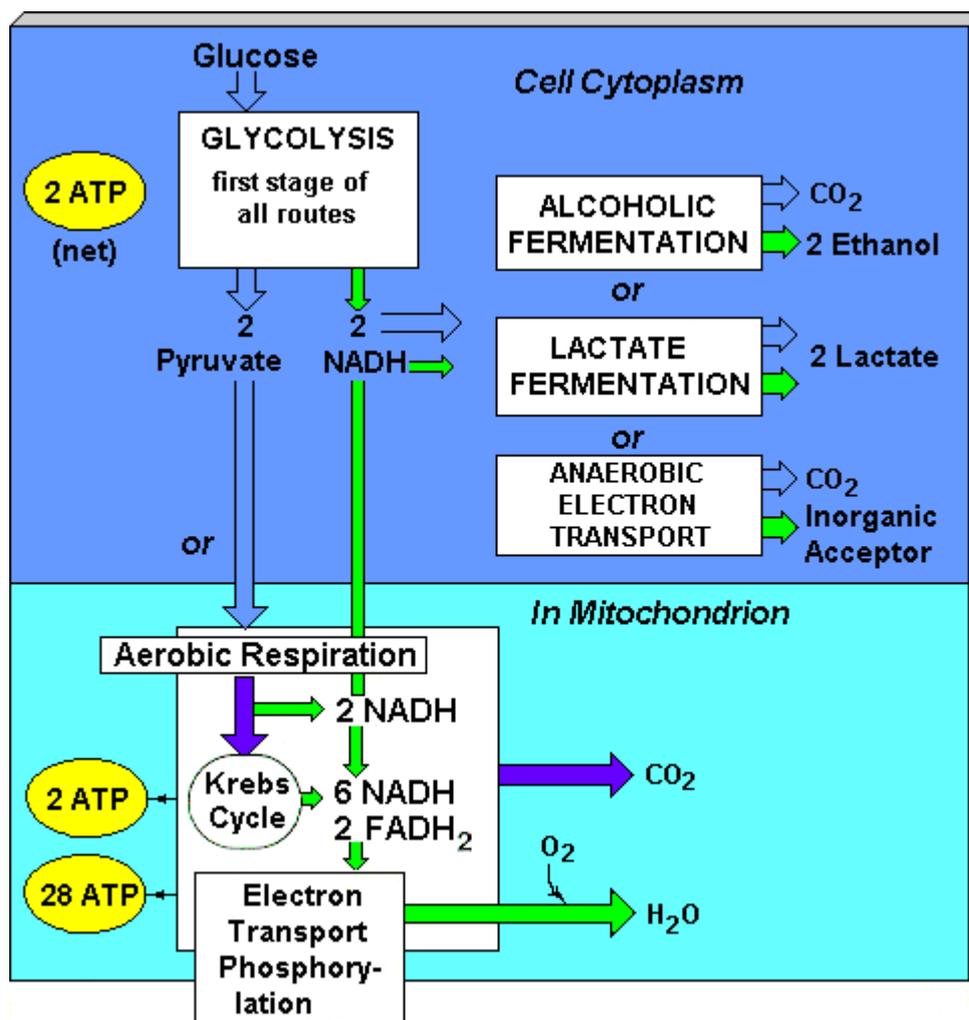


Fig 2-4.8 : 細胞能量代謝圖 (Detailed Diagram of Cellular Energy Metabolism)

2. 三羧酸迴圈是糖，脂肪和蛋白質三種主要有機物在體內徹底氧化的共同代謝途徑，三羧酸迴圈的起始物乙？輔？A，不但是糖氧化分解產物，它也可來自脂肪的甘油、脂肪酸和來自蛋白質的某些氨基酸代謝，因此三羧酸迴圈實際上是三種主要有機物在體內氧化供能的共同通路，估計人體內 2/3 的有機物是通過三羧酸迴圈而被分解的。

3. 三羧酸迴圈是體內三種主要有機物互變的聯結機構,因糖和甘油在體內代謝可生成 α -酮戊二酸及草酰乙酸等三羧酸迴圈的中間產物,這些中間產物可以轉變成為某些氨基酸;而有些氨基酸又可通過不同途徑變成 α -酮戊二酸和草酰乙酸,再經糖異生的途徑生成糖或轉變成甘油,因此三羧酸迴圈不僅是三種主要的有機物分解代謝的最終共同途徑,而且也是它們互變的聯絡機構。

(三) 糖有氧氧化的調節

如上所述糖有氧氧化分為兩個階段,第一階段糖酵解途徑的調節在糖酵解部分已探討過,下面主要討論第二階段丙酮酸氧化脫羧生成乙酰CoA 並進入三羧酸迴圈的一系列反應的調節。丙酮酸脫氫酶複合體、檸檬酸合成酶、異檸檬酸脫氫酶和 α -酮戊二酸脫氫酶複合體是這一過程的限速酶。

丙酮酸脫氫酶複合體受別位元調控也受化學修飾調控,該複合體受它的催化產物 ATP、乙酰CoA 和 NADH 有力的抑制,這種別位抑制可被長鏈脂肪酸所增強,當進入三羧酸迴圈的乙酰CoA 減少,而 AMP、輔酶A 和 NAD⁺堆積,複合體就被別位啟動,除上述別位調節,在脊椎動物還有第二層次的調節,即酶的化學修飾,PDH 含有兩個亞基,其中一個亞基上特定的一個絲氨酸殘基經磷酸化後,酶的活性就受抑制,脫磷酸化活性就恢復,磷酸化-脫磷酸化作用是由特異的磷酸激酶和磷酸

蛋白磷酸？分別催化的，它們實際上也是丙酮酸？複合體的組成，即前已述及的調節蛋白，激？受 ATP 別位啟動，當 ATP 高時，PDH 就磷酸化而被啟動，當 ATP 濃度下降，激？活性也降低，而磷酸？除去 PDH 上磷酸，PDH 又被啟動了。

對三羧酸迴圈中檸檬酸合成？、異檸檬酸脫氫？和 α -酮戊二酸脫氫？的調節，主要通過產物的反饋抑制來實現的，而三羧酸迴圈是機體產能的主要方式。因此 ATP/ADP 與 NADH/NAD⁺兩者的比值是其主要調節物。ATP/ADP 比值升高，抑制檸檬酸合成？和異檸檬？脫氫？活性，反之 ATP/ADP 比值下降可啟動上述兩個？。NADH/NAD⁺比值升高抑制檸檬酸合成？和 α -酮戊二酸脫氫？活性，除上述 ATP/ADP 與 NADH/NAD⁺之外其他一些代謝產物對？的活性也有影響，如檸檬酸抑制檸檬酸合成？活性，而琥珀？CoA 抑制 α -酮戊二酸脫氫？活性。總之，組織中代謝產物決定迴圈反應的速度，以便調節機體 ATP 和 NADH 濃度，保證機體能量供給。(圖 2-4.10)

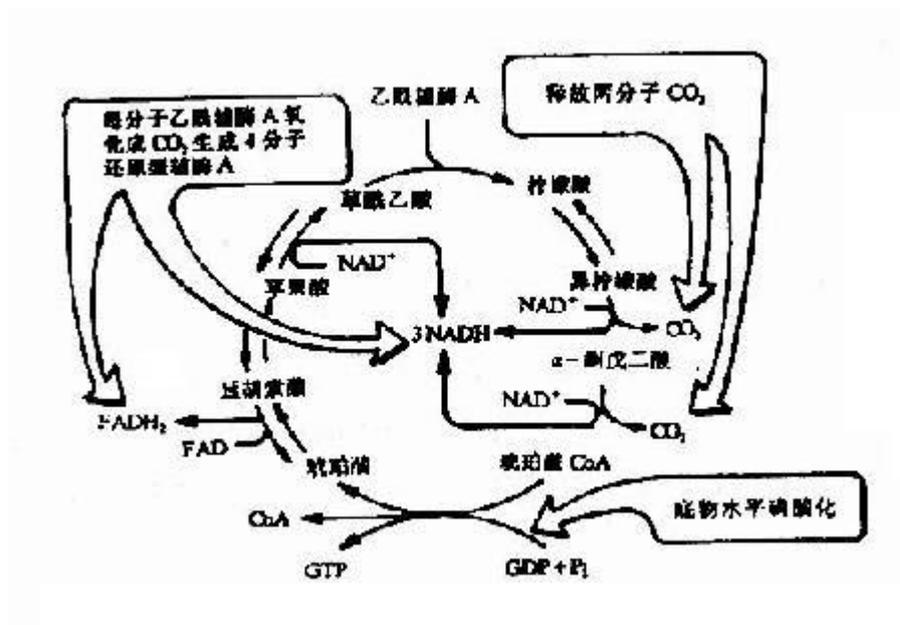


圖 2-4.9 三羧酸迴圈中還原型輔酶和 CO₂ 的生成

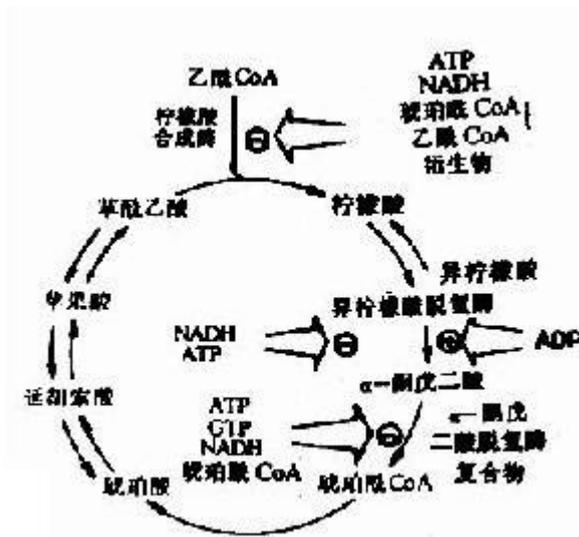


圖 2-4.10 三羧酸迴圈的抑制劑和啟動劑

第五節針灸與現代生物醫學的結合

一、穴位是體表生物電場和奇點

經絡系統按照世界衛生組織的標準針灸命名法，很多穴位是體表的高導電點，是由 400 多個穴位及 20 條經絡組成的。反之亦然。這一發現得到了進一步的發展和印証：已發現經絡穴位有高密度的縫隙連接 (gap junctions)。在穴位及經絡中的縫隙連接便於細胞間離子交流及增加穴位與經絡的導電性。上皮細胞 (epithelial cell) 通常維持內正外負的電勢壓，這種電勢壓通常在 30 - 100mV 之間。因此，具有局部高導電性的穴位將有局部高電流密度 (current density)。在電流流動中，穴位通常是電流流向突變的奇點。一個奇點通常有非連續性的特點，它是一種狀態到另一種狀態的突然變遷點。即使對奇點進行微弱擾動亦對機體具有重要意義。正如麥克斯韋 (James Maxwell) 所指出⁸：每一種存在都有奇點，對於奇點，常人以為微不足道的變化也會產生極重要的結果。根據 SQUID，即超導量子干擾儀 (super conducting quantum interference device) 探測頭皮電磁場的分布結果，樓宇偉等指出百會穴是一個主要的磁力匯聚點的奇點，磁力線由此入體內。督脈 (govenor vessel) 既是頭部的磁流匯合通道，也是一個把體表磁場分成兩個不同流向區域的分界線 (demarcation line)。督脈的磁場分布與經脈循行相符合，從形態上講督脈也是體表對稱軸，但與頭皮任何主要的神經、淋巴管、血管不相同。現有一種觀點認為經絡與形態發生的電場有關。

二、生物電場在生長調控及形態發生中的重要性

各種細胞均對生理強度的電場敏感。節體纖維原細胞 (somite fibroblasts) 在電壓梯度為 7mV/mm 時將轉移成負極 (negative pole)。在細胞遷移中，非對稱性的鈣離子流是造成電極改變的關鍵，但這種鈣離子流可被某些鈣離子通道阻斷劑及離子載體 (ionophores) 所阻斷甚至使其反向流動⁹。在多數情況下，在生理強度電場中，正極促進細胞生長，負極抑制細胞生長。外加電場將導致小鼠中胚 (blastomeke) 的極化和低等動物形態發生的頭尾極化轉變以及背腹的極性的轉變。

三、具有高導電性之小群細胞組織中心

在生長發育過程中，組織器官的形成常受到小群細胞的控制，這小群細胞叫做組織中心。組織中心是體表的高導電點：一個經典的組織是兩棲動物的胚孔 (amphibian blasto-pore)，它具有高導電性及高電流密度。相同的現象在高等脊椎動物中也被觀察到。這被在組織中心已發現有高密度的縫隙連接的觀點所支持。在宏觀上組織中心是形態梯度場 (morphogen gradient) 及電磁場中的奇點。組織中心的電場破壞將導致畸形 (malformation)。與信號有關的組織中心的電活動改變將早於形態改變。例如，在兩棲動物中，將來發育成肢體的肢芽 (limb bud) 這個組織中心的電流將在該處早於細胞分裂生長時的前幾天就可以檢測到。

四、穴位起源於組織中心

生物發育包括奇點組織中心的分枝 (bifurcation)。有些奇點是通過作為生物電流通道及把機體分成不同電流區域的分界線 (經絡) 相連起來。督脈和任脈是體表的對稱軸。任督二脈在中醫學中被認為是諸脈所

聚。穴位以及組織體中心兩者都具有高導電性、高電流密度以及高密度的縫隙連接，且都能被非特異性刺激所激發。穴位來源於組織中心，而經絡是形態分界線。穴位及組織中心的分布與形態密切相關。

在個體發育中，關於生長調控系統的組織中心的發展要早於神經系統、循環系統及免疫系統。當個體發育重演系統發育時，作為調控生長的細胞間的信號轉導形態的經絡起源要早於其它系統。經絡的遺傳信息也許是一個其它系統發生進化的模板。因此，經絡與神經等系統有交叉和聯系，但它決不僅僅是神經、循環或免疫的一部分。很多神經、循環、免疫過程的調節是通過諸如肥大 (hypertrophy)、增生 (hyperplasia)、萎縮 (atrophy)、細胞死亡 (apoptosis) 等生長調控機制及其信號轉導途徑來實現的。很多非興奮細胞能表現電化學振動 (oscillation)、耦合 (coupling)、長距離的細胞間交流，並且可以參與經絡的信號轉導。

第六節、研究針灸的原理與應用

- (1)防禦外邪及免疫調整作用：針灸不只可治療慢性疾病，且對許多急性傳染病，炎症性的疾病都有不錯的療效。針灸對人體特異性免疫功能或非特異性免疫功能均有促進作用，抑制白血球過多的游出和浸潤，改善局部的血液及淋巴循環，有助於肉芽組織的形成，所以可以使病灶的癒合加速。
- (2) 針灸的作用主要是雙向性調節、免疫調整、防禦外邪、對抗疾病及止痛方面。雙向調節作用。

(3) 對抗疾病作用：針灸可以提高生物體的防衛能力，增強體質，從而提高抗病能力可以有強壯保健及預防疾病的作用。

(4) 止痛作用：研究指出針刺的止痛作用是來自腧穴部位與來自疼痛區的傳入神經衝動在中樞各級水平相互作用的結果；一些研究指出：如針刺足三里，三陰交等穴可使腦內血清素含量增加，認為這是實現針刺止痛必須的；內源性鴉片樣物質與鴉片受體，在針刺止痛中也很重要，如針刺足三里、三陰交等穴還可促使腦內嗎啡樣物質釋放加強止痛作用”；腦內乙醯膽鹼也會明顯增多，此也是加強針刺止痛效應的重要物質；還有 P 物質（substance P）、組織胺（histamine）等也都與針刺止痛效應有著密切的關係。總之針刺止痛與神經、神經傳導物質及其細胞代謝物質有關。針灸可引起痛覺中樞傳導物質的變化，及腦內物質代謝的改變，所以有良好的止痛作用。

第七節、針灸與全自動血液檢體收集儀應用：

1. 全自動血液檢體收集儀微透析技術的基本原理：

微透析技術是以透析原理作為基礎在活體組織中取樣技術，是在流出的透析液中待測化合物的濃度低於它在探針膜周圍樣品基質中濃度下，灌注埋在組織中微透析探針，組織中待測化合物沿濃度梯度逆向擴散進入透析液，被連續不斷地帶出，從而達到從活體組織中取樣的目的，通過測定流出液即透析液中待測物的濃度來研究組織中待測物，這是一種動態連續的取樣方法。

2. 微透析系統的基本組成：

微透析系統一般由微透析探針、連接管、收集器、灌流液和微量注射泵組成。

3. 透析技術的特點、優點：

微透析技術是一種在體取樣技術，其最大優點是可在基本不干擾體內正常生命過程的情況下進行在體(in vivo)，即時(real time)和線上(on line)取樣。

4. 微透析樣品的分析方法

通常微透析液因透析膜的篩分作用而不含生物大分子，不需樣品前處理直接進入檢測系統，然而仍然是含有多種小分子物質的混合物。由於成分複雜，樣品量少(一般為 μl 級)且濃度很低(10^{-6} - $10^{-12} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 以下)，給建立分析方法提出了極大的挑戰，要求使用的分析方法具有靈敏度高、樣品量需求少、分析速度快的特點。最好利用線上分析對微量樣品進行適時操作以減少實驗誤差。

5. 全自動血液檢體收集儀微透析技術在藥動學中的應用

微透析技術已廣泛應用於人體和多種實驗動物，如猴、鼠、貓、羊和兔等，取樣部位幾乎遍及體內各種組織，如腦、心、肝、肺、腎、皮膚、血液和肌肉等。最早也是最多應用於神經化學方面的研究，有關這方面的報導也最多。Bouw MR¹⁰⁻¹²等研究嗎啡對血腦屏障轉移的藥效模型。這一結果為腺甘作為一種內源性的抗驚厥物質能自發的抑制癲癇發作的假說提供了直接的證據。腦微透析技術特別適合於研究抗癌藥物向腦腫瘤部位的分佈及其在腫瘤部位的藥動學，也是研究藥物在血腦屏障的穿透性，抗生素和中樞性止痛藥等在 CNS 分佈的有用工具。

新型探針的不斷出現，微透析取樣技術也用於血、肝及膽汁、骨骼肌、腎臟中藥物代謝研究。Scott¹³⁻¹⁴等用微透析取樣技術結合 HPLC 分析，精確測定麻醉大鼠血及肝中葡萄糖醛酸化、硫酸化代謝物，得到原藥及其代謝物的時間—濃度曲線。Kurata¹⁵⁻¹⁷研製了一種新型的用於肝及血

中的微透析探針，研究了 3, 5, 5-三甲基-2, 4-二氧噁唑烷在清醒、自由活動的大鼠腦、血、肝中的動態變化情況，採樣時間持續 24 小時。

Macha,S¹⁸ 等用新型雙探針微透析技術研究兔眼藥動學，用同心探針值入玻璃體，同時線型探針橫過角膜植入前房室，用眼壓計測定眼內壓，結果顯示植入探針 2 小時內眼內壓恢復正常，用此法可得到完整的藥物眼部藥動學圖形。而且，由於物質跨膜擴散是雙向性的，除了可用於監測體內環境的生化改變外，微透析技術還可作為一種監測或給藥途徑。在以微透析應用於電針灸俞穴最早見於 Zhu, C. B. 1997 發表 Alteration of monoamine contents in microdialysate following droperidol enhanced electroacupuncture.¹⁹ 只求證電針會使 5-hydroxytryptamine (5-HT)及 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) and its metabolite 增加而已。Zhao and Cheng²⁰ 提出應用 microdialysis 研究 electroacupuncture 在大白鼠中間大腦動脈(MCA) 鎖柱導致大腦梗塞局部缺血在細胞外水平上,其神經傳送體--氨基酸(谷氨酸 glutamate, aspartate, 和牛磺酸 taurine) 的作用。而有關電針之針刺與神經 神經傳導物質及其細胞代謝物質有關之研究文獻則闕如。^{21 22}

第三章 材料與方法

第一節 動物模型 (Animal Model)

實驗動物由台中榮總醫學研究部提供實驗動物寄養於動物中心，實驗室

環境條件設定為室溫 ($23 \pm$), 日夜控制各 12 小時, 白天於 8:00AM 開始之前禁食十二小時以上。大白鼠 Sprague Dawley Rat (年齡約 10 週, 體重 280-440 公克), 隨機分為對照組及實驗組。實驗組依照文獻記載的方式用 2Hz 電針針刺兩側足三里穴 Zusanli (ST 36 points), 而對照組則以相同的方式處理唯不給予用 2Hz 電針針刺兩側足三里穴 Zusanli (ST 36 points), 實驗動物用 Urethane (200 mg/kg i.p) 麻醉後, 大白鼠體溫透過回饋控制系統維持溫度在 37 , 並繼注射 Urethane (20 mg/kg/hr i.v) 維持麻醉狀態, 待其完全麻醉狀態後固定於手術木板上, 然後用手術刀片將右側或左側股動靜脈區毛髮刮除乾淨並消毒之後即切開皮膚, 使動脈或靜脈連接至全自動血液檢體收集儀自動微量血液檢測儀系統 (Auto Micro-Blood Sampling System) 及動脈監視器 (polygraph arterial monitor).

第二節 穴位之選取 (Meridian Selection)

兩側足三里穴 Zusanli (ST 36) points (1) 選取取自 Dr. Zeng Z, Li Y. 所發表之方法, 足三里 Zusanli 則位於小腿脛前肌 (anterior-tibia muscle) 近膝側的位置. 針具採用 0.5 寸 32 號針 (千輝公司產品), 垂直刺入結締組織肌肉層約 2-5 mm, 並接上電針機 (Han's Intrusment Taiwan), 而在小腿脛前肌 (anterior-tibia muscle) 近膝側位置的右側足三里 Zusanli (ST 36) 接正極, 左側足三里 Zusanli (ST 36) 接負極後, 各別施以頻率 2 Hz, /10mA (1 ms) 閾值的電刺激, 電針刺激 30 分鐘後, 停止電針刺

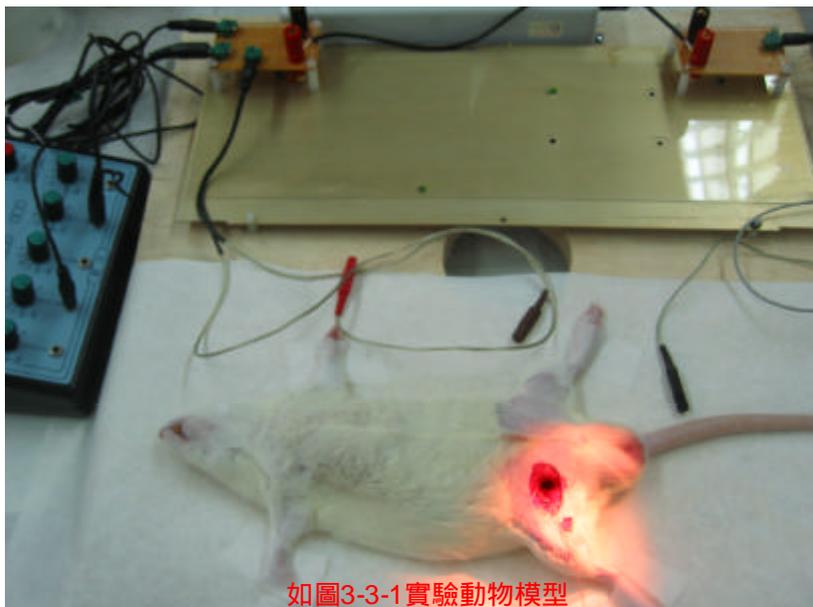
激 1.5 小時後，再唯給予用 2Hz 電針針刺兩側足三里穴 Zusanli (ST 36 points) 電針刺激 30 分鐘後，再停止電針刺激 2 小時。

如圖 3-2.1 針具採用 0.5 寸 32 號針 (千輝公司產品)



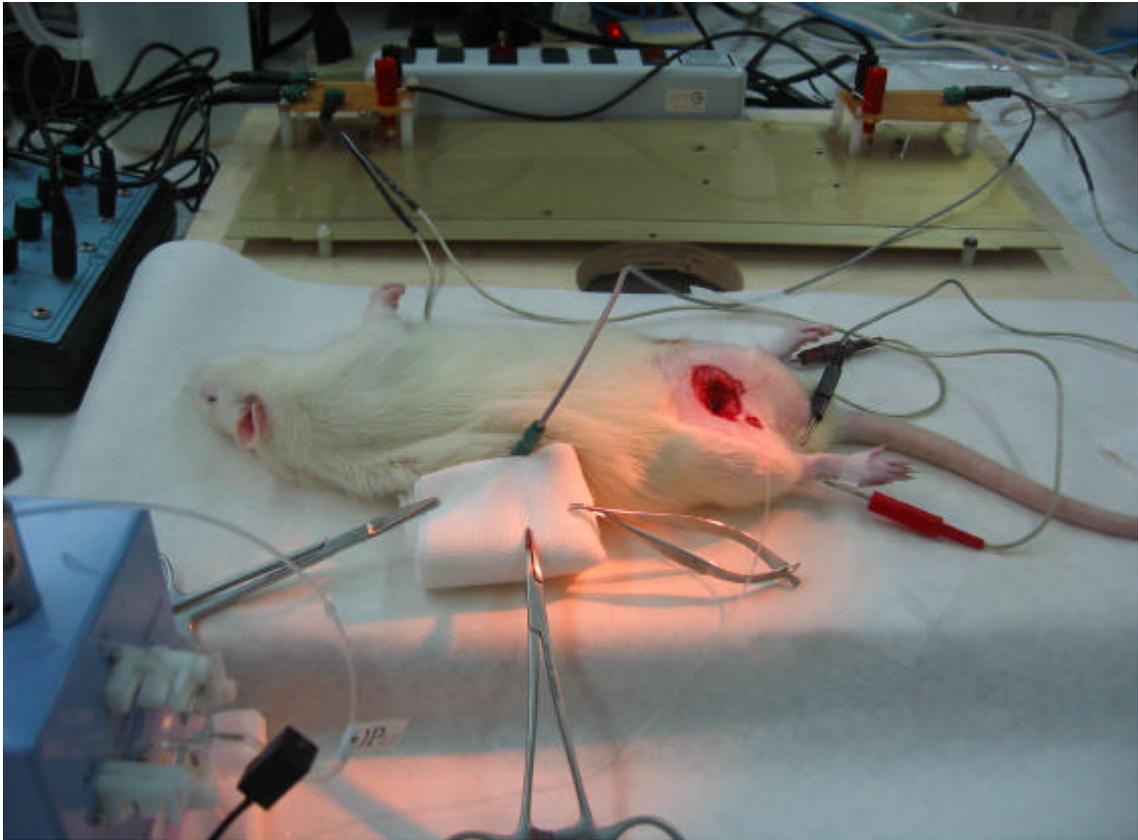
如圖3-2.1針具採用0.5寸32號針 (千輝公司產品)

第三節 實驗模型製作



如圖3-3-1實驗動物模型

如圖 3-3.1



如圖 3-3.2 電生理刺激器



如圖 3-3.3 微透析自動微量血液檢測儀系統 (Auto Mico-Blood Sampling System)



圖 3-4.1 微透析技術自體內移出化學物質而不用抽取體液且可導入化學化質以觀察反應

第四節 實驗室之檢驗(Laboratory Examination)

1. 血糖(blood sugar), 丙酮酸(Pyruvate), 乳酸(lactate) 之檢測: 使用全自動血液檢體收集儀自體內移出化學物質而不用抽取體液且可導入化學化質以觀察反應。由全自動血液檢體收集儀取得的樣品不僅乾淨且可以立即使用各種不同分析技術加以分析, 因此全自動血液檢體收集儀對於生物醫學和臨床研究上是非常有潛力的一種生物分析採樣技術, 本研究應用全自動血液檢體收集儀技術在電針刺激大白鼠俞穴釋出調控神經化學物質之分析提供新的研究方法(methodology)



如圖 3-4.2 實驗室之檢驗

第五節 計算與統計分析 (Calculation and Statistical Analysis)

實驗所收集之樣本測量值，使用 SPSS/WIN 套裝軟體進行資料之建檔與統計分析。描述性統計以次數、平均值、標準差呈現資料分布狀況，使用統計檢定採無母數統計分析之 Friedman Test 及 Wilcoxon Signed Ranks U Test 進行差異比較。

第四章 結 果

一、欲知以 2 Hz 電針大白鼠兩側足三里穴 Zusanli (ST 36 points) 對血糖 (blood sugar)、丙酮酸 (Pyruvate)、乳酸 (lactate) 之影響，詳述如下：

自插針 1hr 後，以 2Hz 電擊足三里 30 min 之後休息 1.5 hr，此段實驗過程計有七隻大白鼠，期間觀察大白鼠之 Glucose、Lacate 及 L/G 之變化情形，結果如表 4-1 得知：Glucose、Lacate 於插針 (Baseline) 後雖有些微上升但未呈顯著意義 (Friedman Test, $p>0.05$)，L/G 之 Ratio 值亦未有顯著的差異，再經刺激電擊足三里 30 分鐘，初測 Glucose、Lacate 雖有上升，L/G 值有下降，然均未呈統計顯著性差異，其後 Glucose、Lacate 均有下降，僅 Glucose 達顯著性差異 (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p<0.05$)，Lacate 與 L/G 值均無顯著差異，終止電擊後約 1hr，Glucose 則有顯著上升，而 Lacate 與 L/G 值的變化均未達顯著差異。(詳見表 4.1)

表 4.1 以 2 Hz 電針大白鼠兩側足三里穴 Zusanli (ST 36 points) 對血糖 (blood sugar)、丙酮酸 (Pyruvate)、乳酸 (lactate) 之影響差異比較

		Glucose		Lactate		L/G	
		Mean (SD)	P value	Mean (SD)	P value	Mean (SD)	P Value
	A ₁	1404.80 (469.24)	0.735	826.71 (379.91)	0.028*	0.59 (0.18)	0.043*
	A ₂	1383.00 (441.06)		600.07 (243.84)		0.43 (0.12)	
插針	B ₁	1197.97 (397.47)	0.815 ^(F)	796.03 (189.95)	0.510 ^(F)	0.72 (0.24)	0.086 ^(F)
	B ₂	1292.77 (269.43)		722.56 (206.84)		0.58 (0.19)	
	B ₃	1228.74 (377.17)		829.00 (373.83)		0.69 (0.23)	
	B ₄	1301.67 (363.47)		823.86 (321.84)		0.62 (0.13)	
電擊 (足三里)	E ₁	1646.96 (850.96)	0.043*	915.59 (312.13)	0.176	0.61 (0.21)	0.735
	E ₂	1326.41 (609.58)		758.24 (231.87)		0.61 (0.14)	
休息	R ₁	1630.34 (429.69)	0.763 ^(F)	859.03 (209.16)	0.107 ^(F)	0.57 (0.22)	0.274 ^(F)
	R ₂	1512.09 (487.41)		792.59 (112.01)		0.58 (0.21)	
	R ₃	1591.79 (541.71)		804.77 (97.28)		0.57 (0.25)	
	R ₄	1773.40 (680.90)		636.09 (238.17)		0.45 (0.29)	
	R ₅	1582.60 (555.19)		784.44 (157.64)		0.56 (0.25)	
	R ₆	1635.94 (521.00)		670.96 (298.05)		0.49 (0.33)	
Ai vs Bj		NS		(A ₂ vs B ₁) NS 0.091		(A ₁ vs B ₁) 0.018*	0.018*
						(A ₂ vs B ₂) 0.091	0.043*
						(A ₂ vs B _{3, B₄}) 0.043*	
Bi vs Ej		NS		NS		NS	
Ei vs Rj		(E ₂ vs R ₄) 0.018*	0.063	(E ₁ vs R _{4, R₆}) 0.091	NS	NS	
		(E ₂ vs R ₁) 0.063				(E _{1, E₂} vs R ₄) 0.063	

By Wilcoxon Signed Ranks Test, ^(F): Friedman Test

*: p<0.05

二、欲知以 2 Hz 與 80~100 Hz 電擊大白鼠兩側足三里穴 Zusanli (ST 36 points) 對血糖 (blood sugar)、丙酮酸 (Pyruvate)、乳酸 (lactate) 之影響如何？

自插針 1hr 後，以 2Hz 電擊足三里 30 min 之後休息 1.5 hr，再以 80~100Hz 電擊足三里 30min，本研究實驗僅 1 隻大白鼠完成此段實驗檢測。

如圖 4.1 所示：此隻實驗鼠於 2Hz 電擊足三里之後，休息 1hr 內其葡萄糖 (Glucose) 為一直上升的趨向，後半小時段為微緩的下降，再次以 80~100Hz 電擊足三里 30min，電擊中其葡萄糖 (Glucose) 值趨平穩並無太大的變化，然其值有高於以 2Hz 電擊時。

如圖 4.2 所示：此隻實驗鼠以 2Hz 電擊足三里，其乳酸 (lactate) 隨即上升，後又下降，停止電擊後之 1.5hr 其乳酸 (lactate) 值亦無變化，再經 80~100Hz 電擊足三里 30min，電擊初其乳酸 (lactate) 值有稍微的上升，其後雖有起伏然亦無明顯的變化。而兩次電擊時的乳酸 (lactate) 值亦無差別。

如上述，乳酸 (lactate) 值所有微微的起伏，然整體而言，其為平穩而無明顯的變化，故 L/G 值的變化情況是受葡萄糖 (Glucose) 值的影響，如圖 4.3 所示：因此隻實驗鼠於 2Hz 電擊足三里之後，休息 1hr 內其 L/G 值一直下降，後半小時緩和的上升，再次以 80~100Hz 電擊足三里 30min，電擊中其 L/G 值趨平穩並無太大的變化，然其值有低於以 2Hz 電擊時。

此結果與 Dr. Li H's. findings 所發表之實驗結果略同。

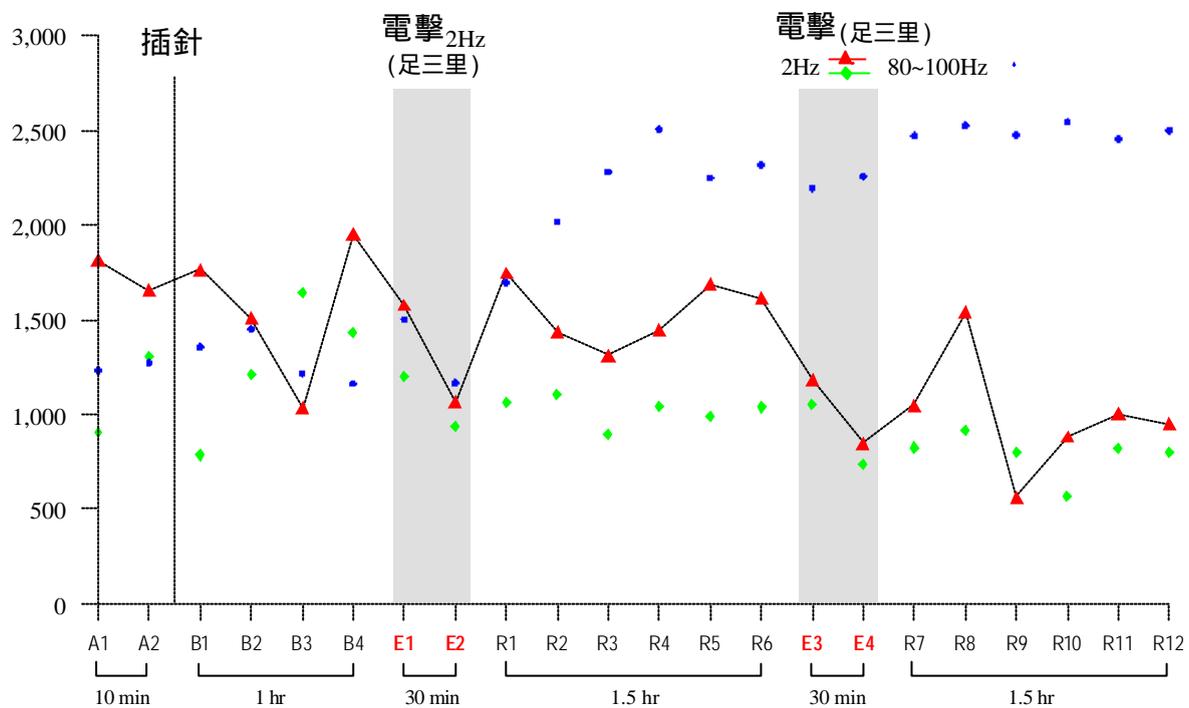


圖 4.1：電針大白鼠兩側足三里穴其葡萄糖 (Glucose) 變化情形

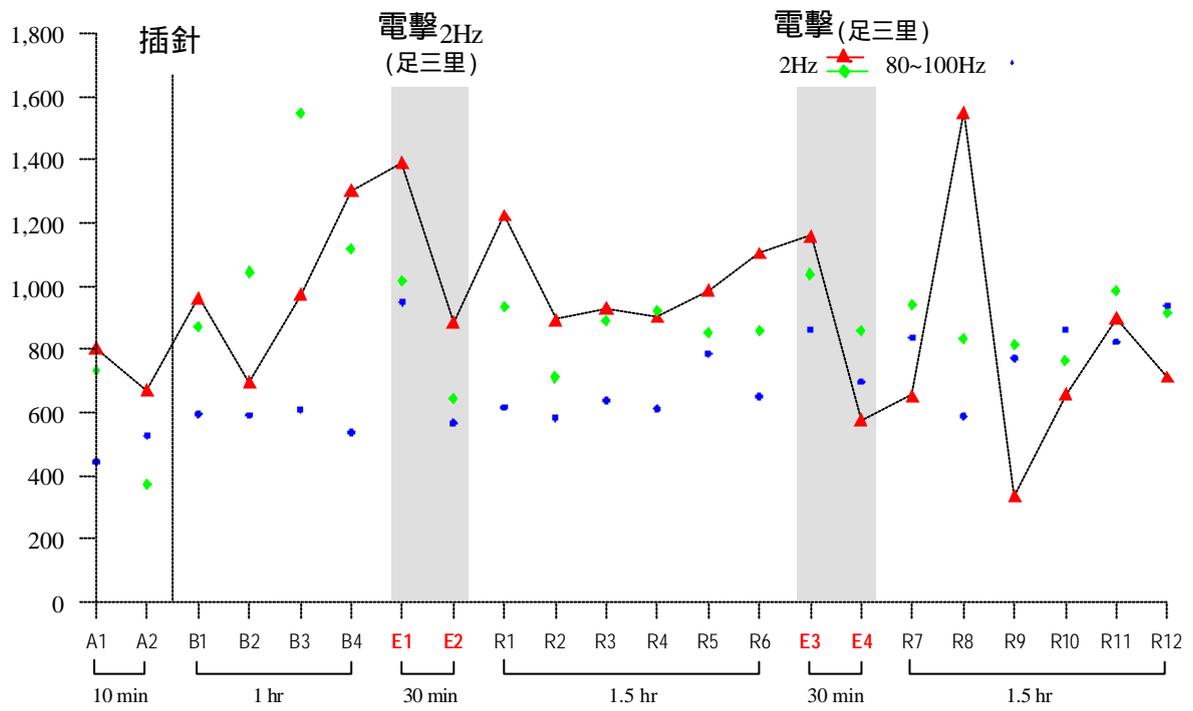


圖 4.2：電針大白鼠兩側足三里穴其乳酸 (lactate) 變化情形

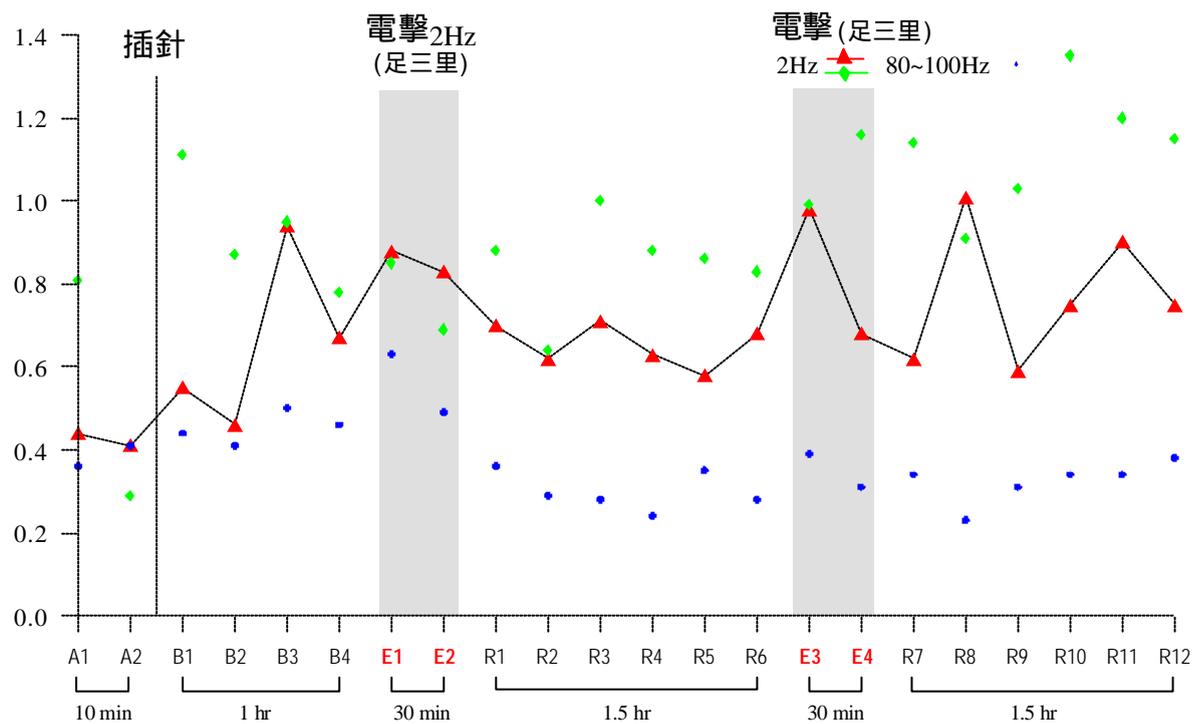


圖 4.3 : 電針大白鼠兩側足三里穴其 L/G 值的變化情形

三、欲知前後兩次以 2 Hz 電擊大白鼠兩側足三里穴 Zusanli (ST 36 points)對血糖(blood sugar)、丙酮酸鹽(Pyruvate)、乳酸(lactate)之影響如何？

自插針 1hr 後，以 2Hz 電擊足三里 30 min 之後休息 1.5 hr，再次以 2Hz 電擊足三里 30min，本研究實驗僅 2 隻大白鼠完成此段實驗檢測。

由圖 4.1，圖 4.2 及圖 4.3 所示：兩次 2Hz 電擊足三里時之葡萄糖 (Glucose)、乳酸 (lactate) 及 L/G 值並無明顯的差別，兩次電擊間歇 1.5hr，三項檢測值亦多起伏並無顯著的變化。

四、欲知以 2 Hz 電擊大白鼠兩側足三里穴 Zusanli (ST 36 points) 與非穴位 (Skin) 對血糖 (blood sugar)、丙酮酸鹽 (Pyruvate)、乳酸 (lactate) 之影響如何？

自插針 1hr 後，以 2Hz 電擊足三里 30 min 之後休息 1.5 hr，另以 2Hz 電擊非穴處 (Skin) 30min，本研究此段實驗計有 4 隻大白鼠，然僅 3 隻大白鼠完成實驗檢測。

如圖 4.4 所示：實驗鼠初以電擊足三里之後直至非穴位電擊，其中 2 隻實驗鼠的葡萄糖 (Glucose) 是略為往下降的趨向，另 1 隻則起起落落並無明顯的變化。

如圖 4.5 所示：僅 1 隻實驗鼠初以電擊足三里之後直至非穴位電擊，其乳酸 (Lactate) 是為往下降的趨向，另 2 隻於電擊穴位及非穴時其乳酸值則無明顯的差異變化。

如圖 4.6 所示：對實驗鼠電擊穴位足三里與非穴位，其 L/G 值無明顯的差異變化。

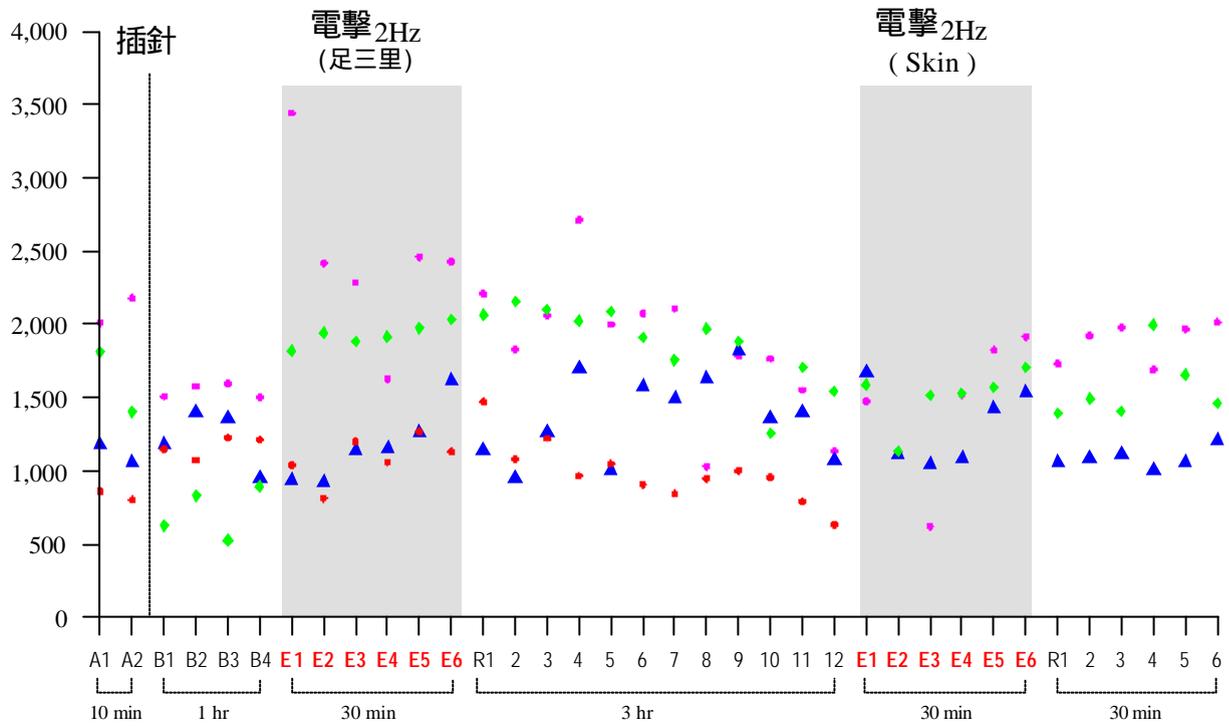


圖 4.4：電針大白鼠兩側足三里穴與非穴位其葡萄糖 (Glucose) 的變化情形

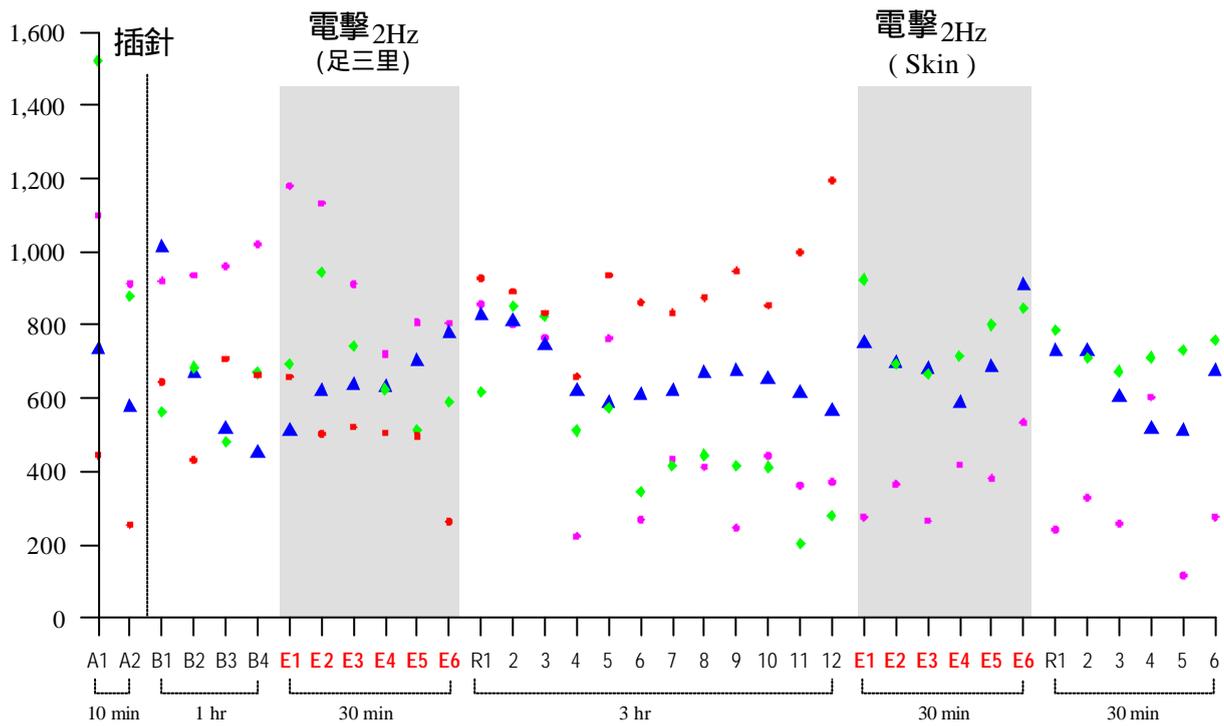


圖 4.5：電針大白鼠兩側足三里穴與非穴位其乳酸 (Lacate) 的變化情形

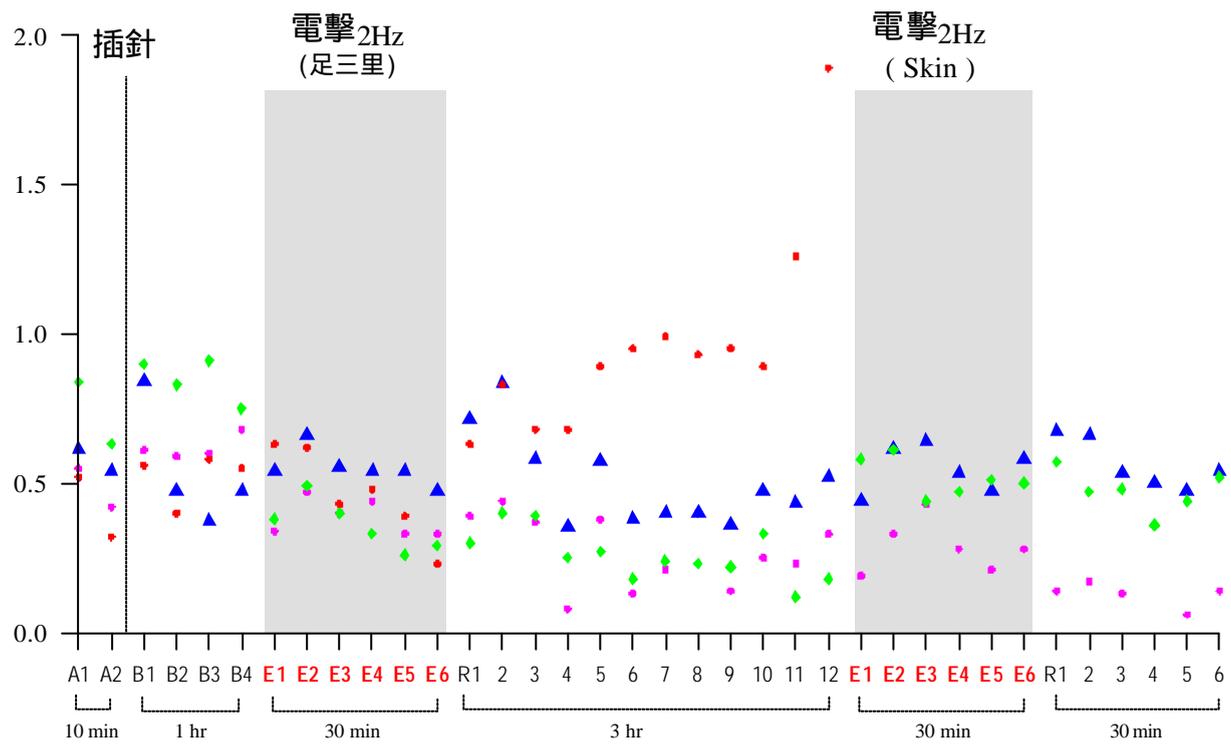


圖 4.6：電針大白鼠兩側足三里穴與非穴位其 L/G 值的變化情形

從輸出電壓的頻率響應圖，換算出經絡與周圍組織的電阻性電位降。顯示經絡比周圍的組織的導電度要高許多，兩者的差異很明顯。人體對高頻信息的導電度比對低頻的高，與大白鼠相似。換言之，高頻的電信息在人體內傳送時，能量的損耗會比較低，所以能夠傳很遠信息還相當強。愈往高頻區域看，發現經絡和非經絡的導電度差異也有愈小的趨勢。

至於電抗的電位降，約在小於 100Hz 的低頻率區域內，經絡比非經絡呈現較低的容抗，當頻率升高時經絡的容抗更低，更昇高頻率時經絡的容抗漸昇，通過電抗為零之後，即出現電感性漸昇的現象。

第五章 討 論

1. 在中國醫學中，針灸二十世紀中葉以後，針刺又再崛興。首先，在 1950 年，日本人中谷義雄倡良導絡，由實驗證明穴道是電導最高點（相對周圍皮膚而言）及自律神經出口，因此奠定穴道的科學基礎。約在同時，德國傅爾（R. Vo11）創電針儀，發現穴道電阻的變化，可作為科學診斷及預斷，同時電刺穴道，可作治療，因此使針刺醫術邁進一大步。

第二個轉捩點，是 1971 年美國紐約時報副總裁雷士頓（J. Reston）在美國電視網宣揚中國針灸麻醉的奇蹟。以及 1972 年尼克森訪問中國大陸後，掀起全世界對針灸的熱潮。

2. 由中谷義雄、傅爾及諾席爾的卓越貢獻，使我們對於穴道，有重新的認識：一、穴道可作為人體資訊的入口，無論用聲（法國拉米用樂調）、光、電、熱、力等任何物理刺激（資訊），都可使體內得到生理適應與調整。二、穴道同時可作為全身資訊的出口，這種資訊，不僅非常方便（電位變化，易於抽取），而且可反映全身的情況。因此穴道可作治療的孔道，也可作診斷的門徑。後者是中國醫學中沒有的，而全是上述幾位學者的貢獻，這些貢獻，都是科學化的成果。

針刺的效用（治病及鎮痛），是什麼道理，在中國醫學上，一直沒有解釋。中谷義雄對於穴道的早期實驗，證明穴道電阻的變化，與自律神經（交感神經及副交感神經）的興奮與抑制有密切的關係。1979 1982

年，美國托尼多醫學院幾位醫生用藥物及針刺對狗的一系列實驗，所得的結論，與中谷義雄的結果，符合一致，所以針刺刺激，引起神經反應，無庸置疑。

3. 從傳統中醫理論胃脘下俞 Weiwaxiashu 定位在背部，當第 8 胸椎棘突下，旁開 1.5 寸之處，三陰交是足三陰經的交會之處，在局部治療上，針感較強，可疏通足部經絡，改善足部症狀，在整體上可滋陰補腎，健脾利濕，為降血糖要穴，中醫認為刺激該穴位能調理可滋陰補腎，健脾利濕，為降血糖要穴，類似於現代醫學的影響胰臟分泌，先前我們的研究已知胃脘下俞電針穴可促進分泌胰島素，但對昇糖激素（glucagons）則無影響。本研究結果認為 2Hz 電針足三里穴位，的降糖作用有大量的腦內啡來自於末梢的腎上腺，然後經由胰島素的分泌而達到降低血糖的作用，另外電針胃脘下俞 Weiwaxiashu 穴，三陰交穴血中胰島素的上升幅度大於電針足三里穴。

雖然刺激兩側的足三里穴所增加的量較刺激胃脘下俞 Weiwaxiashu 穴，三陰交穴少，但它所產生的降血糖作用卻較大。除了由傳統的經絡學理論可得到解釋外，另外去腎上腺及納絡酮前處理的大白鼠，皆無法使 2Hz 電針及 100Hz 足三里穴降血糖作用消失，不出現肌肉收縮的閾下強度。這樣電針刺激便可選擇性地激發感覺的 ... 粗纖維的興奮，關閉疼痛傳入的閘門，從而緩解瞭疼痛症狀。由電生理實驗證明，頻率 100Hz 左右，波寬 ... 一定的低頻脈衝電流刺激可能激活腦內的內源發嗎啡多？，而 5-羥色胺（5-HT）、serotonin、P 物質（substance P）

和前列腺素 (prostaglandin) 等 , 均可誘發嚴重疼痛。從而激發機體的心理 ... 同時 , 對相應神經根處的刺激 , 可以發揮閘門控制作用 , 另 100Hz 電針刺激使可能激活內啡? 、 腦啡? 。

4. 在活體大白鼠上偵測血糖 (blood glucose) 及其代謝物丙酮酸鹽 (Pyruvate) 、 乳酸 (lactate) 的這項技術 , 將對了解電針及針刺穴位如何影響血糖 (blood glucose) 及其代謝物丙酮酸鹽 (Pyruvate) 、 乳酸 (lactate) 及影響神經傳導有相當助益。

經絡與非經絡的電阻頻譜 , 無論在高低頻區都有很明顯的差異 , 這就能說明良導絡何以比較早被發現。低頻時經絡與非經絡的容抗差異很小 , 因此從直流的刺激響應實驗研究 , 不容易區別經絡與非經絡的容抗差異 , 在實驗研究有 3 隻大白鼠有完整的檢測數值 , 故以圖 4.4 表示 , 來加以描述其變化情況 , Glucose 於電擊 2Hz 足三里穴位比非穴位間微上升 , 而 lactate 與 L/G 呈現下降的變化趨勢。這也說明經絡的極化特性 , 影響 glucose 升降。

通常 , 低頻信息走表層的組織為多 , 高頻信息則能走入深處的組織。從電抗的頻率響應圖上 , 可以想像低頻信息沿表層經絡傳播的速率 , 會比周圍的組織快一點 , 但在深處組織沿經絡傳播的信息反而會慢一些。

經絡深淺所表現的特性不同 , 這顯示表層經絡以統合整體為主 , 而裡層經絡則以溝通相關子系統為重 , 從組織形態來看 , 不同位置的皮層結構的差異較少 , 裡層臟腑的結構差異較多。差異少的組織能結合成一體 , 差異多的組織只能各別相關 , 這揭露了生命體的結構 , 具有正反功

能精巧結合的演化結果。

由這種技術將能更讓我們進一？了解它和單胺神經元功能之相關性，觀察電針及針刺穴位對細胞外及細胞內血糖（blood glucose）及其代謝物丙酮酸鹽（Pyruvate）、乳酸（lactate）之變化對中樞神經系統之作用，以及電針及針刺穴位有效性之原理，及針刺俞穴產生不同的影響。

第六章 結 論

第一節 展望

組織中心與穴位有關，經絡是組織中心（穴位）的網絡，針刺穴位將提高自身組織系統的結構與功能這一觀點已被近來在針灸及信號轉導，以及發展生物學的研究所支持，這個觀點亦解釋了現在的神經、循環、免疫三大系統所不能解釋的諸如“組織中心與穴位的分布及非特異性刺激對它們的影響，穴位的高導電性，電刺激的極化影響，針灸的副作用，個體發育，經絡的系統發育及其生理功能”等這些長期困擾發展生物學及針灸學科的問題。關於形態發生的異常和分界線兩者的作用，高導電性和組織中心的高密度的縫隙連接的預言已被証實。這個觀點也進一步預言組織中心的分化及在成年時一些穴位是來源於組織中心的。這能被超導量子干涉儀及振動探測器等在脊椎動物發育的電場的運用所証實。。這表明在正常情況下作為內在經絡的一部分的具有密切相互聯系的次級分化細胞參與著機體的生長調控及其它功能。這個觀點表明了諸如針刺穴位、氣功等刺激經絡的技術將激活並提高機體的自身組織系統的結構與功能，而不僅僅是單純在於解除疾病癥狀。關於針灸這類技術將使早於解剖和形態學改變的病理過程在疾病早期信號轉變就得到早期診斷和治療。

第二節 藉由電針灸和經絡診治疾病的機制

正如組織中心的形態發生具有不同的導電性，穴位的導電性也是不同

的，且穴位的導電性大小與機體生理及病理變化有關。關於電場改變早於形態改變，以及電場改變能影響形態改變，也許可以解釋為什麼針灸能診治許多疾病。按照此觀點，組織中心的網絡在胚胎發育後（embryonic development）將通過高度細胞間通訊及與其相對應低度分化保留其調節功能，這與胚形成（embryogenesis）出現的早期在組織中心就存在著高導電性的發現是一致的。穴位亦是組織中心與機體其它部分交流的場所，如它通過縫隙連接來維持正常的形態與功能。因此網絡工作中的任何異常都可在信號轉導早期階段被體表一些穴位的電參數的改變所檢測到，並可通過對相連的組織中心的操作（如給予電刺激等）來達到治療的目的。在創傷治癒及應激反應（stress response）中，組織中心的激活將維持機體正常的形態與功能。電針灸將加速創傷治癒過程，並且導致機體創傷治癒及應激反應的擴大，這包括既能止痛又能刺激上皮細胞生長和內嗎啡的過於釋放。電針灸的干擾也許並不直接針對病理過程，但是可能間接調節病理過程並且通過激活機體的自體組織的網絡工作（them self - organizing network of the organism）來恢復正常的功能。這就可能用來解釋當正確運用針灸時，為什麼能通過電針的溫度變化、激光、壓力等各種刺激手段來達到治療效果且極少有副作用。電針治療原理就是通過陽極脈沖電流刺激穴位而達到抑制穴位的反應功能，同時通過陰極脈沖電流刺激穴位達到促進反應功能。這和針灸與生長調控的機制的這一相同觀點是相似的，即這與細胞在陰極環境中生長抑制而在陽極環境中增生的現象是一致的。

第三節 針刺全自動血液檢體收集儀科學化:應用全自動血液檢

體收集儀技術在電針刺激俞穴科學化

本研究使用全自動血液檢體收集儀自體內移出化學物質而不用抽取體液且可導入化學化質以觀察反應。由微透析技術取得的樣品不僅乾淨且可以立即使用各種不同分析技術加以分析,因此全自動血液檢體收集儀對於生物醫學和臨床研究上是非常有潛力的一種生物分析採樣技術,本研究應用全自動血液檢體收集儀連線技術在電針刺激大白鼠俞穴釋出調控神經化學物質之分析提供新的研究方法 (methodology) 使針刺微透析科學化及應用全自動血液檢體收集儀技術在電針刺激俞穴科學化。

參考文獻

1. Pomeranz B. Adverse drug reactions. *Hosp Q* 2002;6(2):95-6.
2. Musin NO, Mamontov VI, D'Iakonova G V, Beliaeva ID. [Effect of electroacupuncture analgesia on various biochemical changes in children in postoperative and post-traumatic periods]. *Pediatrriia* 1981(8):52-3.
3. Irnich W. Advisory information from Vitatron. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(1):128.
4. Claxton CR, Brands MW. Nitric oxide opposes glucose-induced hypertension by suppressing sympathetic activity. *Hypertension* 2003;41(2):274-8.
5. de Graaf RA, Brown PB, Mason GF, Rothman DL, Behar KL. Detection of [1,6-¹³C₂]-glucose metabolism in rat brain by in vivo ¹H-[¹³C]-NMR spectroscopy. *Magn Reson Med* 2003;49(1):37-46.
6. Fladeby C, Skar R, Serck-Hanssen G. Distinct regulation of glucose transport and GLUT1/GLUT3 transporters by glucose deprivation and IGF-I in chromaffin cells. *Biochim Biophys Acta* 2003;1593(2-3):201-8.
7. Zytkowski A. [Ectodermal method of Ryodorak--an attempt at clinical measurement for evaluation of physiotherapy effects in patients with low back pain]. *Neurol Neurochir Pol* 1999;32 Suppl 6:207-15.

8. Stewart DB. James Maxwell (1795-1862). A good Scottish-Jamaican doctor. *West Indian Med J* 1994;43(4):112-6.
9. Silva AP, Carvalho AP, Carvalho CM, Malva JO. Functional interaction between neuropeptide Y receptors and modulation of calcium channels in the rat hippocampus. *Neuropharmacology* 2003;44(2):282-92.
10. Bouw R, Ederoth P, Lundberg J, Ungerstedt U, Nordstrom CH, Hammarlund-Udenaes M. Increased blood-brain barrier permeability of morphine in a patient with severe brain lesions as determined by microdialysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(3):390-2.
11. Bouw MR, Gardmark M, Hammarlund-Udenaes M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of morphine transport across the blood-brain barrier as a cause of the antinociceptive effect delay in rats--a microdialysis study. *Pharm Res* 2000;17(10):1220-7.
12. Xie R, Hammarlund-Udenaes M. Blood-brain barrier equilibration of codeine in rats studied with microdialysis. *Pharm Res* 1998;15(4):570-5.
13. Scott DO, Lunte CE. In vivo microdialysis sampling in the bile, blood, and liver of rats to study the disposition of phenol. *Pharm Res* 1993;10(3):335-42.
14. Scott DO, Heath TG. Investigation of the CNS penetration of a potent 5-HT_{2a} receptor antagonist (MDL 100,907) and an active metabolite

- (MDL 105,725) using in vivo microdialysis sampling in the rat. *J Pharm Biomed Anal* 1998;17(1):17-25.
15. Kurata N. [Peripheral tissue microdialysis technique in unrestrained, conscious animals]. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2000;116(3):181-7.
16. Kurata T, Yasuhara H. [Application of microdialysis for pharmacological-toxicological studies]. *J Toxicol Sci* 1997;22(3):APP 89-98.
17. Kurata N, Inagaki M, Kobayashi S, Nishimura Y, Oguchi K, Yasuhara H. Antipyrine concentrations in liver and blood monitored by microdialysis of unrestrained conscious rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993;79(3):363-9.
18. Macha S, Mitra AK. Ocular pharmacokinetics in rabbits using a novel dual probe microdialysis technique. *Exp Eye Res* 2001;72(3):289-99.
19. Zhu CB, Li XY, Zhu YH, Wu GC, Xu SF. [Alteration of monoamine contents in microdialysate following droperidol enhanced electroacupuncture]. *Sheng Li Xue Bao* 1997;49(4):382-8.
20. Zhao P, Cheng J. Effects of electroacupuncture on extracellular contents of amino acid neurotransmitters in rat striatum following transient focal cerebral ischemia. *Acupunct Electrother Res* 1997;22(2):119-26.
21. Han JS. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci* 2003;26(1):17-22.

22. Chiu JH, Chung MS, Cheng HC, Yeh TC, Hsieh JC, Chang CY, et al.
Different central manifestations in response to electroacupuncture at analgesic and nonanalgesic acupoints in rats: a manganese-enhanced functional magnetic resonance imaging study. *Can J Vet Res* 2003;67(2):94-101.
23. Zeng Z, Li Y. Effects of electroacupuncture at weiwaxiashu and zusanli points on blood glucose and plasma pancreatic glucagon contents in diabetic rabbits. *J Tradit Chin Med* 2002 Jun;22(2):134-6
24. 針灸作用之神經生理機轉
張世良，林昭庚，謝慶良，鄭瑞棠，張次郎，2Hz 電針不同俞穴降血糖之比較研究，*J Chin Med*. 2002; 13(2): 111-117.
25. 林昭庚、許仁豪、劉旭然、許朝添、李采娟、謝慶良：不同頻率的電針刺激對家兔肌肉組織與血清酵素的影響。中醫藥雜誌 1997；8(4)：207-218。
26. 陳順勝，莊艷凰，簡崇和，各種肌肉疾病纖維化組織及其臨床關係之研究，*高雄醫學科學雜誌*，1(7):394-408，1985。
27. 郝久伶，不同頻率電針刺激坐骨神經的組織學觀察，*上海針灸雜誌*，4: 33-34，1991
28. 吳俊重，電針治療後，老年患者中 beta-腦內啡在痛症中之增加，針灸研究論文專輯，中國醫藥學院針灸研究中心，台中，p.41, 1985.
29. 郭建中，王怡昌，莊育民，合谷穴區的顯微組織及受創後之組織變化，針灸研究論文專輯，中國醫藥學院針灸研究中心，台中，

p.737-748 , 1985。