

中國醫藥大學中西醫結合研究所碩士論文

編號：GIICWM - 92 - 9108

指導教授：張世良 助理教授

論文題目

電針改善胰島素敏感度之影響  
**Mechanisms of Improving Insulin  
Resistance by Electroacupuncture**

研究生：鄭裕文



中華民國九十三年六月二十八日

# 目錄

摘要	1
前言	3
第一章 文獻探討	5
第一節 葡萄糖的代謝	5
第二節 胰島素的生理特性與功能 <sup>5</sup>	6
第三節 胰島素阻抗	8
第四節 類固醇對胰島素作用的影響	12
第五節 游離脂肪酸之形成與代謝	13
第六節 神經傳導物質對血糖的影響	15
第七節 中醫對糖尿病的看法	16
第八節 足三里	20
第二章 材料與方法	21
第一節 實驗步驟	21
第二節 檢驗方法	28
第三節 統計方法	29
第三章 結果	30
第四章 討論	45
第五章 結論	49
參考文獻	50
英文摘要	56

# 圖目錄

圖 2.1	大白鼠針刺位置	21
圖 2.2	大白鼠電針處置方法	22
圖 2.3	實驗分配圖	23
圖 3.1	Wistar rat with insulin challenge test (ICT) - electroacupuncture (EA) for glucose	29
圖 3.2	Wistar rat with ICT- EA for free fatty acid (FFA)	30
圖 3.3	STZ with ICT- EA for glucose	31
圖 3.4	STZ with ICT- EA for FFA	32
圖 3.5	Wistar rat with intravenous glucose tolerance test (ivGTT) - EA for glucose	33
圖 3.6	Wistar rat with ivGTT - EA for insulin	34
圖 3.7	類固醇會產生胰島素阻抗	35
圖 3.8	Wistar rat with steroid, ICT- EA for glucose	36
圖 3.9	Wistar rat with steroid, ICT - EA for FFA	37
圖 3.10	STZ with steroid, ICT- EA for glucose	38
圖 3.11	STZ with steroid, ICT- EA for FFA	39
圖 3.12	Wistar rat with steroid, ICT, naloxone- EA for glucose	40
圖 3.13	Wistar rat with steroid, ICT, EA- naloxone for glucose	41

# 表目錄

表 3.1	實驗結果總表	42
-------	--------	----

# 謝辭

很幸運地能夠考進中西醫結合研究所，並且於學校內受到許多教授的指導，及優秀同學的砥礪，才得以順利畢業。

尤其感謝張世良老師，對我不厭其煩地教導，指引研究的方向，授與實驗的技巧，修正論文的內容。能夠拜得良師，成為其學生，真是難得的幸運。

同時感謝美麗大方的陳瑛? 小姐協助，如果沒有妳的大力幫忙，實驗不會完成，也無法成就這篇論文。

感謝行政院國家科學委員會 (計劃編號 NSC-92-2320-B-039-045) 與財團法人中醫藥發展基金會提供經費與行政上之協助，始能順利完成本論文。

最後感謝我的妻子-淑琴及親愛的家人，有你們的鼓勵、關懷與支持，使我能夠無慮地完成學業。謝謝你們。

# 電針改善胰島素敏感度的之影響

# 摘要

胰島素阻抗 (insulin resistance) 會造成糖尿病、血中脂質上升、高血壓等疾病，隨著年紀的增長，其發生率會逐漸增加。醫源性造成胰島素阻抗的原因，皮質類固醇之使用為常見之一，如何減輕病理性或醫原性的胰島素阻抗，以促進人類健康，為本研究之主要目的。

本研究以大白鼠為實驗對象，使用胰島素挑戰試驗 (insulin challenge test) 的方法，觀察實驗組與對照組是否有降血糖的差異，另外再以股靜脈注射 streptozotocin 的方法，製造出糖尿病大白鼠的模型為對象，以相同的方法來評估。先於正常之大白鼠，比較電針兩側足三里是否可以有降血糖之差異，同時檢測游離脂肪酸 (free fatty acid) 的差異程度，同樣實驗也於糖尿病大白鼠中再做一次。另外觀察正常之大白鼠對靜脈注射葡萄糖耐受試驗 (intravenous glucose tolerance test) 的反應為何。進一步於正常大白鼠注射類固醇，發現的確會造成胰島素阻抗。接著對於腹膜腔內注射類固醇之大白鼠或糖尿病大白鼠，同樣以胰島素挑戰試驗檢測，電針是否增加胰島素降血糖作用與游離脂肪酸下降有關。最後，以類固醇處置過之大白鼠為對象，施予 naloxone 靜脈注射以觀察是否會阻斷電針增加胰島素降血糖之效果。

結果顯示：不管有無給予類固醇處置，電針足三里都可以提升正常大白鼠的胰島素挑戰試驗之血糖下降程度，且與游離脂肪酸減少有正相關；對於糖尿病大白鼠，不管有無給予類固醇處置，電針足三里也可以提升胰島素挑戰試驗之血糖下降程度，但必須遲至 60 分鐘才出現效果，與游離脂肪酸減少有正相關。電針足三里可以提升正常大白鼠之靜脈注射葡萄糖耐受試驗的血糖下降程度，而 naloxone 對於類固醇處置過之正常大白鼠而言，卻無法阻斷電針增強胰島素降血糖之療效。

結論：電針足三里改善胰島素的敏感度的原因，可能是透過降低血中游離脂肪酸的效果，而內生性嗎啡 (endogenous opioid peptides) 並非主要的角色。

關鍵字：電針，足三里，胰島素阻抗，糖尿病，游離脂肪酸，類固醇



# 前言

依據美國的資料,糖尿病的盛行率迭迭增加,由 1990 年的 4.9% 升至 1998 年的 6.5%<sup>1</sup>,九年之中上升 33%。有人更預測到了 2010 年,全世界將有兩億兩千一百萬的糖尿病人口<sup>2</sup>。絕大多數的糖尿病患屬於第二型糖尿病 (DM, type 2) 或稱之為非胰島素依賴性糖尿病 (non-insulin dependent DM, NIDDM)。這一類糖尿病源自於週邊組織對胰島素產生耐受性,即使血中胰島素的濃度增加,其血糖的值仍是上升。

胰島素阻抗 (insulin resistance, IR) 被認為是人類健康的一大殺手,隨著年紀的增長,其發生率會逐漸增加,此外,如肥胖的人,某些種族的人或原發性高血壓患者,容易有此問題。有胰島素阻抗的人,除了會發生糖尿病之外,也容易引起高血壓、高血脂、高凝血狀態及慢性發炎反應,影響健康,造成疾病<sup>3</sup>。血中游離脂肪酸過多是造成胰島素阻抗的原因之一<sup>4</sup>。

皮質類固醇 (corticosteroids) 為腎上腺皮質所分泌的一種賀爾蒙,除了為身體所必須外,有時為了治療某些疾病的需要,臨床上也會處方給病患使用,這些疾病譬如:紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus), 氣喘 (asthma), 腎絲球炎 (glomerulonephritis) 及器官移植等。但使用皮質類固醇後,會使得胰島素阻抗的情形發生或變得更嚴重<sup>5</sup>,所以使用前必須先與患者溝通,使其了解可能的併發症,才開始治療;有時,可能因為血糖太高而必須暫停使用。

治療糖尿病可以使用胰島素注射或是服用口服降血糖藥,達到適當地血糖控制,減少血糖過高所致的大血管或小血管併發症,但胰島素阻抗的問題與其併發症依舊未受控制,改善胰島素阻抗才能真正地減少所有併發症發生率。能夠改善胰島素阻抗的方法不多<sup>3</sup>。目前臨床上可用以改善胰島素敏感度的藥物不多,主要包括 metformin 及 thiazolidinediones<sup>6</sup>,但二者有其治療上的副作用,因此,尋找其他的療法一方面副作用少,另一方面可以有效改善胰島素敏感度,對原發性

或皮質類固醇所致之胰島素阻抗的患者而言，都是一項重要的課題。

本研究希望藉由大白鼠的血糖檢測，以電針足三里的方式，在胰島素挑戰試驗 (insulin challenge test, ICT) 下觀察正常大白鼠或糖尿病大白鼠的胰島素敏感度改善情形；另外，也對大白鼠注射皮質類固醇，觀察電針足三里是否能夠改善正常大白鼠或糖尿病大白鼠之胰島素阻抗，所有實驗的同時，也檢驗血中的游離脂肪酸 (free fatty acid, FFA)，觀察其變化。也對正常大白鼠施行靜脈注射葡萄糖耐受試驗 (intravenous glucose tolerance test, ivGTT)，再次證實電針足三里增敏的療效。最後本實驗對皮質類固醇處置過的大白鼠予以 naloxone 阻斷內生性嗎啡受體，希望探討電針改善皮質類固醇所致的胰島素阻抗，內生性嗎啡所扮演的角色。

# 第一章 文獻探討

## 第一節 葡萄糖的代謝

- 一 葡萄糖是主要碳水化合物<sup>7</sup>：腸胃道所吸收的單糖類中，80%是葡萄糖 (glucose)，即使是以果糖 (fructose) 或半乳糖 (galactose) 的形式吸收，他們也會很快地進入肝臟中轉換為葡萄糖，所以葡萄糖是所有碳水化合物進入週邊組織的最終一種型態。
- 二 葡萄糖的重要性<sup>8</sup>：葡萄糖為哺乳動物的週邊組織主要能源，並且為胎兒的唯一能源。它可以轉換成為其他醣類而有獨特的功用：
  1. 肝醣(glycogen)：用來儲存。
  2. 核糖(ribose)：核酸的成分之一。
  3. 半乳糖：乳汁中的乳糖成分。
  4. 存在於一些脂質複合體中。
  5. 與蛋白質形成醣蛋白 (glycoprotein) 或蛋白醣 (proteoglycan)。
- 三 糖的分解與代謝<sup>9</sup>：
  1. 糖解作用 (glycolysis)：其目的為將一分子的葡萄糖分解成為兩分子的焦葡萄糖酸 (pyruvic acid)，此過程中需經過十個連續化學步驟，一共產生 2 個 ATP 及 2 個 NADH。
  2. 有氧狀態：焦葡萄糖酸進入粒線體 (mitochondria) 中，先被去氫酶 (dehydrogenase) 作用成 acetyl-CoA，然後進入檸檬酸循環中，一共連糖解作用淨產生 38 個 ATP。
  3. 無氧狀態：焦葡萄糖酸及 NADH 被乳酸去氫酶 (lactate dehydrogenase) 還原成乳酸 (lactate) 及 NAD，結果連糖解作用只淨產生 2 個 ATP，不過藉此作用，使糖解能發生於無氧的狀態，因為所產生的 NAD 為糖解作用所必須的。

## 第二節 胰島素的生理特性與功能<sup>5</sup>

- 一 胰島素的結構：胰島素為兩鏈胺基酸以兩個雙硫鍵相連，人類胰島素的分子量為 5734，A 鏈含有 21 個胺基酸，B 鏈含有 30 個胺基酸，各種動物胰島素分子的胺基酸成分略有不同，這不影響胰島素在異體動物體內的活性，但足以使它具有抗原性。
- 二 胰島素的合成：人類胰島素基因位於染色體 11 的短臂上，包含兩段 intron，胰島素於胰島的 B 細胞合成，初合成時是一大型的先前賀爾蒙 (preprohormone) 的一部份，此先前賀爾蒙稱為先前胰島素 (preproinsulin)，先前胰島素有個胺基酸的先導系列，再進入內質網時被移除，剩下的分子便形成雙硫鍵而為前胰島素 (proinsulin)。前胰島素於高基氏體中會被酵素所作用，將連接 A 與 B 兩鏈胺基酸的 C-peptide (含 31 個胺基酸) 切除，形成胰島素顆粒。
- 三 胰島素的分泌：胰島的 B 細胞上面有第二型葡萄糖轉運子 (glucose transporter 2, GLUT 2)，當血液中葡萄糖增多時，進入 B 細胞的葡萄糖會增加，刺激細胞核形成 mRNA，之後在內質網、高基氏體中形成胰島素。而在葡萄糖的作用下，ATP 會增加使得 B 細胞內的鉀通道 (ATP-dependent potassium channel) 關閉，鉀通道的關閉會使 B 細胞膜去極化，進而使鈣通道 (calcium channel) 開放，鈣離子進入細胞中，進入 B 細胞的鈣離子可以使堆積的胰島素顆粒與細胞膜融合，釋放出胰島素<sup>10</sup>。一些胺基酸及腸胃道的賀爾蒙也能夠刺激胰島素顆粒的釋放。
- 四 胰島素的功能：作用於四個部位
  1. 脂肪組織：吸收血糖，增加脂肪酸形成，增加磷酸化甘油 (glycerol phosphate) 形成，增加三酸甘油 (triglyceride) 的堆積，活化脂蛋白？ (lipoprotein lipase)，增加鉀離子的攝入。
  2. 肌肉：吸收血糖與胺基酸，增加蛋白質與肝醣形成，減少蛋白質代謝，增加鉀離子與酮體的攝入，減少有糖新生能力的胺基

酸釋放。

3. 肝臟：增加蛋白質與脂質形成，減少酮體形成，減少糖新生與增加肝醣形成。
4. 增進細胞成長。

#### 五．胰島素的降血糖機轉

1. 胰島素受體：分子量約 34 萬，由兩個 $\alpha$ ，及兩個 $\beta$ 醣蛋白次單位以雙硫鍵連接而組成。胰島素與 $\alpha$ 次單位結合後，活化 $\beta$ 次單位上的 tyrosine kinase，之後促成一系列的反應，使細胞核形成 mRNA，合成一些形成肝醣或蛋白質所需的酵素；另一方面，tyrosine kinase 也會使 insulin receptor substance -1 (IRS-1) 活化，藉此再活化 phosphoinositol 3-kinase (PI3-K)，最後使 glucose transporter 4 (GLUT 4) 由細胞質移動到細胞膜，便可將循環中的葡萄糖攝取進入細胞內，使血糖下降<sup>11</sup>。
2. 葡萄糖轉運子 (glucose transporter, GLUT ) 目前已知有七種<sup>5</sup>，其中第二型已經於前面提過其功能，而第四型與降血糖有關。在沒有胰島素存在時，GLUT 4 會以泡狀的形式存於細胞質中，一旦胰島素濃度增加，可使 GLUT 4 移動到細胞膜而作用，若是胰島素濃度下降，GLUT 4 又會移回細胞質成小泡。

### 第三節 胰島素阻抗

- 一 定義：各家的定義略有不同，
1. 美國糖尿病協會 (American Diabetes Association, ADA) 認為：對內源或外源性的胰島素有不全的生物反應，即是胰島素阻抗<sup>12</sup>。(
  1. An impaired biological response to either exogenous or endogenous insulin)
  2. Kerman 認為<sup>3</sup>：正常量的胰島素確有低於正常的生理反應，此狀態稱之為胰島素阻抗。(A physical state in which a normal amount of insulin produces a subnormal physiologic response)
- 二 產生胰島素阻抗的結果<sup>13</sup>：
1. 循環中的胰島素無法適當地主導血糖的支配情況；
  2. 血中維持較久的高血糖；
  3. 持續刺激胰島細胞分泌胰島素。
- 三 測量胰島素阻抗的嚴重度，目前已知有數種方法，例如：
1. Hyperinsulinemic euglycemic clamp<sup>3</sup>；
  2. Homeostatic model assessment (HOMA)<sup>14,15</sup>；  
HOMA insulin resistance = (fasting plasma insulin level (μU/ml) ×  
fasting plasma glucose (mmol/l) ) ÷ 22.5
  3. Fasting insulin<sup>16</sup>；
  4. Insulin challenge test<sup>17</sup>：是給予一定量的胰島素，觀察降血糖的幅度。

其中，以第一種方式為標準的測量方法 (gold standard)，不過步驟較為複雜，第三及第四種方法較為簡單。茲介紹 hyperinsulinemic euglycemic clamp 的做法：於實驗動物或人體上先安置兩條點滴，其中一條以一定的速度滴注胰島素，另外一條則滴注葡萄糖水，其滴注量依測得之血糖值調整，使血糖維持於正常值中。而葡萄糖水的滴注速度約等於週邊組織的葡萄糖利用速度，若有胰島素阻抗發生，則會下降。

目前對於葡萄糖水的滴注速度下降到多少才是胰島素阻抗，尚無定論，但是大多同意若為正常人的 20 ~ 25% 以下，可以稱為胰島素阻抗。

四 容易產生胰島素阻抗的族群：除了糖尿病患外，尚有老年人及非洲裔美國人，肥胖者，有糖尿病家族史，以及有下列疾病的人：原發性高血壓、脂蛋白異常、冠狀動脈疾患、頸動脈疾患，或身體狀況差時<sup>3</sup>。

五 胰島素阻抗的機轉：理論上，胰島素阻抗的產生，可能是因為以下幾個問題同時或其中之一發生<sup>18</sup>：

1. 胰島素受體不足或有缺陷；
2. 降低第四型葡萄糖運送蛋白(GLUT 4)的活化；

3.

或 GLUT 4 不足。

但研究顯示，主要問題出在於降低 GLUT 4 的活化。胰島素使血糖降低的最主要作用部位在於肌肉，肌肉的胰島素受體活化後，可使血糖轉變成為肝醣，就是因為肌肉中 GLUT 4 的活化程度降低，所以造成胰島素阻抗。為甚麼 GLUT 4 的活化程度會降低？一些研究發現<sup>4</sup>，可以把問題分為 PI3-K 活化受阻與 PI3-K 下游反應失常兩個部分。像是餵食高脂肪飲食的老鼠，注射游離脂肪酸的老鼠，肥胖者，及施打類固醇的老鼠所產生的胰島素阻抗屬於 PI3-K 活化受阻這一族群；而餵食高鹽飲食及注射血管張力素 (angiotension II) 的老鼠，其胰島素阻抗為 PI3-K 下游反應失常這一組。

## 六．游離脂肪酸過高造成高血糖的原因

1. 胰島素阻抗：因為血中游離脂肪酸過高，游離脂肪酸可以進入細胞中，使細胞質中 fatty acid CoA, diacylglycerol, 與 ceramides 的量上升，刺激 phospholipid kinase C  $\theta$  活化，結果使得 IRS-1/IRS-2 serine/threonine 磷酸化增加，但是真正能夠活化 PI3-K 的 IRS-1/IRS-2 tyrosine 磷酸化卻是降低，因為 PI3-K 不能夠活化，所以 GLUT 4 便不能移動到細胞膜而發生效用<sup>19</sup>。
2. 游離脂肪酸對胰島細胞有毒性並有促凋亡(apoptotic)的效果<sup>20</sup>：游離脂肪酸對胰島細胞的毒性可能源自於游離脂肪酸降低胰島細胞內之血糖代謝，而促凋亡的效果可能與 caspase 有關，也可能與 Bcl-2 的調控相關。
3. 長期使胰島細胞暴露於游離脂肪酸下，會抑制葡萄糖刺激胰島素<sup>21,22</sup>。

## 七．胰島素阻抗的結果<sup>3</sup>

1. 高血壓。
2. 血脂變化：三酸甘油脂 (triglyceride) 增加，高密度膽固醇 (HDL cholesterol) 減少。
3. 高凝血狀態：血液粘稠度增加，另外以下因子亦增加：纖維蛋白溶解酵素原活化抑制體抗原 (plasminogen activator inhibitor 1 antigen), 組織型纖維蛋白溶解酵素原活化體抗原 (tissue-type plasminogen activator (tPA) antigen), 第七因子抗原 (Factor VII antigen), von Willebrand factor antigen, 纖維蛋白 (fibrinogen)<sup>23</sup>。
4. 血糖增加。
5. 發炎反應<sup>24</sup>：釋放出 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2。

## 八 改善胰島素阻抗的方法<sup>3</sup>：

1. 飲食控制，減輕體重；
2. 有氧運動<sup>25</sup>；
3. 戒菸<sup>26</sup>；
4. 適量飲酒<sup>27</sup>；



5. 藥物: metformin 及 thiazolidinediones 都可以減輕胰島素阻抗，但以後者較強<sup>6</sup>。而且對於類固醇所致之胰島素阻抗，也有減輕的效果<sup>28</sup>。另外 metformin 還可以減少肝臟製造葡萄糖。另外，第二型血管張力素受體拮抗劑 (angiotensin II receptor antagonist) 如 irbesartan 也可以藉加強肌肉攝取葡萄糖或加強 GLUT 4 之表現，使胰島素阻抗下降<sup>29</sup>。降低游離脂肪酸也能減輕胰島素阻抗，如 nicotinic acid<sup>30</sup>。

#### 九．是否治療胰島素阻抗可以預防糖尿病<sup>12</sup>？

1. 一般建議以非藥物治療為主，如：減輕體重，戒菸。
2. 即使減輕了胰島素阻抗，對於罹病的情形改善有限。
3. 過重、有糖尿病家族史、曾有妊娠糖尿病，及空腹血糖不佳
4. 不建議以藥物治療。

#### 十 是否治療胰島素阻抗可以預防糖尿病的併發症<sup>12</sup>？

1. 無證據顯示治療胰島素阻抗(但無高血糖)可以減少糖尿病之腎、眼及神經病變。
2. 但對大血管病變有幫助，因為胰島素阻抗本身即容易造成動脈粥狀硬化，引起高血壓。

- 3.
- 4.

## 第四節 類固醇對胰島素作用的影響

### 一 類固醇對醣類代謝的影響<sup>5</sup>

1. 增進肝臟中 glucose 6-phosphate 之活性，使更多葡萄糖是入循環中。
2. 降低週邊及肝臟對的葡萄糖利用。
3. 游離脂肪酸進入肝臟，轉換為酮體，胺基酸進入肝臟，轉換為葡萄糖，使血中酮體及葡萄糖增加。
4. 促進 fructose 1,6 phosphate 之去磷酸化。

### 二 類固醇造成胰島素阻抗的原因

1. 減少 GLUT 4 移到細胞膜，但 GLUT 4 的總量不會減少<sup>31</sup>。
2. 增加血中 free fatty acid 之濃度，進而抑制肌肉對胰島素刺激之血糖攝取<sup>32</sup>。
3. Dexamethasone 使肌肉中 IRS-1, PI3-kinase 及 insulin-stimulated IRS-1 associated PI3- kinase 會降低，造成 GLUT-4 較不被活化<sup>33</sup>。
4. 肌肉之紅纖維 (type 1, slow twitch) 有較強的胰島素敏感度，分布於維持身體姿態的肌肉，白纖維 (type 2, fast twitch) 分布於精細動作所需的肌肉，類固醇改變體內肌肉之紅-白纖維分布。類固醇處置後 24 小時先是減少肌肉內 glycogen 製造，48 小時後才出現明顯的血糖攝取減低<sup>34</sup>。
5. 類固醇可增加肌肉內 phenylethanolamine N-methyltransferase (PNMT) 的活性使得肌肉中形成腎上腺素的量增加<sup>35</sup>，再透過腎上腺素對血流的控制，影響胰島素對血糖的作用<sup>36</sup>。活化 beta-receptor，造成肌肉對胰島素刺激鈍化，減少血糖之攝取。

## 第五節 游離脂肪酸之形成與代謝<sup>37</sup>

### 一 血清中的脂質與運輸

1. 血清中的的脂質大多為結合態，游離脂肪酸與白蛋白結合，而膽固醇、三酸甘油酯、磷脂質則為脂蛋白的形式存在。體內共有六種脂蛋白，脂蛋白中含有不同量的膽固醇、三酸甘油酯。
2. 小腸粘膜消化與吸收脂肪後，形成乳糜微粒 (chylomicron) 經由淋巴管而進入血液循環，乳糜微粒在經過微血管的時候會與上面的脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase) 作用，將三酸甘油酯分解為及甘油 (glycerol)，然後進入脂肪組織中再次脂化，不過有一部分游離脂肪酸會與白蛋白結合，進入血液循環中。殘餘的乳糜微粒會進入肝臟中分解。
3. 肝臟會形成非常低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 然後進入血液循環中，其中的三酸甘油酯會在經過微血管的時候與脂蛋白脂酶作用而漸漸減少，變成中間密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL)，它會接收高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的膽固醇，有些中間密度脂蛋白會進入肝臟中，有些則繼續消耗三酸甘油酯，最後形成低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)，低密度脂蛋白為週邊組織提供所需的膽固醇，多餘的低密度脂蛋白會回到肝臟，週邊的膽固醇會由高密度脂蛋白所回收。

### 二 游離脂肪酸的代謝

1. 游離脂肪酸主要由乳糜微粒與非常低密度脂蛋白所提供，但也可以由脂肪組織所形成，游離脂肪酸是許多器官的主要能量來源。
2. 游離脂肪酸藉由兩個脂酶 (lipase) 來調節對組織的供應量。一個是之前提到的脂蛋白脂酶，另一個是脂肪細胞內的賀爾蒙敏感性脂酶 (hormone-sensitive lipase)，它會催化脂肪細胞內的三

酸甘油脂，使游離脂肪酸進入循環中。

3. 賀爾蒙敏感性脂? 的催化機制：Catecholamine 透過  $\beta$  受體活化 adenylyl cyclase，此 cyclase 能使 ATP 分解為 cAMP，接著活化 protein kinase A，protein kinase A 是賀爾蒙敏感性脂? 的活化刺激物質。
4. 所以三酸甘油脂會被以下賀爾蒙刺激而分解的機轉為：
  - a. 腎上腺髓質素 (epinephrine, norepinephrine) 藉由  $\beta$  受體使 cAMP 增加活性，但此  $\beta$  受體為  $\beta_3$  型，不被 propranolol 所抑制。
  - b. 腎上腺皮質刺激素 (ACTH)，甲狀腺刺激素 (TSH)，黃體刺激素 (LH)，血管加壓素 (vasopressin) 及血清素 (serotonin) 都可增加 cAMP 活性。
  - c. 生長激素 (growth hormone) 能形成一種蛋白質，促使腎上腺髓質素活化 cAMP 的能力增強。
  - d. 腎上腺皮質素 (glucocorticoid) 能形成一種蛋白質，使 cAMP 的能力增強。
  - e. 甲狀腺素 (thyroid hormone)，不明。
5. 胰島素及前列腺素 E 都會抑制 cAMP 的形成，所以會抑制三酸甘油脂被賀爾蒙敏感性脂? 分解的作用。於胰島素不足的情況下，會使賀爾蒙敏感性脂? 的表現活化，使脂質分解，進而增加游離脂肪酸<sup>38,39</sup>。

## 第六節 神經傳導物質對血糖的影響

血糖值的變化除受賀爾蒙的影響外，一些神經傳導物質也會影響到血糖。

### 一 腦內啡 ( $\beta$ -endorphin)

許多研究發現腦內啡可以使血糖下降<sup>40,41</sup>，事先以 naloxone 注射的大鼠或 $\mu$ -receptor knock-out 的小鼠則可阻斷 2 Hz 電針中脘關元穴的降血糖效果，而針刺所造成的腦內啡增加，主要是源自於腎上腺<sup>42</sup>。

### 二 血清素 (serotonin, 5-hydroxytryptamine, 5-HT)

離體實驗發現灌注血清素 (10  $\mu$ M) 於大鼠後肢會造成的胰島素阻抗，因為血清素干擾胰島素所致的細胞攝取葡萄糖效果<sup>43</sup>。另外血清素會使 GLUT 1, GLUT3 及 GLUT 4 由細胞表面回到細胞質中，減少血糖之攝取<sup>44</sup>。而且低劑量血清素 (5 mg/kg, i.p.) 會使大鼠腎上腺素釋放出來，升高血糖<sup>45</sup>。使用 5-HT<sub>2</sub> antagonist 可以避免血糖上升，但 5-HT<sub>3</sub> antagonist 無此效果<sup>46</sup>。另外，在體外試驗，單用血清素無法增加大鼠胰島素的分泌，不過卻對於葡萄糖與氯化鉀的刺激胰島素分泌作用，有加成的效果<sup>47</sup>。

血清素於高劑量 (> 20 mg/kg, i.p.) 的作用下，其對小鼠卻有降血糖的效果，可能透過 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> 受體，增加了葡萄糖刺激胰島素分泌作用<sup>48</sup>。因此，以 streptozotocin 處理過的小鼠，再使用血清素，就不能降低血糖<sup>49</sup>。

## 第七節 中醫對糖尿病的看法

糖尿病屬消渴之範圍乃是一種多飲、多食、多尿的病症，中醫古籍中雖並未認識到胰島素，及胰島素阻抗，但對糖尿病的證候表現，即消渴症有詳盡的觀察，以下將說明中醫對消渴之認識及治療。

### 一 消渴之病名探討

1. 《素問 奇病論》：“其人數食甘美而多肥，肥者令人內熱，甘者令人中滿，故其氣上溢，轉為消渴。”認為糖尿病之形成與體質，飲食有關。
2. 晉 《諸病源候論》指消渴：“其久病變，或發癰疽，或成水疾。”談到糖尿病久之，會出現腎臟病變及容易感染。
3. 唐 《外台秘要》引《古今錄驗》：“渴而引水多，小便數，無脂似麩片甜者，皆是消渴病。”為世界上最早發現糖尿病病人的小便是甜的記載。
4. 唐 《外台秘要》：“夫消渴者，每發小便至甜，醫者多不知其疾。”
5. 明 《証治要訣》：“三消久而小便不臭，反作甜氣，在溺中滾涌，更有浮溺，面如豬脂，此精不禁，真元竭也。”說明糖尿病腎臟病變的水腫。

### 二 治療

大體上糖尿病的治療的方法可分為針灸、中藥、針藥合治及中西醫結合治療，透過對血糖的監控，發現對糖尿病的治療有一定的效果。

1. 針灸治療：對於針刺治療糖尿病，有許多的論文與書籍提到，例如黃維三的《針灸科學》建議<sup>50</sup> “先針內關、足三里，繼針中脘、下脘，灸脾俞、腎俞、關元、三陰交”，又如林永平於《福建中醫藥》雜誌中建議<sup>51</sup> “使用主穴：肺俞、膈俞、脾俞、胃俞、腎俞、中脘，配穴：關元、足三里、陰陵泉、三陰交、太

溪、照海，以艾條置於針柄，點燃 15 ~ 20 分鐘”如此治療三療程，每療程十天嚴格控制飲食，穀類每日不超過 0.25 kg 可降血糖及尿糖 Shapira 等人於第二型糖尿病模型沙鼠 (*Psammomys obesus*) 中發現到電針中脘與關元於第一、三、五共三天各三十分鐘，卻有至少二十一天的降血糖效果，而且與胰島素的量無關，代表是透過胰島素敏感度增加，才使血糖下降<sup>52</sup>。

2. 中藥治療：一般可以分為下列幾種<sup>53</sup>：

- a. 按病機立法組方。糖尿病病機以陰虛燥熱為主，但常存有氣陰兩虛，瘀血阻滯，脾氣虛弱及肝鬱氣滯等病機，所以治療有所不同。
- b. 以基本方為主治療。以基本方為主，再隨症加減，常用之基本方如：降糖 1 號<sup>54</sup>、或一些自擬湯劑，如：劉國英的基本方<sup>55</sup>。

c.

專方治療。以單方治療，不予以加減，如：消渴靈<sup>56</sup>、資生湯

<sup>57</sup>。

3. 針藥合治：提倡針灸配合中藥治療的學者也不少，例如：吳維平於《針灸臨床雜誌》<sup>58</sup>中施以“合治湯”(熟地、麥冬、車前子、山茱萸、人參)，配合針刺膈穴、脾穴、足三里、三陰交等主穴，再依上、中、下消之症狀不同來配穴”，發現無效率僅 6.4%。袁輝戎等人以益氣活血中藥加上針刺陽池及關元治療，也有不錯的療效<sup>59</sup>。
4. 中西醫結合治療：一般是以中藥合併西醫降血糖藥來治療，對照組為單用西藥，發現降血糖效果更好<sup>60</sup>；或使用中藥，病情嚴重者合併西醫降血糖藥，發現治療後血糖控制情形良好<sup>61</sup>。

另外林志剛在原有的西藥上，加上中藥與針刺三陰交（或加足三里），發現降血糖的效果更好<sup>62</sup>。

5. 中醫降血糖之現代研究：有一些少數的中醫成方被使用於降血糖，並且予以研究可能機轉。例如：桂附地黃丸藉由減少肝臟的葡萄糖新生作用，而且桂附地黃丸的主成分：附子，一樣有減少肝臟的葡萄糖新生作用。所以桂附地黃丸的降血糖機轉與 metformin 相似<sup>63</sup>。此外，以地黃丸餵食正常大鼠及胰島素阻抗型大鼠，皆可見血糖下降，不過對於胰島素依賴型大鼠就無此作用，所以地黃丸可能可以刺激胰島素分泌<sup>64</sup>。

### 三 張仲景對糖尿病的認識

漢代張仲景在其所著之《傷寒雜病論》中所創之若干方劑，對糖尿病及其併發症之治療提供後世一些方向：

#### 1. 治療糖尿病症狀

- a. 口渴多飲：《傷寒論》陽明篇及《金匱》消渴小便不利淋病脈證並治：“渴欲飲水，口乾舌燥者，白虎加人參湯主之”，白虎加人參湯具有瀉火救陰，清熱生津之功，糖尿病過程中若見燥熱損傷肺陰，而至肺津不足，可與此方治之。至於科學研究，可於《福建中醫學院學報》的“白虎人參湯加減方對糖尿病模型大鼠影響的實驗研究”<sup>65</sup>，發現確實可有效降低血糖，及膽固醇、三酸甘油脂。

- b. 小便多：《金匱》消渴小便不利淋病脈證並治：男子消渴小便反多，以飲一斗，小便一斗，腎氣丸主之。腎氣丸具有補腎化氣，蒸騰津液上承之功效，對於糖尿病中晚期之虛火熾盛，以致腎虛精虧，固攝失權者合適。至於科學研究，可於《浙江中醫雜誌》的“金匱腎氣丸為主治療早期糖尿病腎病”<sup>66</sup>中發現治療一個月後，82.6% 有效降低蛋白尿。

2. 治療糖尿病神經病變，一般出現的症狀為四肢末稍感覺異常或麻木或疼痛。《金匱》血痺虛勞病脈證並治：血痺陰陽俱微，寸口關上微，尺中小緊，外證身體不仁，如風痺狀，黃耆桂枝五物湯主之。糖尿病陰血耗傷，四肢失之濡養，證見肌膚麻木，



或蟻行膚中，如戴手套襪子。現代科學研究，可於《天津中醫》雜誌的“黃耆桂枝五物湯加減治療糖尿病周圍神經病變 56 例”<sup>67</sup>中發現配合西藥控制血糖，90.1% 病患有效解決此一困擾。

3. 治療糖尿病腎病變，一般表現為蛋白尿，或腎功能減退，或是小便減少以至於發生浮腫。《金匱》消渴小便不利淋病脈證並治：脈浮發熱，渴欲飲水，小便不利者，豬苓湯主之。豬苓湯具有滋陰利水之功，用於陰虛水泛之證。於《河南中醫學刊》“豬苓湯治療糖尿病性腎病 35 例臨床報導”<sup>68</sup>，發現 85% 有效減輕蛋白尿。
  
4. 治療糖尿病胃病變，一般患者的表現為食慾不振，嚴重者會噁心與嘔吐。《金匱》嘔吐噦下利病脈證並治：嘔而腸鳴，心下痞者，半夏瀉心湯主之。治療胃火傷氣，脾氣受損，或胃腸熱甚，氣逆於上，或胃熱下迫，熱行腸間，出現之症狀。現代研究有《四川中醫》的“半夏瀉心湯治療糖尿病胃輕癱 50 例”<sup>69</sup>，發現於 9~30 天內，有效率達 96%。

## 第八節 足三里

### 一 足三里的位置

《素問》 針解篇：所謂三里者，下膝三寸也。根據黃維三的《針灸科學》所述，其位置在下腿前外側，膝下三寸，脛骨外廉肌肉宛宛中，兩筋分肉間<sup>70</sup>。

### 二 足三里的治療功用

強壯要穴和肚腹疾病之常用穴主治胃之腑病、經病、對改善脾胃功能有效。《針灸科學》所述此穴主治：胃中寒、心腹脹痛、逆氣上攻、臟器虛憊、胃氣不足、惡聞食臭、腹脹腸鳴、食不化、大便不通、腰痛膝弱、不得俯仰、小腸氣、膝脛酸痛、目不明、虛損羸弱<sup>70</sup>。

### 三 足三里與游離脂肪酸

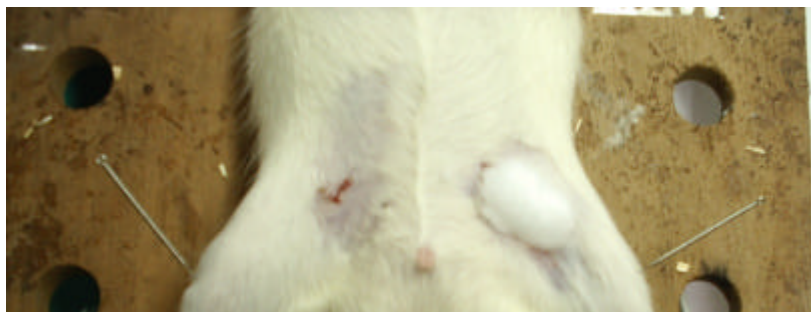
依據 Liao 的研究<sup>71</sup>，發現針刺足三里能夠使肝臟對檸檬酸鹽的代謝發生改變，增加葡萄糖的製造外，還會減少游離脂肪酸、酮體、游離膽固醇的生成。

## 第二章 材料與方法

### 第一節 實驗步驟

#### 一 實驗準備：

1. 取用雄性 wistar 大白鼠 (購自於國科會), 200 ~ 300 g, 隨機分成 2 組, 每組各 10 隻, 分別為對照組、實驗組, 所有大白鼠進入實驗前, 先禁食 12 小時。
2. 麻醉方法: pentobarbital 40 mg/kg (加拿大 MTC 製藥公司出品, 台灣世強化學製藥公司代理, 管制藥品登記證字號: HRP09200000101) 腹膜腔注射。
3. 電針方法: 以針刺兩腳足三里 (如圖 2.1, 針具採用千輝公司出品之 0.5 寸 30 號針), 接上電針機 (Han's Healthronic Likon, 台灣) 使用, 右足接正極, 電針劑量為 15 Hz, 10 mA 電刺激 60 分鐘 (如圖 2.2), 足三里之定位採同身寸法, 將外膝眼至外踝分成 16 等分, 於上 3/16 位置, 進針。





檢測。  
靜脈注射  
七日後  
糖尿病，  
0 mg/kg  
於實驗開

始時(0分鐘),接受皮下注射短效胰島素 (regular insulin) 1 U/kg (Novo Nordisk 公司出品,丹麥)。

8. 接受靜脈注射葡萄糖耐受試驗 (intravenous glucose tolerance test, ivGTT) 組,於實驗開始時,接受 1 g/kg 葡萄糖 (信東化學製藥公司出品,台灣) 於靜脈注射。
9. 接受 naloxone 阻斷試驗組,於電針前 30 分鐘,先施予 naloxone 1mg/kg (Sigma 公司出品,美國) 於靜脈注射。

## 二 實驗分配圖

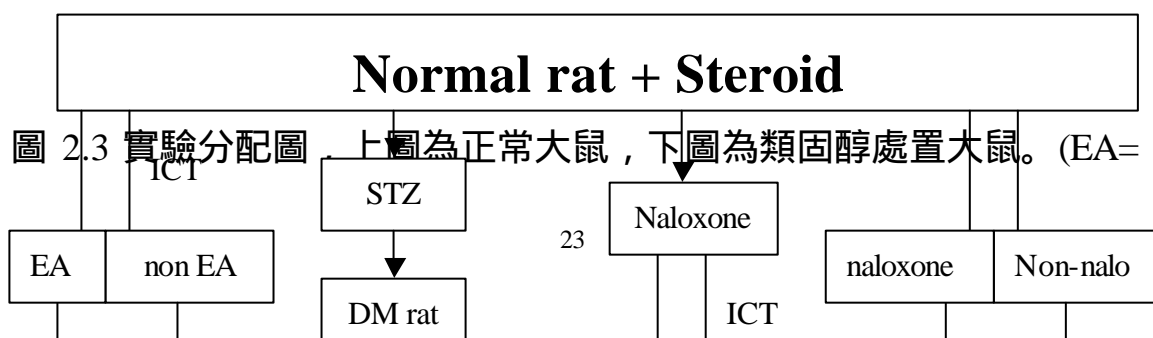
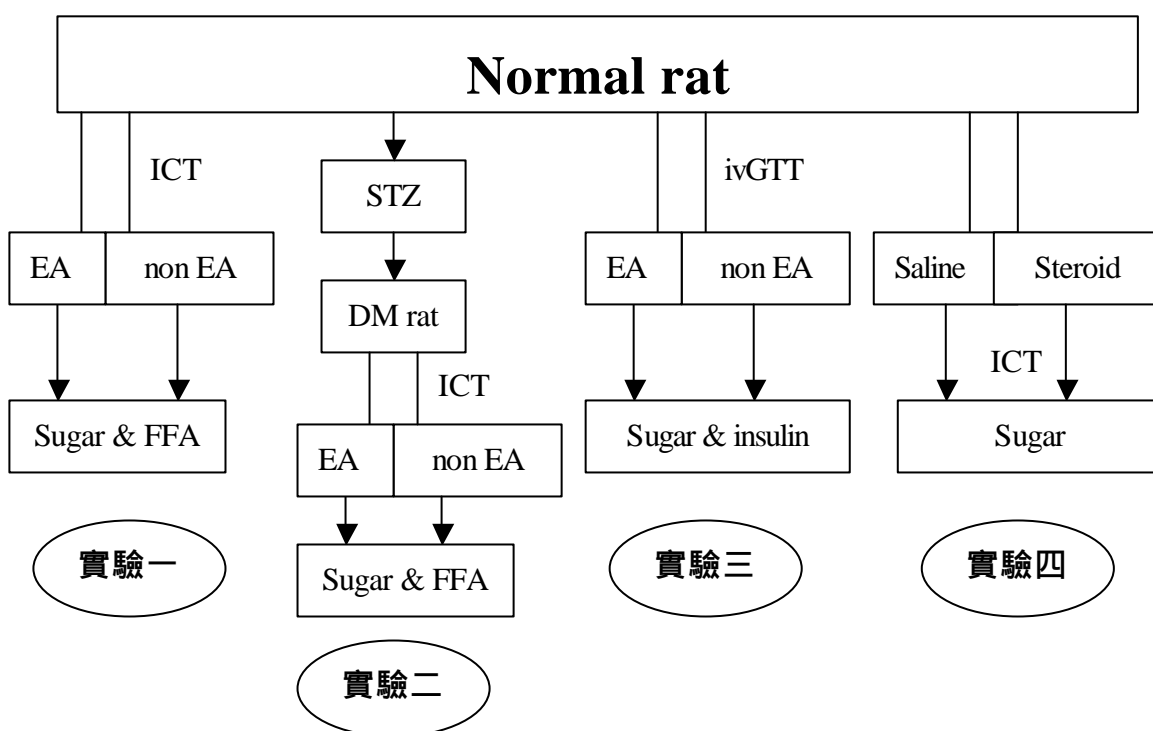


圖 2.3 實驗分配圖 上圖為正常大鼠，下圖為類固醇處置大鼠。(EA=

電針，non-EA=非電針，ICT=胰島素挑戰試驗，ivGTT=靜脈注射葡萄糖耐受試驗，STZ=streptozotocin)

### 三 實驗步驟

#### 非類固醇處置組

##### 實驗一 (Wistar rat with ICT- EA for glucose and FFA)

使用正常之大鼠。

皆接受胰島素挑戰試驗 (ICT)。

實驗組：麻醉再予以電針 60 分鐘。

對照組：僅麻醉，不予以電針。

實驗開始後之 0、30、60 分鐘，為大白鼠抽血供檢測血糖及游離脂肪酸 (Free fatty acid, FFA)。

##### 實驗二 (STZ with ICT- EA for glucose and FFA)

將大鼠先誘發成糖尿病鼠。

皆接受胰島素挑戰試驗 (ICT)。

實驗組：麻醉再予以電針 60 分鐘。

對照組：僅麻醉，不予以電針。

實驗開始後之 0、30、60 分鐘，為大白鼠抽血供檢測血糖及游離脂肪酸。

##### 實驗三 (Wistar rat with ivGTT – EA for glucose and insulin)

使用正常之大鼠。

皆接受靜脈注射葡萄糖耐受試驗 (ivGTT)。

實驗組：麻醉再予以電針 60 分鐘。

對照組：僅麻醉，不予以電針。

實驗開始後之 0、15、30、60、90 分鐘，為大白鼠抽血供檢測血糖值及胰島素值。

#### 類固醇處置組

##### 實驗四 (Steroid-induced insulin resistance)

使用正常之大鼠。

皆接受胰島素挑戰試驗 (ICT)。

皆不予以電針。

實驗組：先注射類固醇，然後麻醉。

對照組：施打等量生理食鹽水，然後麻醉。

實驗開始後之 Q 3Q 60 分鐘，為大白鼠抽血供檢測血糖值。

#### 實驗五(Wistar rat with steroid, ICT- EA for glucose and FFA)

使用正常之大鼠。

皆先注射類固醇。

皆接受胰島素挑戰試驗 (ICT)。

實驗組：麻醉再予以電針 60 分鐘。

對照組：僅麻醉，不予以電針。

實驗開始後之 Q 3Q 60 分鐘，為大白鼠抽血供檢測血糖值及游離脂肪酸。

#### 實驗六 (STZ with steroid, ICT- EA for glucose and FFA)

將大鼠先以 STZ 誘發成病鼠。

皆先注射類固醇。

皆接受胰島素挑戰試驗 (ICT)。

實驗組：麻醉再予以電針 60 分鐘。

對照組：僅麻醉，不予以電針。

實驗開始後之 Q 3Q 60 分鐘，為大白鼠抽血供檢測血糖及游離脂肪酸。

#### 類固醇處置組之阻斷實驗

##### 實驗七 (Wistar rat with steroid, ICT, naloxone- EA for glucose)

使用正常之大鼠。

皆先注射類固醇。

皆接受胰島素挑戰試驗 (ICT)。

皆於電針前 30 分鐘，先施予 naloxone 1mg/kg 靜脈注射。

實驗組：麻醉再予以電針 60 分鐘。



對照組：僅麻醉，不予以電針。

實驗開始後之 Q 3Q 60 分鐘，為大白鼠抽血供檢測血糖值。

實驗八 (Wistar rat with steroid, ICT, EA- naloxone for glucose)

使用正常之大鼠。

皆先注射類固醇。

皆接受胰島素挑戰試驗 (ICT)。

皆施予電針治療六十分鐘。

實驗組：於電針前 30 分鐘，先施予 naloxone 1mg/kg 靜脈注射，再麻醉。

對照組：於電針前 30 分鐘，先施予等量生理食鹽水靜脈注射，再麻醉。

實驗開始後之 Q 3Q 60 分鐘，為大白鼠抽血供檢測血糖值。

## 第二節 檢驗方法

### 一 胰島素檢驗：

使用 Roche 公司的 Elecsys® systems，每一組可以測試 100 個檢體，測試方法為免疫分析法 (immunoassay) 中的 electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA)。試驗原理簡介如下：以 20  $\mu$ l 的血清加入兩種試劑，分別為 biotinylated monoclonal insulin-specific antibody 及 monoclonal insulin-specific antibody labeled with a ruthenium complex，形成混合物，再加入 streptavidin labeled microparticles，會有 biotin-streptavidin 交互作用，黏附於固體相，將此反應物吸入測試管中，以電極通電測試。檢驗的範圍為 1.39 ~ 6945 pmol/l，而正常人的範圍約 17.8 ~ 173 pmol/l。

### 二 游離脂肪酸(FFA)檢驗：

使用 Radox 公司的 FA 115 試劑，每一組可以測試 30 個檢體，測試方法為比色法 (colorimetric method)。試驗原理簡介如下：FFA+ATP+CoA 於 acetyl CoA synthetase 作用下可形成 acetyl CoA，Acetyl CoA +O<sub>2</sub> 於 Acetyl CoA oxidase 作用下可形成 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>，H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 4-aminoantipyrine + N-ethyl- (2hydroxy-3-sulphopropyl) m-toluidine 於 peroxidase 作用下可形成紫色物質，藉由檢體與標準品間的比色 (於 550 nm 光線)，可以計算出檢體的游離脂肪酸含量，單位為 meq/l

### 三 血糖檢驗：

使用 Hemagen Diagnostics 公司的 Raichem 子公司之 Glucose UV 試劑。試驗原理簡介如下：glucose + ATP 於 Hexokinase 之作用下，會形成 G-6-P 與 ADP，G-6-P + NAD 於 G-6-P dehydrogenase 作用下，形成 6-PG 及 NADH，因而增加 UV 於 340 nm 之吸收值。藉由檢體與水之間的比較，可以計算出檢體的葡萄糖含量，單位為 mg/dl。

### 第三節 統計方法

血糖下降百分比的計算方法是以實驗後某一時間點的血糖值減去實驗開始時 (0 分鐘) 的血糖值，所得之結果再除以實驗開始時 (0 分鐘) 的血糖值，數值以百分比表示。胰島素及游離脂肪酸的下降百分比的計算方法方式與血糖下降百分比的計算方法相同。

本實驗採用  $t$  檢定 ( $t$  test) 比較對照組與實驗組之間的差異，若  $P$  值  $<0.05$ ，其差異為有意義 (significant)。

## 第三章 結果

### 非類固醇處置組

#### 實驗一 Wistar rat with ICT- EA for glucose

ICT 的情況下，正常大鼠於電針處置後 30 及 60 分鐘，與未接受電針組之間血糖都有差異。

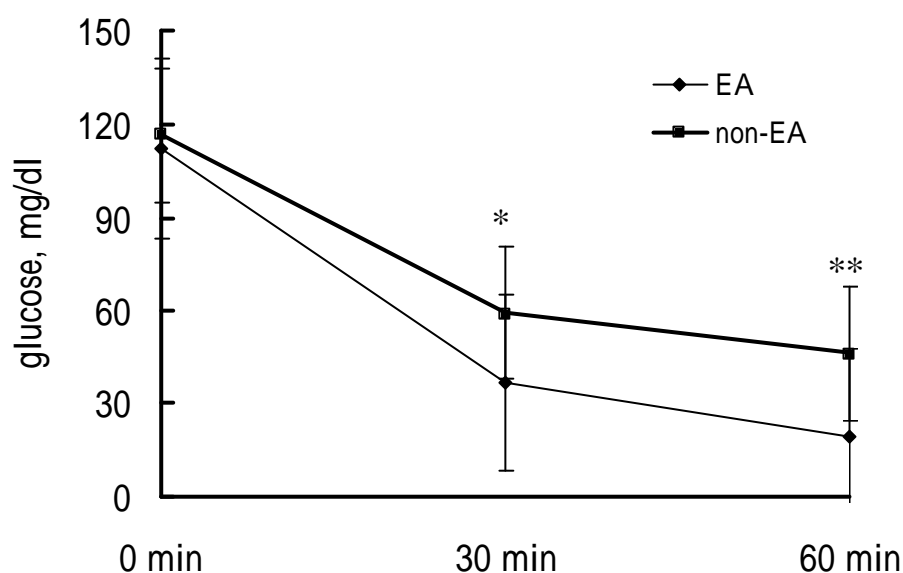


圖 3.1 Wistar rat with ICT- EA for glucose. \*,  $P < 0.05$ ; \*\*,  $P < 0.005$ . (EA=電針, non EA=非電針)

若比較血糖下降百分比，30 分鐘時，電針組的下降百分比為-67.2%，對照組的下降百分比為-49.3%，兩組間的  $P$  值為 0.033。60 分鐘時，電針組的下降百分比為-83.1%，對照組的下降百分比為-60.4%，兩組間的  $P$  值為 0.001。

### 實驗一 Wistar rat with ICT- EA for FFA

ICT 的情況下，正常大鼠於電針處置後 60 分鐘，與未接受電針組之間 FFA 有差異。

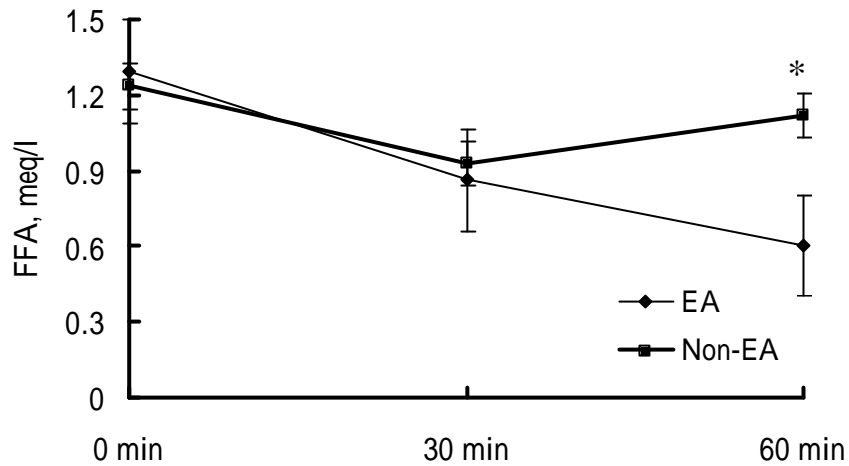


圖 3.2 Wistar rat with ICT- EA for FFA. \*,  $P < 0.05$ .

若比較 FFA 下降百分比，30 分鐘時，電針組的下降百分比為-37.1%，對照組的下降百分比為-12.7%，兩組間的  $P$  值  $> 0.05$ 。60 分鐘時，電針組的下降百分比為-56.6%，對照組的下降百分比為 2.1%，兩組間的  $P$  值為 0.003。

## 實驗二 STZ with ICT- EA for glucose

ICT 的情況下，糖尿病大鼠於電針處置後 60 分鐘，與未接受電針組之間血糖有差異。

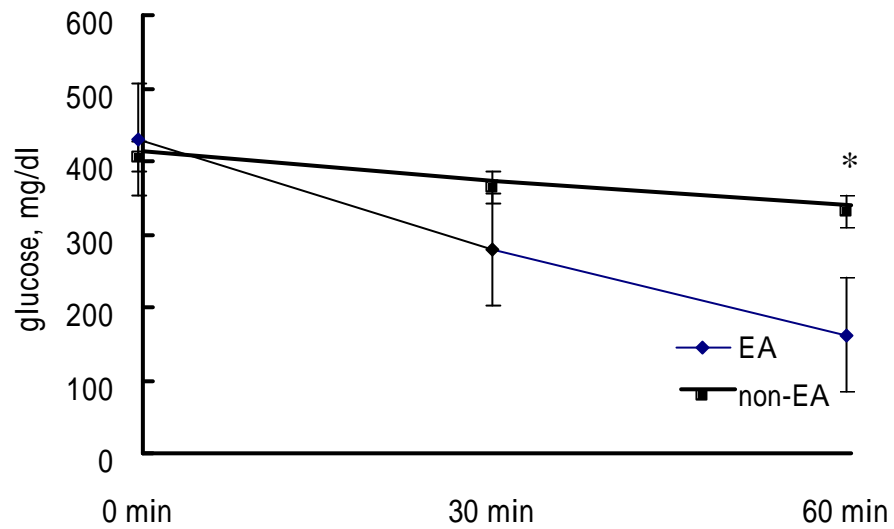


圖 3.3 STZ with ICT- EA for glucose. \*,  $P < 0.05$ .

若比較血糖下降百分比，30 分鐘時，電針組的下降百分比為-36.5%，對照組的下降百分比為-9.9%，兩組間的  $P$  值為 0.002。60 分鐘時，電針組的下降百分比為- 63.9%，對照組的下降百分比為-17.8%，兩組間的  $P$  值為 0.001。

## 實驗二 STZ with ICT- EA for FFA

ICT 的情況下，糖尿病大鼠於電針處置後 60 分鐘，與未接受電針組之間 FFA 有差異。

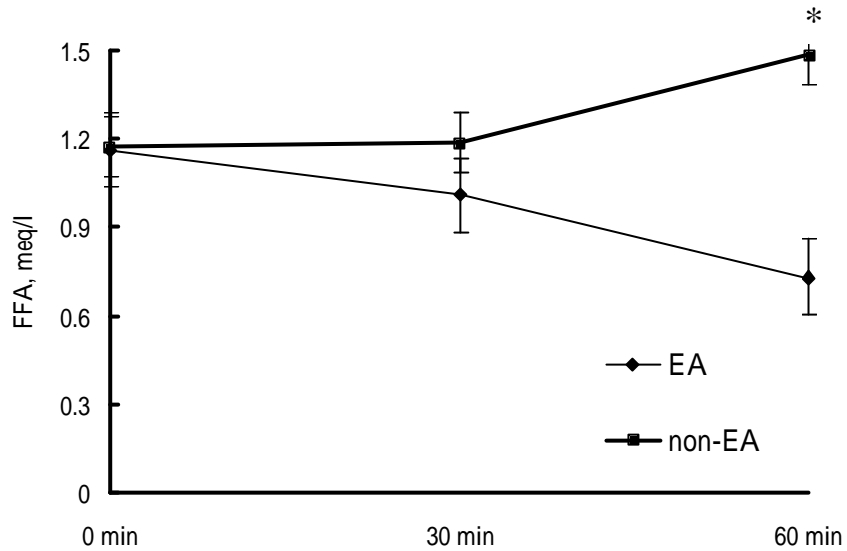


圖 3.4 STZ with ICT- EA for FFA. \*,  $P < 0.05$ .

若比較 FFA 下降百分比，30 分鐘時，電針組的下降百分比為 9.9%，對照組的下降百分比為 4.16%，兩組間的  $P$  值  $> 0.05$ 。60 分鐘時，電針組的下降百分比為 -29.2%，對照組的下降百分比為 51.4%，兩組間的  $P$  值  $> 0.05$ 。

### 實驗三 Wistar rat with ivGTT - EA for glucose

正常大鼠於電針處置後 15、30、60 及 90 分鐘，與未接受電針組之間血糖有差異。

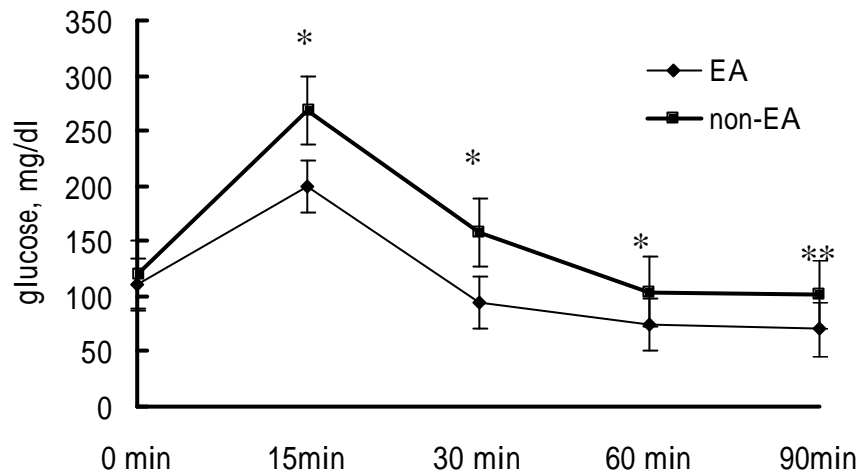


圖 3.5 Wistar rat with ivGTT - EA for glucose. \*,  $P < 0.05$ ; \*\*,  $P < 0.005$ .

若比較血糖下降百分比，15 分鐘時，電針組的下降百分比為 87.3%，對照組的下降百分比為 148.6%，兩組間的  $P$  值  $> 0.05$ 。30 分鐘時，電針組的下降百分比為 -11.3%，對照組的下降百分比為 49.9%，兩組間的  $P$  值  $> 0.05$ 。60 分鐘時，電針組的下降百分比為 -29.2%，對照組的下降百分比為 -6.9%，兩組間的  $P$  值  $> 0.05$ 。90 分鐘時，電針組的下降百分比為 -29.3%，對照組的下降百分比為 -8.06%，兩組間的  $P$  值  $> 0.05$ 。



### 實驗三 Wistar rat with ivGTT - EA for insulin

正常大鼠於電針處置後 15、30、60 及 90 分鐘，與未接受電針組之間胰島素無差異。

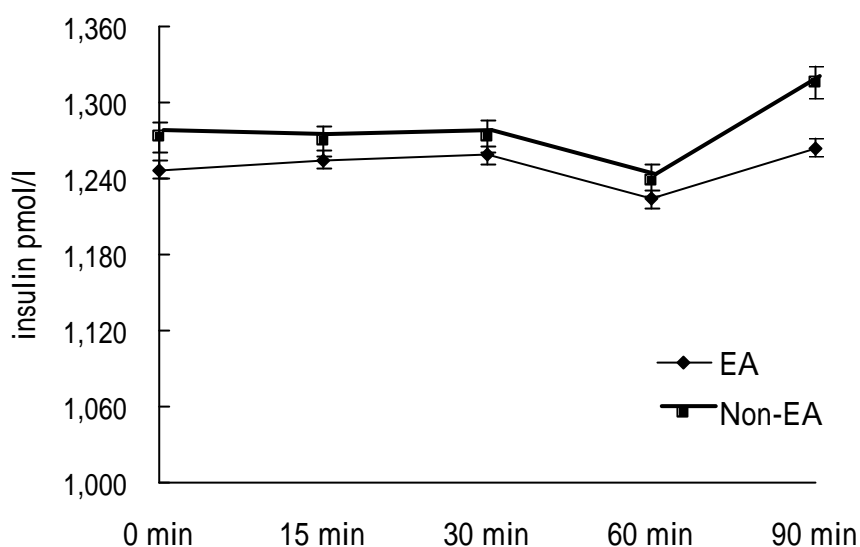


圖 3.6 Wistar rat with ivGTT - EA for insulin.

若比較胰島素下降百分比，15 分鐘時，電針組的下降百分比為 0.5%，對照組的下降百分比為 0.056%，兩組間的  $P$  值  $>0.05$ 。30 分鐘時，電針組的下降百分比為 1.2%，對照組的下降百分比為 0.2%，兩組間的  $P$  值  $>0.05$ 。60 分鐘時，電針組的下降百分比為 -1.9%，對照組的下降百分比為 -2.6%，兩組間的  $P$  值  $>0.05$ 。90 分鐘時，電針組的下降百分比為 1.3%，對照組的下降百分比為 3.8%，兩組間的  $P$  值  $>0.05$ 。

## 類固醇處置組

### 實驗四 Steroid-induced insulin resistance

ICT 的情況下，正常大鼠於類固醇處置後 30 及 60 分鐘，與未接受類固醇處置組之間血糖沒有差異；但若以下降百分比來看，於 60 分鐘，與未接受電針組之間血糖有差異。

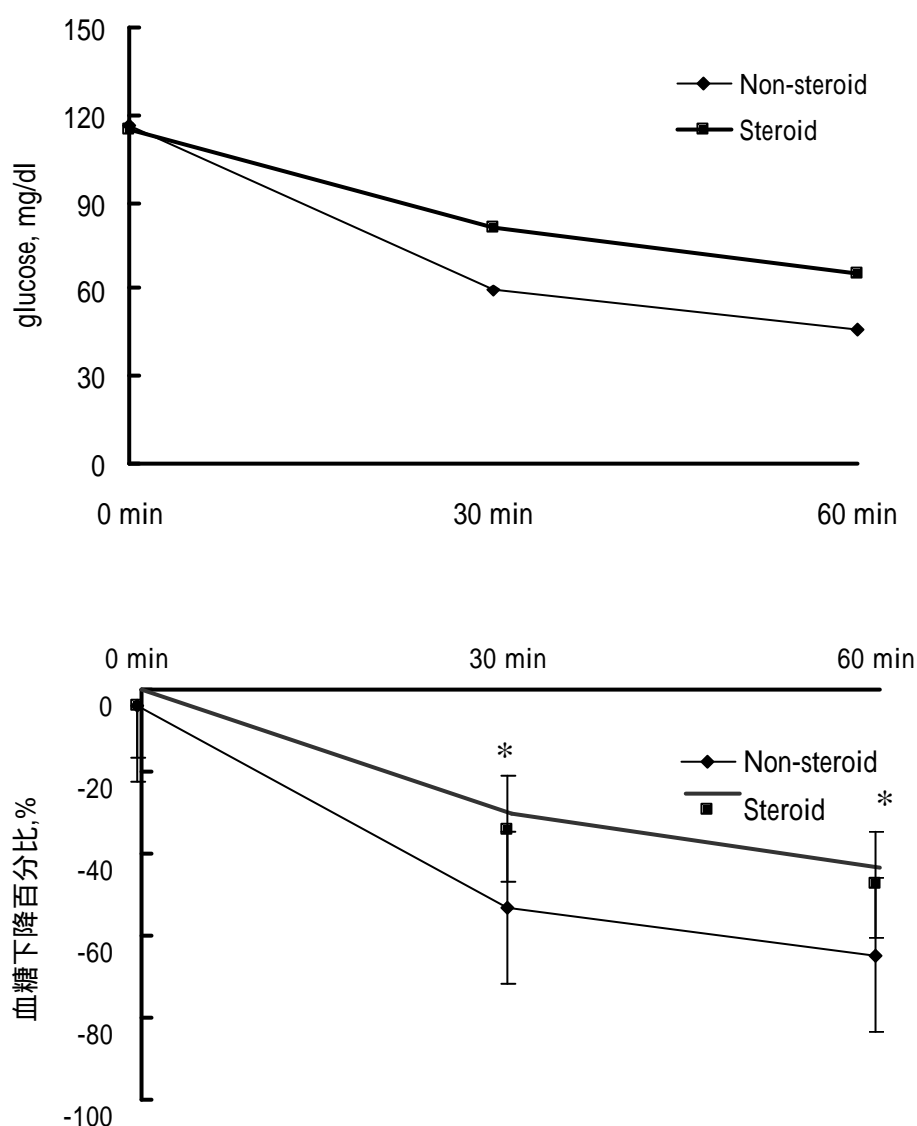


圖 3.7 類固醇會產生胰島素阻抗. 上圖為血糖值之變化,下圖為血糖下降百分比. \*,  $P < 0.05$ . Non-Steroid=非類固醇組, Steroid=類固醇組.

實驗五 Wistar rat with steroid, ICT- EA for glucose

ICT 的情況下，類固醇處置過的正常大鼠於電針處置後 30 及 60 分鐘，與未接受電針組之間血糖都有差異。

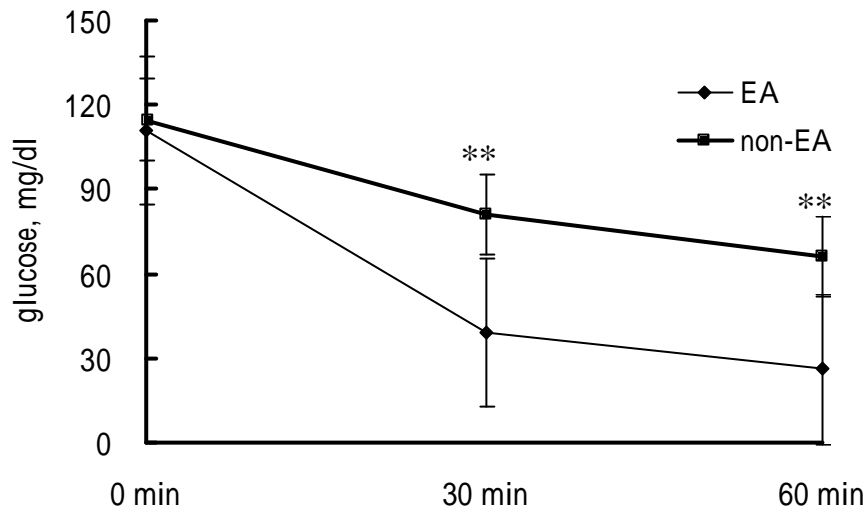


圖 3.8 Wistar rat with steroid, ICT- EA for glucose. \*\*,  $P < 0.005$ .

若比較血糖下降百分比，30 分鐘時，電針組的下降百分比為-65.0%，對照組的下降百分比為-30.1%，兩組間的  $P$  值為  $< 0.001$ 。60 分鐘時，電針組的下降百分比為-76.5%，對照組的下降百分比為-43.6%，兩組間的  $P$  值為  $< 0.001$ 。

實驗五 Wistar rat with steroid, ICT - EA for FFA

ICT 的情況下，類固醇處置過的正常大鼠於電針處置後 30 及 60 分鐘，與未接受電針組之間 FFA 都有差異。

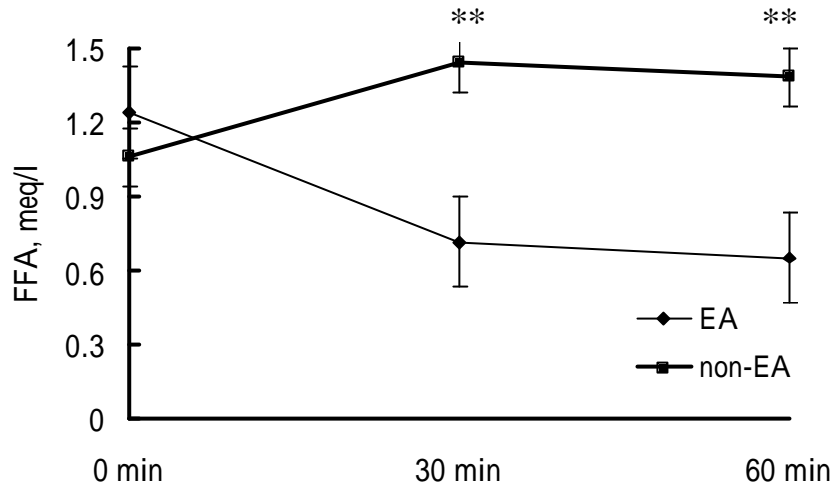


圖 3.9 Wistar rat with steroid, ICT - EA for FFA. \*\*,  $P < 0.005$ .

若比較 FFA 下降百分比，30 分鐘時，電針組的下降百分比為-38.9%，對照組的下降百分比為 42.7%，兩組間的  $P$  值為 0.001。60 分鐘時，電針組的下降百分比為-46.1%，對照組的下降百分比為 34.5%，兩組間的  $P$  值為 $<0.001$ 。

### 實驗六 STZ with steroid, ICT- EA for glucose

ICT 的情況下，類固醇處置過的糖尿病大鼠於電針處置後 30 及 60 分鐘，與未接受電針組之間血糖都無差異；但若以下降百分比來看，於 60 分鐘，與未接受電針組之間血糖有差異。

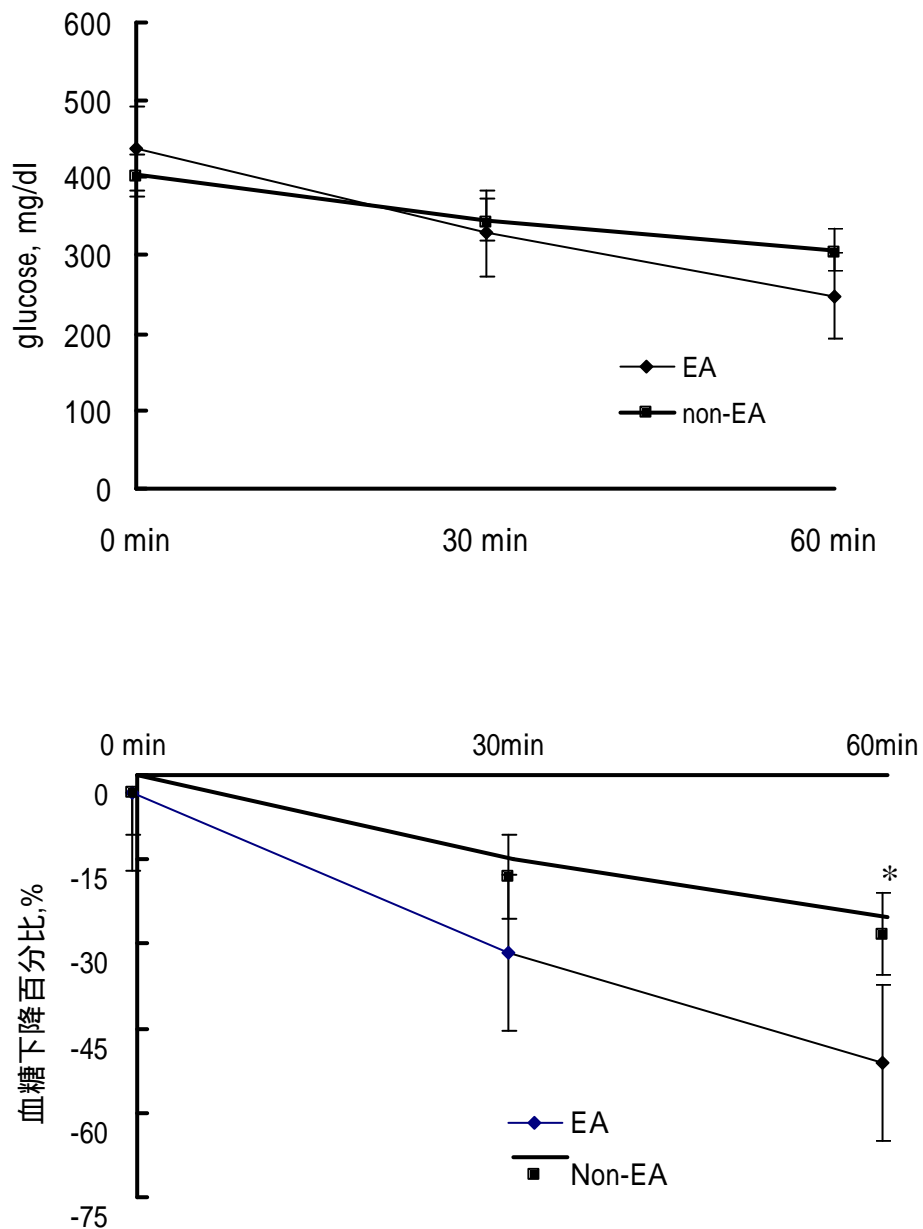


圖 3.10 STZ with steroid, ICT- EA for glucose，上圖為血糖值之變化，下圖為血糖下降百分比。\*， $P < 0.05$ .

### 實驗六 STZ with steroid, ICT- EA for FFA

ICT 的情況下，類固醇處置過的糖尿病大鼠於電針處置後 60 分鐘，與未接受電針組之間 FFA 有差異。

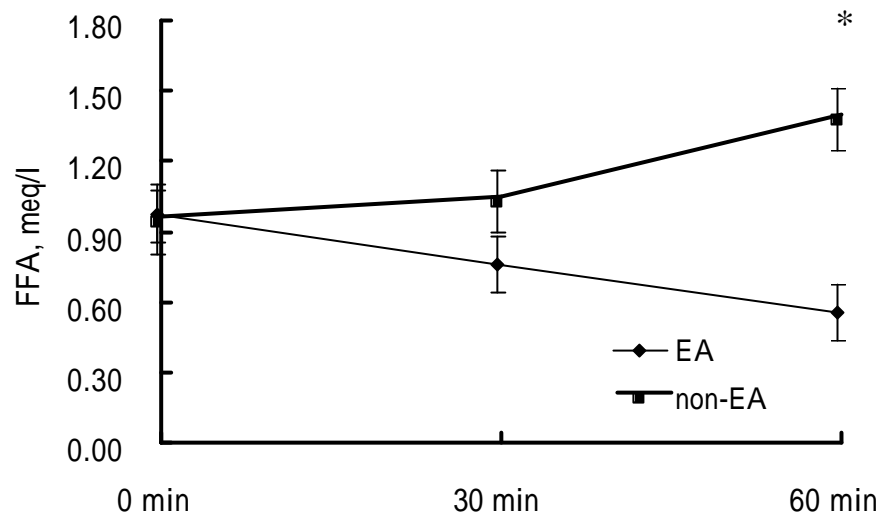


圖 3.11 STZ with steroid, ICT- EA for FFA. \*,  $P < 0.05$ .

若比較 FFA 下降百分比，30 分鐘時，電針組的下降百分比為-17.9%，對照組的下降百分比為 16.1%，兩組間的  $P$  值  $> 0.05$ 。60 分鐘時，電針組的下降百分比為-35.5%，對照組的下降百分比為 69.9%，兩組間的  $P$  值  $> 0.05$ 。

## 類固醇處置組之 naloxone 阻斷實驗

### 實驗七 Wistar rat with steroid, ICT, naloxone- EA for glucose

ICT 的情況下，接受 naloxone 及類固醇處置過的正常大鼠於電針處置後 30 及 60 分鐘，與未接受電針組之間血糖都有差異。

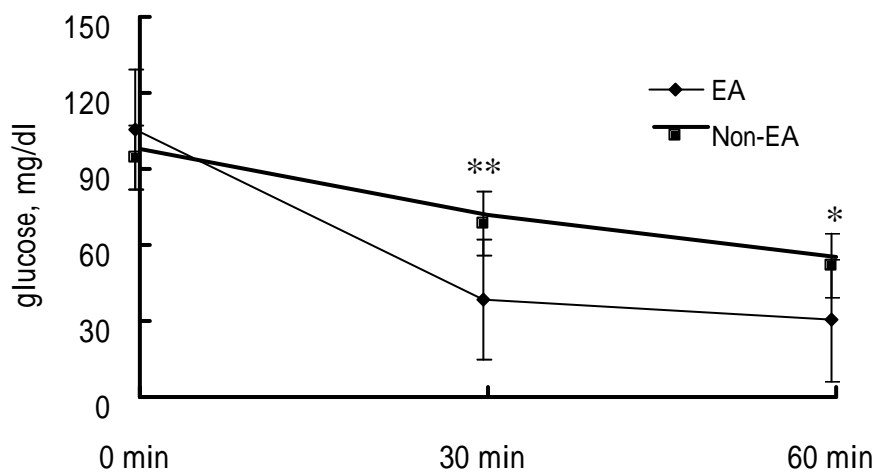


圖 3.12 Wistar rat with steroid, ICT, naloxone- EA for glucose. \*,  $P < 0.05$ ; \*\*,  $P < 0.005$ .

若比較血糖下降百分比，30 分鐘時，電針組的下降百分比為-62.0%，對照組的下降百分比為-26.7%，兩組間的  $P$  值為  $< 0.001$ 。60 分鐘時，電針組的下降百分比為-69.6%，對照組的下降百分比為-43.4%，兩組間的  $P$  值為 0.001。

實驗八 Wistar rat with steroid, ICT, EA- naloxone for glucose

ICT 的情況下，接受類固醇處置過的正常大鼠於電針處置後 30 及 60 分鐘，不管有無接受 naloxone 處置，兩組之間血糖都無差異。

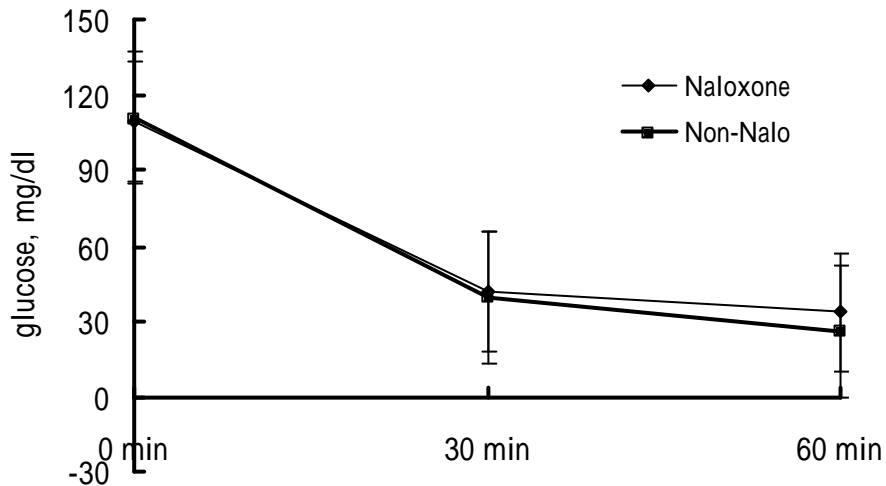


圖 3.13 Wistar rat with steroid, ICT, EA- naloxone for glucose.

Non-Nalo=非 naloxone 處置組, Naloxone=naloxone 處置組.

若比較血糖下降百分比，30 分鐘時，電針組的下降百分比為-62.0%，對照組的下降百分比為-65.0%，兩組間的  $P$  值  $>0.05$ 。60 分鐘時，電針組的下降百分比為-69.6%，對照組的下降百分比為-76.5%，兩組間的  $P$  值  $>0.05$ 。



## 五 實驗結果總整理

表 3.1 實驗結果總整理。( ) 為實驗組與對照組間，實驗之主要控制項目。\*,  $P < 0.05$ ; \*\*,  $P < 0.005$ ; NS= no significant.

實驗名稱	30 分鐘	60 分鐘		
非類固醇處置組：				
一 Wistar rat with ICT- (EA) for glucose	*	**		
Wistar rat with ICT- (EA) for FFA	NS	*		
二 STZ with ICT- (EA) for glucose	NS	*		
STZ with ICT- (EA) for FFA	NS	*		
類固醇處置組：				
四 Steroid-induced insulin resistance	*	*		
五 Wistar rat with steroid, ICT- (EA) for glucose	**	**		
Wistar rat with steroid, ICT- (EA) for FFA	**	**		
六 STZ with steroid, ICT- (EA) for glucose	NS	*		
STZ with steroid, ICT- (EA) for FFA	NS	*		
類固醇處置組之 naloxone 阻斷實驗：				
七 Wistar rat with steroid, ICT, naloxone- (EA) for glucose	**	*		
八 Wistar rat with steroid, ICT, EA- (naloxone) for glucose	NS	NS		
實驗名稱	15 分鐘	30 分鐘	60 分鐘	90 分鐘
三 Wistar rat with ivGTT- (EA) for glucose	*	*	*	**
Wistar rat with ivGTT- (EA) for insulin	NS	NS	NS	NS

## 六 實驗結果總結：

### 對於未給予類固醇大鼠

1. 電針足三里可以提升 ICT 於正常大鼠的血糖下降程度，且 FFA 也會減少。
2. 電針足三里可以提升 ICT 於糖尿病大鼠的血糖下降程度，但必須遲至 60 分鐘才出現效果，且與 FFA 減少有正相關。
3. 電針足三里可以提升正常大鼠的 ivGTT 血糖下降程度，但與胰島素無關。

### 對於給予類固醇大鼠

1. 單純給予類固醇會增加胰島素阻抗。
2. 電針足三里可以提升 ICT 於類固醇處置之正常大鼠的血糖下降程度，且與 FFA 減少有正相關。
3. 電針足三里可以提升 ICT 於類固醇處置之糖尿病大鼠的血糖下降程度，但必須遲至 60 分鐘才出現效果，與 FFA 減少有正相關。

### 對於類固醇處置大鼠之 naloxone 阻斷實驗

1. Naloxone 處置過的類固醇處置大鼠，電針足三里仍可以提升 ICT 的血糖下降程度；但比較有與無 naloxone 處置的大鼠，相同電針足三里卻不見在 ICT 的血糖下降差異。

## 第四章 討論

本研究選用足三里為治療穴位，主要是因為其屬於足陽明胃經，取其經脈連繫的意味，加上許多學者皆建議針灸治療糖尿病選用足三里，如黃維三的《針灸科學》<sup>50</sup>提到：“先針內關、足三里，繼針中脘、下脘，灸脾俞、腎俞、關元、三陰交”；又如林永平於《福建中醫藥》<sup>51</sup>雜誌中以足三里為糖尿病治療主穴之一；吳維平於《針灸臨床雜誌》<sup>58</sup>中施以“合治湯”配合足三里等穴位。至於選用 15Hz 為電針治療頻率，主要是參考 Chang 等人的對去除腎上腺老鼠所做的  $\beta$ -endorphin 研究<sup>72</sup>，發現以 15Hz 治療能激發多源性的腦內啡參與降血糖效果，降血糖效果更好。

本實驗中確認類固醇會造成正常大鼠的胰島素阻抗，以便為接下來的一系列類固醇所致胰島素阻抗進行實驗。實驗發現，對於未給予類固醇大鼠，電針足三里可以提升 ICT 於正常大鼠的血糖下降程度，且 FFA 也會減少，對於於糖尿病大鼠也有相同的反應，只是必須遲至 60 分鐘才出現效果。對於給予類固醇大鼠，本研究發現電針足三里所影響之 ICT 於正常大鼠或是糖尿病大鼠的血糖下降程度，以及 FFA 減少的情形，都與未給予類固醇大鼠相似。雖然由本實驗無法直接推論出是否電針足三里改善胰島素的敏感度的主因，就是透過降低血中游離脂肪酸的效果，不過藉由二者的平行結果，FFA 在此扮演極為重要的角色。

實驗三中，電針足三里可以提升正常大鼠的 ivGTT 血糖下降程度，對於外來的葡萄糖，也能夠使大鼠的血糖值更早 30 分鐘回到正常值。電針可以加強降血糖的效果，卻不必增加胰島素的分泌，證實了其最可能是週邊組織的胰島素敏感性被電針足三里所提升。

實驗六中，因為治療組的血糖一開始便比實驗組略高，以致於 60 分鐘時，雖然治療組的下降情形較明顯，但統計上看不出來；因此再統計兩組血糖值的下降百分率以排除此些微的干擾，便能見到其統計上有差異性。

由 Cheng 等人的研究發現  $\beta$ -endorphin 本身有降血糖的效果<sup>40</sup>，Lin 等人發現針刺大鼠所造成的腦內啡增加，主要是源自於腎上腺<sup>42</sup>。所以本實驗也想對知道類固醇處置後的大鼠，其電針所引起的胰島素增敏效果，是否與內生性嗎啡相關。在類固醇處置大鼠之阻斷實驗中，naloxone 處置過的類固醇處置大鼠，電針足三里仍可以提升 ICT 的血糖下降程度；但於相同電針足三里下的情形下，naloxone 處置的大鼠卻不見 ICT 的血糖下降差異。因此電針之所以可以減輕類固醇所引起之胰島素阻抗作用，可能有其他的機轉參與，內生性嗎啡應非主要角色。

既然絕大多數的糖尿病屬於第二型，為何本研究採用以 streptozotocin 注射來製造第一型糖尿病的大白鼠？主要是由於 streptozotocin 注射所製造的第一型糖尿病模型已經是廣為學界所接受。另一方面，以第一型糖尿病大白鼠為實驗對象，既然此類大白鼠的胰臟已經遭受不可逆的破壞，無法分泌胰島素，所以若能達到降血糖的結果，就可以確定其機轉來自於週邊組織的胰島素敏感性增加，而非胰島素分泌增加。

一次的電針足三里是否可以維持長期改善胰島素的敏感度的效果，於此實驗中並未加以研究，不過藉由 Shapira<sup>52</sup> 等人於第二型糖尿病模型沙鼠 (*Psammomys obesus*) 中發現，短期電針中脘與關元，卻有至少二十一天的降血糖效果，而且與胰島素的量無關，可能是透過胰島素敏感度增加，才使血糖下降。但是因為本實驗與該研究的動物模型不同，電針穴位也不相同，惟有透過進一步的實驗，才能知道一次的電針是否可以維持長期改善胰島素的敏感度的效果。

電針足三里在 ICT 狀況下，可以降低血中游離脂肪酸的濃度為本實驗的另一項發現。減少游離脂肪酸的原因可能是製造減少或是週邊利用增加。若依據 Liao 的研究<sup>71</sup>，發現針刺足三里能夠使肝臟對檸檬酸鹽的代謝發生改變，會減少游離脂肪酸、酮體、游離膽固醇的生成，亦支持了本研究之觀察。至於是否週邊利用增加，目前並沒有相關的研究。本實驗的結果，與 Liao 的研究結果相同，所以游離脂肪酸於電針治療之後，可能導因於肝臟代謝的改變而降低。不過 Liao 的研究並

未加入類固醇，而且也沒有對糖尿病加以研究，由本實驗推論：電針足三里對於大白鼠，不管是否有糖尿病或是以類固醇處置，可能會影響肝臟代謝，進而使血中游離脂肪酸降低，但須更進一步的研究證實。

由於本實驗設計為胰島素挑戰試驗，無法藉由實驗本身知道未注射胰島素時，單純電針足三里所產生的降血糖效果多大。但參考實驗三發現，於電針一小時後，血糖狀態漸達平衡時，電針與非電針之差異約是 30 mg/dl。對於有胰島素補充的狀態下，電針一小時後，無糖尿病也無類固醇處置者（實驗一）其降血糖效果差異約是 30 ~ 40 mg/dl，有糖尿病但無類固醇處置者（實驗二）其降血糖效果差異約是 150 mg/dl。也就是說，血糖越高者，電針降血糖效果越大。若加上類固醇處置，無糖尿病者（實驗五）其降血糖效果差異約是 40 mg/dl，有糖尿病者（實驗六）其降血糖效果差異約是 60 mg/dl，血糖越高者，電針降血糖效果也是越大，但不如無類固醇處置者。

至於為何電針糖尿病大鼠（實驗二、六）對於 ICT 的反應差異，必須遲至 60 分鐘才出現效果，比正常大鼠（實驗一、五）慢？可能因為糖尿病大鼠長期處於缺胰島素之高血糖狀況，週邊組織的胰島素敏感性較高，所以不管是實驗組或是對照組，對胰島素皆很敏感，因此在電針時間不足時（30 分鐘），胰島素阻抗的降低對降血糖而言較不重要，尚無法見到兩組間的差異，必須要有較久的電刺激（60 分鐘）之後，才可以見到反應。相對的，正常大鼠有足夠的胰島素作用，對胰島素皆較 STZ 大鼠不敏感，然而胰島素阻抗的降低對降血糖而言就顯得很重要，所以電針組處置後 30 分鐘即可見到對於 ICT 的反應差異。

再者，糖尿病大鼠（實驗二、六）對於 ICT 的反應不管是實驗組或是對照組，血糖下降的趨勢於 0~60 分鐘呈直線，正常大鼠（實驗一、五）卻是先劇降後緩降，此一現象，可能是因為糖尿病大鼠對胰島素很敏感，胰島素於 60 分鐘內能持續發揮作用；但正常大鼠對胰島素較不敏感，僅一開始對胰島素有反應，30 分鐘後胰島素量較少，降血糖效果就差了。

電針足三里對於不管是否有糖尿病或是以類固醇誘導胰島素阻抗，都可以達到增加胰島素敏感度的效果，同時有助於 ICT 狀況下血

中游離脂肪酸濃度的下降，這個結果尚須進一步對人體加以實驗，才知道於人體中是否也有相同的效果，倘若於人體中也有相同的效果，則有以下的好處：

1. 使血糖獲得更好的控制：對於血糖控制不良且堅持不願注射胰島素，或必須施打大劑量胰島素的病患，能夠提供另一種輔助治療方法。對於輕微血糖控制不良的病患，能夠作為初期的治療方式。對於糖尿病患又須要類固醇治療的病患，不失為一輔助性的治療，而不需一味增加胰島素之用量。
2. 減少藥物的副作用：Sulfonylurea 類的降血糖藥物，因為對鉀離子通路作用，同時對心臟造成副作用，嚴重者可能會死亡<sup>73</sup>。Metformin 雖然不影響心臟，但卻可能造成乳酸產生，嚴重者可能會引起代謝性酸中毒，尤其常見於腎臟功能衰退的病患<sup>74</sup>。新一代的降血糖劑 thiazolidinediones 可以減輕胰島素阻抗，但這類藥物有肝毒性<sup>75</sup>，使用上必須小心。使用電針足三里治療除了輕微的疼痛及偶爾的小出血或暈針外，很少會有嚴重的併發症，為一安全的治療方式。
3. 節省醫療費用：一般的降血糖藥物每日藥價依處方不同而有所差異，但有些新一代的藥物，強調副作用較少，但每日價格卻更昂貴，電針與其相較，便顯得相當便宜；對健保的沉重負擔，有明顯的助益。

## 第五章 結論

- 一 電針足三里能有效增加胰島素之敏感度，包括類固醇所引起之胰島素阻抗作用，但對於 STZ 誘導之糖尿病大鼠，反應較慢出
- 二 腹腔給予正常大鼠 prednisolone 40 mg/kg，能在 30 分鐘觀察到胰島素阻抗，藥效可維持至 60 分鐘，可作為簡易的探討胰島素敏感度之動物模型。
- 三 電針足三里在胰島素挑戰試驗狀況下，能夠有效降低血中游離脂肪酸。
- 四 電針足三里改善胰島素的敏感度的原因可能是透過降低血中游離脂肪酸的效果。
- 五 Naloxone 無法阻斷類固醇處置後的大鼠，其電針足三里之胰島素增敏作用，代表此一胰島素增敏作用機轉，內生性的嗎啡並非扮演主要角色。

## 參考文獻

---

- <sup>1</sup> Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000;23:1278-1283.
- <sup>2</sup> McLeod JF. Clinical pharmacokinetics of nateglinide. A rapidly-absorbed, short-acting insulinotropic agent. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:97-120.
- <sup>3</sup> Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Horwitz RI. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 2002;59:809-815.
- <sup>4</sup> Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-176.
- <sup>5</sup> Ganong WF. Review of medical physiology. Twentieth Ed. McGraw-Hill Book Co. 2001;322-343.
- <sup>6</sup> Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, Shulman GI. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II Diabetes Mellitus. *N Eng J Med* 1998;338:867-872.
- <sup>7</sup> Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology, ninth Ed. W.B. Saunders Co. 1996;855-864.
- <sup>8</sup> Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's biochemistry, twenty fifth Ed. McGraw-Hill Book Co. 2000;149-159.
- <sup>9</sup> Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's biochemistry, twenty fifth Ed. McGraw-Hill Book Co. 2000;190-198.
- <sup>10</sup> Hadley ME. Endocrinology, fifth Ed. Prentice hall international Inc. 2000;268-271.
- <sup>11</sup> Rhodes CJ, White MF. Molecular insights into insulin action and secretion. *Eur J Clin Invest* 2002;32(suppl. 3):3-13.
- <sup>12</sup> American Diabetes Association. Consensus development conference on



---

insulin resistance. *Diabetes Care* 1998;21: 310-314.

13

Robbins. *Pathologic basis of disease*, 6th Ed. W.B. Saunders Co. 1999 ;918.

<sup>14</sup> Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.

<sup>15</sup> Emoto M, Nidhizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, Shoji T, Okuno Y, Morii H. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999;22:818-822.

<sup>16</sup> Robbins DC, Andersen L, Bowsher R, Chance R, Dineson B, Frank B. Report of the American Diabetes Association's task force on standardization of the insulin assay. *Diabetes* 1985;45:242-256.

<sup>17</sup> Brossard JH, Havrankova J, Rioux D, Bertrand S, D'Amour P. Long-term use of intramuscular insulin therapy in a type I diabetic patient with subcutaneous insulin resistance. *Diabetic Med* 1993;10:174-176.

<sup>18</sup> Ogihara T, Asano T, Fujita. Contribution of salt intake to insulin resistance associated with hypertension. *Life Sci* 2003;73:509-523.

<sup>19</sup> Epps-Fung MV, Williford J, Wells A, Hardy RW. Fatty acid-induced insulin resistance in adipocytes. *Endocrinology* 1997;138:4338-4345.

<sup>20</sup> Lupi R, Dotta F, Marselli L, Guerra SD, Masini M, Santangelo C, atane G, Boggi U, Piro S, Anello M, Bergamini E, Mosca F, Mario UD, Prato SD, Marchetti P. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets. Evidence that  $\beta$ -cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes* 2002;51:1437-1442.

- 
- <sup>21</sup> Paolisso G, Gambardella A, Amato L, Tortoriello R, D'Amore A, Varricchio M, D'Onofrio F. Opposite effects of short- and long-term fatty acid infusion on insulin secretion in healthy subject. *Diabetologia* 1995;38:1295-1299.
- <sup>22</sup> Ritz-Laser B, Meda P, Constant I, Klages N, Carollais A, Morales A, Magnan C, Ktorza A, Philippe J. Glucose-induced preproinsulin gene expression is inhibited by the free fatty acid palmitate. *Endocrinology* 1999;140:4005-4014.
- <sup>23</sup> Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM, Lipinska I, D'Agostino RB, Wilson PW. Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired hemostasis. The Framingham offspring study. *JAMA* 2000;283:221-228
- <sup>24</sup> Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:551-559.
- <sup>25</sup> Tonino RP. Effect of physical training on the insulin resistance of aging. *Am J Physiol* 1989;265:E352-E356.
- <sup>26</sup> Eliasson B, Attvall S, Tsakinen MR, Smith U. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest* 1997;27:450-156.
- <sup>27</sup> Facchini F, Chen YD, Reaven GM. Light-to-moderate alcohol intake is associated with enhanced insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1994;17:115-119.
- <sup>28</sup> Weinstein SP, Holand A, O'Boyle E, Haber RS. Effects of thiazolidinediones on Glucocorticoid-induced insulin resistance and GLUT4 glucose transporter expression in rat skeletal muscle. *Metabolism* 1993;42:1365-1369.
- <sup>29</sup> Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Teachey MK, Krekler M. Selective angiotensin II receptor antagonism reduces insulin resistance in obese Zucker rats. *Hypertension* 2001;38:884-890.

- 
- <sup>30</sup> Ekstrand A, Saloranta C, Ahonen J, Grohagen-Riska C, Groop LC. Reverse of steroid-induced insulin resistance by a nicotinic-acid derivative in man. *Metabolism* 1992;41:692-697.
- <sup>31</sup> Haber RS, Weinstein SP. Role of glucose transporters in glucocorticoid-induced insulin resistance. GLUT 4 isoform in rat skeletal muscle is not decreased by dexamethasone. *Diabetes* 1992;41:728-735.
- <sup>32</sup> Willi SM, Kennedy A, Brant BP, Wallace P, Roger NL, Garvey WT. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of Glucocorticoid-induced diabetes. *Diab Res Clin Practice* 2002;58:87-96.
- <sup>33</sup> Saad MJ, Folli F, Kahn JA, Kahn CR. Modulation of insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and phosphatidylinositol 3 kinase in liver and muscle of dexamethasone-treated rats. *J Clin Invest* 1993;92:2065-2072.
- <sup>34</sup> Holmang A, Bjorntorp P. The effects of cortisol on insulin sensitivity in muscle. *Acta Physiol Scand* 1992;144:425-231.
- <sup>35</sup> Kennedy , Elayan H, Ziegler MG. Glucocorticoid induction of epinephrine synthesizing enzyme in rat skeletal muscle and insulin resistance. *J Clin Invest* 1999;2:303-307.
- <sup>36</sup> Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron A. Effects of epinephrine on insulin-mediated glucose uptake in whole body and leg muscle in humans: role of blood flow. *Am J Physiol* 1992;263:E199-E204.
- <sup>37</sup> Ganong WF. Review of medical physiology. Twentieth Ed. McGraw-Hill Book Co. 2001;290-302.
- <sup>38</sup> Sztalryd C, Kraemer FB. Regulation of hormone-sensitive lipase in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metab: Clin Exp* 1995;44:1391-1396.
- <sup>39</sup> Boivin A, Deshaies Y. Contribution of hyperinsulinemia to modulation of lipoprotein lipase activity in the obese Zucker rat. *Metab: Clin Exp* 2000;49:134-140.

- 
- <sup>40</sup> Cheng JT, Liu IM, Tzeng TF, Tsai CC, Lai TY. Plasma glucose-lowering effect of beta-endorphin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Hormon Metab Res* 2002;34:570-576.
- <sup>41</sup> Cheng JT, Liu IM, Tzeng TF, Chen WC, Hayakawa S, Yamamoto T. Release of beta-endorphin by caffeic acid to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. *Hormon Metab Res* 2003;35:251-258.
- <sup>42</sup> Lin JG, Chang SL, Cheng JT. Release of beta-endorphin from adrenal gland to lower plasma glucose by electroacupuncture at Zhongwan acupoint in rats. *Neurosci Lett* 2002;326:17-20.
- <sup>43</sup> Rattigan S, Dora KA, Colquhoun EQ, Clark MG. Serotonin-mediated acute insulin resistance in the perfused rat hindlimb but not in incubated muscle: a role for the vascular system. *Life Sci* 1993;53:1545-1555.
- <sup>44</sup> Hajduch E, Rencurel F, Balendran A, Batty IH, Downes CP, Hundal HS. Serotonin (5-hydroxytryptamin), a novel regulator of glucose transport in rat skeletal muscle. *J Biol Chem* 1999;274:13563-13568.
- <sup>45</sup> Yamada J, Sugimoto Y, Yoshikawa T, Kimura I, Horisaka K. The involvement of peripheral 5-HT<sub>2A</sub> receptor in peripherally administered serotonin-induced hyperglycemia in rats. *Life Sci* 1995;57:819-825.
- <sup>46</sup> Sugimoto Y, Yamada J, Yoshikawa T, Horisaka K. The effects of peripheral serotonin<sub>2</sub> (5-HT<sub>2</sub>) and serotonin<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub>) receptor agonists on blood glucose levels in rat. *Biol Pharm Bull* 1996;19:1384-1386.
- <sup>47</sup> Peschke E, Peschke D, Hammer T, Csernus V. Influence of melatonin and serotonin on glucose-stimulated insulin release from perfused rat pancreatic islets in vitro. *J Pineal Res* 1997;23:156-163.
- <sup>48</sup> Yamada J, Sugimoto Y, Kimura I, Takeuchi N, Horisaka K. Serotonin-induced hypoglycemia and increased serum insulin levels in mice. *Life Sci* 1989;45:1931-1936.
- <sup>49</sup> Sugimoto Y, Kimura I, Yamada J. Effects of serotonin on blood glucose

- 
- and insulin level of glucose- and streptozotocin-treated mice. *Japan Pharmacol* 1990;54:93-96.
- <sup>50</sup> 黃維三. 針灸科學, 2<sup>nd</sup> Ed. 國立編譯館 1989;532.
- <sup>51</sup> 林永平. 溫針治療非胰島素依賴性糖尿病 11 例. *福建中醫藥* 1998;29:10.
- <sup>52</sup> Shapira MY, Appelbaum EY, Hirshberg B, Mizrahi Y, Bar-OH H, Zir E. A sustained, non-insulin related, hypoglycemic effect of electroacupuncture in diabetic *Psammonys obesus*. *Diabetologia* 2000;43:809-813.
- <sup>53</sup> 王開峰. 中醫藥治療糖尿病現況. *廣西中醫藥* 1994;17:46-48.
- <sup>54</sup> 朱秀峰. 中醫藥治療糖尿病 32 例臨床報告. *吉林中醫藥* 1988;(3):18.
- <sup>55</sup> 劉國英. 辨病與辨症相結合治療糖尿病 104 例. *吉林中醫藥* 1989 ;(1):13.
- <sup>56</sup> 韓宏妮, 段英春, 侯毅敏, 王玉新, 曹鐵梅. 消渴靈治療 II 型糖尿病的臨床觀察和實驗研究. *新中醫* 1994;26:25-27.
- <sup>57</sup> 楊俊龍. 資生湯治療 II 型糖尿病 35 例. *浙江中醫雜誌* 1994;12:542.
- <sup>58</sup> 吳維平. 針藥結合治療糖尿病的臨床療效觀察. *針灸臨床雜誌* 2001;17:7.
- <sup>59</sup> 袁輝戎, 于景獻, 張書娟. 針藥結合益氣活血法治療糖尿病例臨床觀察. *針灸臨床雜誌* 2003;19:24.
- <sup>60</sup> 唐群, 劉光元. 中西醫結合治療 II 型糖尿病 38 例臨床觀察. *江蘇中醫* 1997;18:23.
- <sup>61</sup> 趙秋菊. 中西醫結合治療 II 型糖尿病 84 例. *內蒙古中醫藥* 1997;16:23-24.
- <sup>62</sup> 林志剛. 針藥結合治療 II 型糖尿病療效觀察. *福建中醫藥* 2000;31:19-20.
- <sup>63</sup> Cheng JT, Liu IM, Chi TC, Su HC, Chang CG. Metformin-like effects of Guei Fu Di Huang Wan, a Chinese herbal mixture, on

- 
- streptozotocin-induced diabetic rat. *Hormon Metab Res* 2001;33:727-732.
- <sup>64</sup> Cheng JT, Liu IM, Chi TC, Su HC, Chang CG. Stimulation of insulin release in rats by Die-Huang Wan, a herbal mixture used in Chinese traditional medicine. *J Pharm Pharmacol* 2001;53:273-276.
- <sup>65</sup> 戴錦成, 鄭家鏗, 黃景新, 江月裴, 許少峰. 白虎人參湯加減方對糖尿病模型大鼠影響的實驗研究. *福建中醫學院學報* 2001;11:49-52.
- <sup>66</sup> 方立曙. 金匱腎氣丸為主治療早期糖尿病腎病. *浙江中醫雜誌* 1998;33:362.
- <sup>67</sup> 萬雲莉. 黃耆桂枝五物湯加減治療糖尿病周圍神經病變 56 例. *天津中醫* 2000;17:47-48.
- <sup>68</sup> 桑嵐. 豬苓湯治療糖尿病性腎病 35 例臨床報導. *河南中醫藥學刊* 2000;15:34-35.
- <sup>69</sup> 唐廷漢. 半夏瀉心湯治療糖尿病胃輕癱 50 例. *四川中醫* 2001;19:35.
- <sup>70</sup> 黃維三. *針灸科學*, 2<sup>nd</sup> Ed. 國立編譯館 1989;270.
- <sup>71</sup> Liao YY, Seto K, Saito H, Kawakami M. Effects of acupuncture on the citrate and glucose metabolism in the liver under various of stress. *Am J Chin Med* 1980;4:354-366.
- <sup>72</sup> Chang SL, Lin JG, Chen WC, Hsieh CL, Cheng YW, Cheng JT. Multiple sources of endogenous opioid peptides involved in the hypoglycemic response to 15 Hz electroacupuncture at the Zhongwan Acupoint. *Neurosci lett* 2004(in press)
- <sup>73</sup> Feinglos MN, Bethel MA. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP. *Am Heart J* 1999;138:S346-S352.
- <sup>74</sup> Khan JK, Pallaki M, Tolbert SR, Hornick TR. Lactic acidemia associated with metformin. *Ann Pharmacother* 2003;37:66-69.
- <sup>75</sup> Tolman KG. Thiazolidinedione hepatotoxicity: a class effect?. *Int J Clin Pract* 2000;Suppl 113:29-34

---

## **Mechanisms of Improving Insulin Resistance by Electroacupuncture**

Insulin resistance (IR) induces diabetes mellitus, hyperlipidemia and hypertension. The incidence of IR elevates with age. Corticosteroid is one of the reasons that cause iatrogenic IR. The aim of this study is trying to find the way to improve the pathologic or iatrogenic IR, in order to improve peoples' health. Wistar rats were chose to be the experimental animal in this study and insulin challenge test (ICT) was used to evaluate whether there was significant difference between experimental and control groups or not. In this study, the diabetic rat model was produced via intravenous injecting with streptozotocin (STZ). Electroacupuncture (EA) to Zusanli acupoint was performed in the normal rats and assayed plasma glucose and free fatty acid levels. The intravenous glucose tolerance test (ivGTT) was also performed to the rats. The same protocol was done in the STZ-induced diabetic rats. Then, the normal rats were injected prednisolone to ensure the insulin resistance will be induced. The rats with prednisolone management were tested by EA as those without prednisolone management. Finally, rats with prednisolone management were given naloxone intravenously and tested whether EA had effect in insulin resistance no not.

The results showed whether there had prednisolone management or not, EA at Zusanli acupoint had hypoglycemic effect under ICT, and it was in parallel response to free fatty acid. The same results were found in those diabetic rats but the responses did not happen until 60 minutes, it also was in parallel response to free fatty acid. EA at Zusanli acupoint also significantly lowered blood glucose in intravenous glucose tolerance test (ivGTT). But naloxone did not block the hypoglycemic effect of EA in rats with prednisolone management.

In conclusion, EA can improve insulin resistance in parallel the lowering of plasma free fatty acid level, and endogenous opioid peptide seems not involve in this action of EA at Zusanli acupoint.

---

Key words: electroacupuncture, Zusanli, insulin resistance, diabetes mellitus, free fatty acid, steroid.