

中國醫藥大學中西醫結合研究所碩士論文

編號：GIIM-95-9403

指導教授：張世良 博士

論文題目

電針並用胰島素增敏劑對第 2 型糖尿病影響之探討

Study of the influence on type 2 diabetes by electroacupuncture and
insulin sensitizer combined therapy

研究生：白蕙菁

中華民國九十六年七月二十五日

目 錄

目錄	i
圖目錄	ii
表目錄	iii
中文摘要	1
第一章 前言	3
第一節 概說	3
第二節 研究目的	4
第二章 文獻探討	5
第一節 第 2 型糖尿病及新陳代謝症候群	5
第二節 中醫學對糖尿病的看法	8
第三節 胰島素與血中葡萄糖的恆定	9
第四節 胰島素阻抗性	10
第五節 電針對血糖的調控	13
第六節 動物模型	15
第七節 胰島素增敏劑	18
第八節 細胞激素	20
第三章 材料與方法	21
第一節 動物研究	21
第二節 臨床試驗	23
第三節 血清之檢測	25
第四節 統計分析	27
第四章 結果	28
第一節 動物研究	28
第二節 臨床研究	36
第三節 電針和藥物並用對血糖、胰島素分泌的影響	50
第五章 討論	52
第六章 結論	59
參考文獻	60
附錄	70
英文摘要	78
謝詞	80

圖 目 錄

圖 1：單獨服用 TZD、單獨電針足三里和合併 TZD 與電針足三里對正常大鼠血清胰島素含量之影響	30
圖 2：單獨服用 TZD、單獨電針足三里和合併 TZD 與電針足三里對 T2DM 大鼠血清胰島素含量之影響	35
圖 3：單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里對第 2 型糖尿病病人血清胰島素含量之影響	41
圖 4：單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里對第 2 型糖尿病病人血清 HOMA INDEX 之影響	42
圖 5：單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里對第 2 型糖尿病病人血清游離脂肪酸之影響	44
圖 6：單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里兩組中，兩位男性糖尿病病人之試驗前後細胞激素抗體陣列 X 光片	48



表 目 錄

表 1：單獨服用 TZD、單獨電針足三里和合併 TZD 與電針足三里對正常大鼠血糖之影響	29
表 2：正常大鼠和 T2DM 大鼠血中葡萄糖和胰島素的比較	32
表 3：單獨服用 TZD、單獨電針足三里和合併 TZD 與電針足三里對 T2DM 大鼠血糖之影響	34
表 4：比較單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里兩組糖尿病病人之基本資料	37
表 5：單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里對第 2 型糖尿病病人血糖之影響	39
表 6：比較單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里兩組中，兩位男性糖尿病病人之基本資料	46
表 7：RAYBIO ^R 人類細胞激素抗體陣列圖 V	47
表 8：比較單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里兩組中，兩位男性糖尿病病人之 X 光片數據化後，試驗前後之比值	49

中文摘要

先前研究發現電針有促進胰島素分泌的降血糖作用，此一降糖作用可能有腦內啡 (β -endorphin) 參與其中。在胰島素挑戰試驗 (Insulin Challenge Test, ICT)，以及電針人體試驗中發現電針有增加胰島素敏感性的作用；胰島素增敏劑 (Rosiglitazone, TZD) 為目前臨床常用的糖尿病藥物，本研究主要目的為探討 15 Hz 電針足三里與 TZD 結合治療，觀察此一中西結合的療法對血糖調控之功效並探討其可能的機轉。

本研究先將正常大鼠隨機分為四組，分別為：0.1 mg/kg TZD 組 (0.1TZD)、0.1 mg/kg TZD+EA 組 (0.1TZD+EA)、電針組 (EA) 及空白對照組 (Saline)，探討電針藥物結合的效應。進一步運用幼年 Streptozotocin (STZ) 誘發的第 2 型糖尿病大鼠 (T2DM) 隨機分為三組，分別為：0.1TZD 組、0.1TZD+EA 及 EA 組，比較電針藥物結合的作用。最後，運用於臨床研究，選取年齡為 20~65 歲，新診斷為第 2 型糖尿病者，同樣隨機分為 TZD 組和 TZD+EA 組來觀察。最後並選取兩位年輕，BMI 相近的男性患者，比較試驗前後血清中細胞激素 (Cytokine) 的變化。

結果顯示在正常大鼠部分，無論是 EA，0.1TZD 及 0.1TZD+EA 組皆有顯著的降糖作用，且 0.1TZD+EA 組顯著優於 0.1TZD 組。在 T2DM 方面，0.1TZD+EA 及 EA 組降血糖之功效亦顯著優於 0.1TZD 組。無論是在正常或是 T2DM 大鼠針藥結合組皆發現有促進胰島素分泌之作用，但 0.1TZD 組則無促進胰島素分泌的作用。而在臨床試驗部分，僅 TZD+EA 組前後有明顯降糖；兩組胰島素阻抗程度及血清游離脂肪酸含量都有明顯減少，但兩組間比較並無顯著差異。

結論：經由動物研究初步證實兩者合併使用，較單獨電針或口服 Rosiglitazone 都有較好的降糖效果；在臨床試驗中，則可見到，Rosiglitazone 或合併電針都有明顯改善胰島素敏感度的作用，而且，此胰島素阻抗的改善可能與調降游離脂肪酸有關。因此，電針並用藥物可以透過調節游離脂肪酸改善第 2 型糖尿病人胰島素的阻抗程度，但是否能比單獨用藥有更好的作用，仍須長期試驗結果才能證實。同時，針藥

並用亦調節了多種 Cytokines，這些 Cytokines 是否參與了胰島素阻抗的改善，仍需進一步探討。



關鍵詞: 電針、葡萄糖、胰島素、胰島素增敏劑、游離脂肪酸、細胞
激素

第一章 前言

第一節 概說

民國 76 年以來，糖尿病高居十大死因第 5 位，民國 91 年來已高居第 4 位。且和其他十大死亡原因的腦血管疾病、心臟血管疾病、腎臟疾病及高血壓息息相關^[1]。1997 年美國糖尿病醫學會將糖尿病分為四類，90%的糖尿病人是第 2 型糖尿病，根據 Amos 等學者預估至西元 2010 年，全球糖尿病之增加率將高達 50%左右，而此趨勢又以亞洲地區最為明顯^[2]。胰島素阻抗性 (insulin resistance) 和胰島素分泌相對不足是第 2 型糖尿病的兩個重要致病機轉，而且，胰島素阻抗性可以在糖尿病還沒有發生之前的 5~10 年就已經在進行^[3]。

要改善胰島素阻抗的方法有很多，例如：飲食、運動、藥物如 metformin、thiazolidinedione、Losartan 等，另外，針灸、推拿、導引也有助於改善胰島素阻抗。由過去針灸的研究回顧中發現，針灸有促進胰島素分泌以及增加胰島素敏感度，而調降血糖的功效^[4; 5]。傳統針灸理論認為，針灸有調理氣血作用，以現代藥效動力學的觀點，類似調整了藥物的吸收 (Absorption)、分佈 (Distribution)、代謝 (Metabolism)、排泄 (Excretion) 的作用。在過去研究中，利用胰島素挑戰試驗 (Insulin Challenge Test, ICT) 的方法評估胰島素的敏感度時發現，電針可以快速促進胰島素的利用^[5]。現在雖然有胰島素增敏劑之發展，但從臨床的用藥經驗發現，要達到最好作用療效，需要一段時間，而且長期使用有肝臟病變、心臟衰竭惡化、水分囤積的副作用。因此針藥並用是一值得進一步探討的研究領域。

第二節 研究目的

本研究主要將觀察比較針藥並用與單獨使用藥物的效果；胰島素阻抗是糖尿病病程中主要的病理機轉之一，因此選用胰島素增敏劑 Rosiglitazone 作為並用藥物，研究電針並用 Rosiglitazone 是否有較佳的降血糖效果；以正常大鼠及第 2 型糖尿病動物研究針藥並用的效果並觀察其作用機轉，是否透過促進胰島素的分泌，或增加胰島素敏感度的作用；進一步運用於第 2 型糖尿病病人，觀察針藥並用效果，並嘗試探討其中是否透過某些細胞激素 (cytokine) 的調控。



第二章 文獻探討

第一節 第 2 型糖尿病及新陳代謝症候群

糖尿病指一種多病因的代謝疾病，特點是慢性高血糖，伴隨因胰島素分泌或作用缺陷引起的糖、脂肪和蛋白質代謝紊亂。西元前 2053 年，Aulus Cornelius 第一位描述了糖尿病的症狀。西元 30~90 年間，一位希臘醫生提出 Diabetes 一詞，意思是“尿水通暢”之意；直到 1672 年加上 Mellitus，表示尿“甜如蜜”；直到 1860 年，德國醫生 Langerham 發現胰島組織，才將胰臟與糖尿病聯繫起來^[6]。

糖尿病診斷標準起初由世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 和美國國家糖尿病資料組 (National Diabetes Data Group) 於 1979 提出，當時定義飯前血糖大於 140 mg/dl (7.8 mmol/L) 為糖尿病；之後根據 1997 年美國糖尿病醫學會定義的糖尿病的診斷標準，於 1998 年修正飯前血糖大於 126 mg/dl (7.0 mmol/L) 定義為糖尿病^[7]；近來，美國糖尿病醫學會在 2003 年對空腹血糖異常 (Impaired fasting glucose, IFG) 的定義作了部分修訂^[8]，以找出更多糖尿病前期的患者，早期預防及治療。目前診斷標準為由下列三項中任何一項方法診斷，並須再一天的證實：

- (1). 飯前血糖大於或等於 126 mg/dl (7.0mmol/L)；
- (2). 出現典型糖尿病症狀 (包括口渴，多尿，體重減輕，視力模糊) 合併任一時間血糖值大於或等於 200 mg/dl (11.1 mmol/L)；
- (3). 口服 75 公克口服耐糖試驗 (OGTT)，任一時間血糖 \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L)^[9]。

在美國有大於 7% 的成人罹患糖尿病，但是糖尿病消耗的醫療費用卻佔了 14%，整體照護成本是非糖尿病患的 2 倍，而其中一半用於治療糖尿病併發症^[10]。在台灣，健保局在 1998 年醫療費用分析中也發現，糖尿病相關的醫療費用佔總醫療費用的 11.5%，整體照護成本是非糖尿病患的 4.3 倍^[11]。因此，糖尿病除了血糖控制外，併發症的預防及治療更是重要。糖尿病的併發症可以分為大血管病變 (macrovascular disease)，主要造成動脈硬化 (atherosclerosis)，後續出現中風和心肌梗塞；以及小血管病變 (microvascular disease)，包括視網膜病變 (retinopathy)，腎病變

(nephropathy) ，以及神經病變 (neuropathy) 。由於併發症的發生緩慢而且患者不自覺，定期檢查眼底，尿液，四肢皮膚，神經功能等等是必須的，以提早治療。控制血糖主要目的也在延緩併發症的發生，包括飲食控制、運動以及減輕體重；若是血糖仍無法控制下來，則必須使用口服降血糖藥物或胰島素使用。

胰島素阻抗性和胰島素分泌相對不足是第 2 型糖尿病的兩個重要致病機轉，而且，胰島素阻抗性可以在糖尿病還沒有發生之前就已經在進行。因此，若是身體出現胰島素阻抗狀態的患者，都是糖尿病的高危險群。胰島素阻抗常合併發生肥胖，高血脂以及高血壓，這一群代謝疾病，統稱為代謝症候群^[12]。

在 1920 年左右瑞典醫師 Kylin 即發現高血壓、高血糖及痛風常出現在同一病人身上；到 1988 年 Reaven 提出 Syndrome X 的概念，並認為與胰島素阻抗性有密切相關^[13]。目前，代謝症候群的診斷標準有五種，以 2001 年，國家膽固醇教育計畫 (National Cholesterol Education Program Expert Panel, NCEP) 成人治療準則第三次報告 (Adult Treatment Panel, ATP III) 提出代謝症候群的診斷標準^[14]，指滿足下列症狀三項以上者，即為代謝症候群：

(1) 男性腰圍大於 102 cm、女性大於 88 cm。

亞洲地區男性腰圍大於 90 cm、女性大於 80 cm。

(2) 三酸甘油脂大於 150 mg/dl。

(3) 男性高密度脂蛋白膽固醇低於 40 mg/dl、女性低於 50 mg/dl。

(4) 血壓大於等於 130/85 mmHg。

(5) 空腹血糖大於等於 110 mg/dl。

若以此診斷標準來看：在美國，代謝症候群盛行率約是 23.7%^[15]；金門地區的研究，代謝症候群的盛行率為男性 17.73%，女性 23.77%^[11]。在 2005 年，根據美國糖尿病醫學會在 2003 年對空腹血糖異常 (Impaired fasting glucose, IFG) 定義的修正，ATP III 也將診斷標準中的空腹血糖值往下定義為大於等於 100 mg/dl。

代謝症候群的病人，增加了 30%的心血管疾病的危險性，尤其是大

血管病變和以後糖尿病的發生^[16]。若是糖尿病病人合併代謝症候群心血管疾病危險性更增加了 40~70%。組織發炎性的細胞激素增加，以及機體高氧化狀態都是代謝症候群和糖尿病的病理生理變化之一。



第二節 中醫學對糖尿病的看法

糖尿病相當於中醫“消渴”的範圍；在《內經》就有“消瘴”的病名。中醫依照消渴證症狀、病情輕重不同，又分為『上消、中消、下消』，合稱『三消』。病因上認為是肺中燥熱，胃中有火或腎陰虧虛造成。在病因病機方面，中醫認為本病主要由於『素體陰虛，飲食不節，再加上情志失調，勞慾過度』所致。

針灸治療根據古文記載，在距離現今 1750 年前的《針灸甲乙經》就根據不同的臨床辨證，提出了六個穴位來治療糖尿病。例如“消渴身熱，面赤，意舍主之。……陰氣不足，熱中消谷善飢，腹熱身煩狂言，三里主之。”其中脊中、脾俞、意舍三個穴道在同一平面上，相對於人體胰臟在背部的位置，也和內經提出糖尿病和「脾」相關的機理一樣。到了明清時代《普濟方》將所有針灸對糖尿病的治療描述的更詳細，總共提出 44 個治療穴位，將所有醫師會遇到的糖尿病併發症，如口乾、面紅，針刺肝經穴位，例如太衝、行間，或取腎經的然谷，脾經的意舍、商丘等穴位；小便多，甚至小便不禁，遺尿，則可用曲泉（肝經）、陰陵泉（脾經）、陰谷、復溜（腎經）。總結歷代中醫醫家論述，可以知道古人治療消渴，多從「任脈」、「脾經」、「胃經」、「肝經」、「腎經」及脾、胃、肝、腎俞穴。

現代應用針灸治療糖尿病，首先在 1943 年由一位日本醫師代口文志報導^[17]。過去有研究指出針灸對肥胖，病情輕、中度，高胰島素分泌的第 2 型糖尿病患者，針灸治療的效果較好，包括血糖降低，胰島素量減少以及胰島素敏感指數 (insulin sensitivity index, ISI) 上升；相反的，對於形體消瘦，病情重度，胰島素分泌絕對不足的病人，針灸效果不如降糖藥物。所以，針灸應該可以運用於糖尿病早、中期的治療。目前對針灸治療糖尿病的機理，可能與胰島細胞，胰島素阻抗，免疫細胞因子，神經體液調節，血液流變學的變化等等多層次調控有關^[18]。

第三節 胰島素與血中葡萄糖的恆定

血中的葡萄糖是哺乳動物最重要的能量來源，但若是長期血糖太高，後續會有血管神經的併發症。所以，血糖必須維持恆定。有許多荷爾蒙參予了血糖的調控，其中，最重要的就是胰島素和升糖素 (glucagon)。當飢餓時，肝臟和肌肉中的肝醣 (Glycogen)，會經由糖質新生作用 (gluconeogenesis)，使血糖增加，避免嚴重低血糖發生。當進食後，血糖上升，胰島β細胞分泌胰島素增加，促進血糖在週邊組織的利用，當血糖通過細胞膜，接著被磷酸化，形成葡萄糖-六-磷酸鹽 (Glucose-6-Phosphate)，接著被利用於合成肝醣或進入糖解作用 (glycolysis)。胰島素會調節其作用的酵素。在肝臟則抑制肝醣分解 (glycogenolysis) 和糖質新生 (gluconeogenesis)^[19]。



第四節 胰島素阻抗性

胰島素阻抗性 (insulin resistance) [20]：指周邊組織對胰島素降低生理反應的病理情況。週邊組織中對胰島素最為敏感主要是肌肉、肝臟和脂肪組織，胰島素阻抗會使這些組織的葡萄糖和脂肪代謝異常。在肌肉，胰島素阻抗表現為葡萄糖轉運降低，導致葡萄糖的攝取、氧化和儲存障礙。在肝臟，胰島素阻抗降低餐後葡萄糖的儲存，在空腹狀態下，抑制肝糖分解和糖質新生作用異常。在脂肪組織，胰島素抑制脂肪分解的能力降低。

最早在 1930 年代，Himsworth 等人嘗試推論肥胖者及老年人對胰島素較不敏感。一直到 1960 年代發展出放射免疫檢定法 (radioimmunoassay, RIA)，可作為具敏感專一性的方法來測量血漿胰島素時，各種檢測胰島素敏感性的方法才漸漸被提出。胰島素抗性可藉由檢測周邊胰島素敏感性 (peripheral insulin sensitivity) 來定量，有許多方法被用來估計胰島素阻抗的程度：

(1). 高胰島素-正葡萄糖鉗 (Hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp) 技術：此種方法首先由 Andres 在 1966 年提出，之後十年由他及他的同事繼續發展，目前被視為測量胰島素阻抗性的黃金標準。即給予一定劑量胰島素抑制內源性的葡萄糖，再給予葡萄糖維持一定血糖濃度，則給予的葡萄糖越多，顯示機體對葡萄糖的攝取較多，胰島素阻抗程度較小。

(2). 胰臟抑制試驗 (Pancreatic suppression test) or 胰島素抑制試驗 (insulin suppression test)：1970 年代由 Stanford 大學 Reaven 等人提出。測定方法是使用藥物抑制內生性胰島素，抑制的藥物可使用 epinephrine 加上 propranolol 或是 somatostatin，之後以固定速率滴注葡萄糖並同時滴注胰島素，維持血漿中胰島素為一固定值，約 90-180 分鐘後達穩定狀態，此時測得血漿葡萄糖平均值 (Steady-state plasma glucose, SSPG)，若是有葡萄糖耐受不良情況下，其 SSPG 值會呈現逐漸上升。和 glucose clamp 相同，這兩種測量方式都可算是胰島素阻抗性測量的黃金標準，兩者間也存在高度相關性。

(3). 最小模型估計 (Minimal model approach)：此方法由 Bergman

等人於 1979 年提出，葡萄糖口服或靜脈注射後的多次血液檢驗，包括胰島素及血糖值，藉由數學計算而設計出一模型，這個模型便可重現葡萄糖的代謝。較不具侵犯性，但是，應用在糖尿病病患合併胰島素分泌功能缺失時，推算出的胰島素敏感性可能會有問題。

但是，這些方法不但複雜費時而且昂貴，不適合篩檢及臨床使用。因此，開始有研究想利用數學程式來間接定量胰島素阻抗性或敏感性：即根據血中胰島素來推估，在假設每個人的葡萄糖消耗率相同的情況下，胰島素阻抗正比於空腹血中胰島素值，但實際上，即使血中胰島素值相同，胰島素阻抗程度可能相差五倍之多。目前，臨床治療中，追蹤胰島素值，若是血中空腹胰島素值下降，表示胰島素阻抗減輕，治療減緩了糖尿病進展。之後，有許多學者提出修正的方法，來評估胰島素阻抗，例如：胰島素抵抗穩定模式評估法 (homeostasis model assessment, HOMA)、定量的胰島素敏感性確定指標 (quantitative insulin sensitivity check index, QUICKI) 以及口服葡萄糖耐量試驗 (oral glucose tolerance test, OGTT) 等等。

本研究使用 HOMA 來評估胰島素抗性。在 1985 年，Matthews 等人提出 HOMA 來檢測胰島素敏感性^[21]，利用休息狀態的空腹胰島素值及血糖值計算出胰島素抗性，公式為 $\text{HOMA-IR index} = \text{fasting plasma insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting plasma glucose (mmol/L)} / 22.5$ ；HOMA 的優點為容易取得空腹胰島素值及血糖值、公式簡單可用於大量流行病學研究、以及不需注射任何藥物，缺點為檢驗室檢測胰島素的精準性，壓力、或運動皆可能影響 HOMA 計算結果。

胰島素阻抗受遺傳因素影響，雙胞胎中發現，胰島素抵抗的遺傳度為 47%~66%^[22]。但是，還有許多獲得性因素會導致胰島素阻抗，包括：體力活動減少、高脂肪食物、某些藥物及葡萄糖毒性等等，其中，血中游离脂肪酸 (Free Fatty Acid, FFA) 扮演主要角色。

血漿中的脂肪，可以分成三酸甘油脂 (45%)、磷脂質 (35%)、膽固醇 (15%)、FFA (5%)。FFA 由外源性脂肪經脂蛋白脂肪酶 (Lipoprotein lipase, LPL) 分解後形成，也能由脂肪組織中經脂肪分解作用而產生。平時，FFA 就提供一部份人體能量所需，在禁食狀況下，更有高達 25~50%

的能量是由 FFA 所提供，以確保少數只能以葡萄糖為能量來源的器官，如大腦，得以順利運作。一般認為游離脂肪酸的增加以及氧化會導致肌肉組織的胰島素抵抗^[23]，FFA 可透過抑制葡萄糖進入骨骼肌內，並且干擾胰島素的訊息傳遞，減低胰島素誘發的胰島素受體受質 (Insulin Receptor Substrate-1, IRS-1) 相關的磷脂酰肌醇-3-激酶 (Phosphatidylinositol 3-kinase) 活性，抑制葡萄糖氧化，引起胰島素抵抗^[24]。

胰島素同時有抑制脂肪組織脂肪分解以及游離脂肪酸的釋放的保護作用。腹部脂肪細胞抵抗胰島素的脂肪分解作用強於其他部位，可以釋放大量的 FFA 進入門脈循環，減低胰島素在肝臟葡萄糖代謝中的調節作用，進而導致肝臟的胰島素抵抗和過量的葡萄糖產生。FFA 急速增加，也會引起人體內發炎和氧化壓力。



第五節 電針對血糖的調控

在過去電針的研究中解決了一些問題：在先期的試驗中，比較了不同頻率 (2 Hz、15 Hz、100 Hz) 對正常的大鼠降糖效果，發現中頻 15 Hz 的電針有較佳的降糖作用。探究其原因，太高與太低頻率其刺激太過與不及無法造成適當的效應，高頻的 100 Hz 造成肌肉收縮的強直，而低頻的 2 Hz 其效應較中頻 15 Hz 為弱，因此較適合選用 15 Hz 作為較佳之刺激頻率。

尋得較佳的電針頻率後，我們使用 15 Hz 於不同型態的動物模式，電針中腕穴來比較不同類的糖尿病之動物模式的降血糖作用，包括正常的大鼠 (Normal Wistar)、第 2 型的糖尿病大鼠 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)、遺傳型生物飼養的大鼠 (Genetic Biobreeding rat, BB-rat)、鏈脲黴素 (Streptozotocin, STZ) 誘導的糖尿病大鼠，其中後兩者屬於第 1 型的糖尿病大鼠 (Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM)。比較後發現 15 Hz 電針中腕穴對正常及第 2 型糖尿病之大鼠有顯著的降血糖作用，而對 STZ 誘發及 BB-rat 屬於第 1 型糖尿病之動物則無顯著之降糖作用。因此建議此一電針較適合於第 2 型糖尿病之運用。

進一步的機轉探討發現，此一電針可促進胰島素之分泌，乃經由腦內啡 (endorphin) 刺激而來，足量的嗎啡受體的阻斷劑 naloxone 1 mg/kg，可阻斷此一降糖作用。另一方面，運用長效之胰島素 (Monotar) 誘發胰島素阻抗，則發現電針中腕穴有類似口服降血糖藥 (tolbutamine) 降糖作用消失的作用，因此推論此一電針需依賴胰島素的存在，產生降血糖作用^[25]。在去除腎上腺 (Adrenalectomy) 的動物模式中，發現 15 Hz 電針中腕穴仍有降糖作用，而降至 2 Hz 刺激時降糖作用則被阻斷^[26]。因此推論此一電針有大量的腦內啡來自腎上腺，而 15 Hz 電針中腕穴的作用較多源性 (Multiple-Sources)^[4]。簡言之，低頻 2 Hz 的電針降血糖之機轉較為單純，適合用來探討電針對於不同穴區降糖作用的比較。因此，以此電針頻率比較了足三里穴與中腕穴的降糖作用，結果發現足三里有較佳的降糖作用，且在去腎上腺的大鼠亦可重複觀察此一作用^[27]。有趣的是，不同穴位的刺激有不同的降血糖機轉，2 Hz 電針足三里在去腎上腺的大鼠仍有降血糖作用且無法被足量的 naloxone 所阻

斷，不同於電針中腕穴可被阻斷的情形，且小鼠亦有相同趨勢。因此推論，電針足三里非腎上腺來源，非經由內生性嗎啡 (Endogenous Opioid Peptides) 的機轉參與其中。使用去血清素 (serotonin) 藥劑對氯苯丙氨酸 (Parachlorophenylalanine, PCPA) 結合足量的 naloxone 探討此一推論，發現電針足三里除內生性嗎啡外，尚有血清素參與其中，單獨直接靜脈注射，血清素亦有降糖作用。進一步比較非穴區與穴區發現，穴區有較強的降血糖作用^[28]。在電針中腕穴的研究中，曾有以色列的學者，採用胰島素阻抗的大鼠 (fat sand rat)，發現此電針有持續非胰島素依賴的降血糖作用，可延緩動物發病，提高存活率^[29]。我們運用胰島素挑戰試驗 (Insulin Challenge Test, ICT) 及靜脈注射葡萄糖耐受性試驗 (Intravenous Glucose Tolerance Test, ivGTT) 評估電針足三里是否有增加胰島素敏感度的作用，發現其增敏作用與游離脂肪酸 (Free Fatty Acid, FFA) 有關。在事先給予類固醇的動物其作用更為明顯，有改善胰島素阻抗的趨勢^[5]。



第六節 動物模型

大鼠是第一種為研究所馴養之哺乳動物，而來自費城威斯達的威斯達大鼠 (Wistar rats) 更是早在1920年開始就被用於生理和代謝的相關研究^[30]。動物模型包含自發型以及誘發型的動物模型，自發型是動物自然發生的疾病，與人類疾病有相似之處，或者通過遺傳育種培養而保留下來的疾病動物，誘發型是利用飲食、藥物或手術等個人為方式誘發出來的疾病動物。小鼠亦為常用的糖尿病動物模型，優點在於基因體 (genome) 已經完全清楚、基因操作 (genetic manipulation) 容易、生命期短、適合評估生理和侵入性試驗。

目前常使用的自發型第1型糖尿病的老鼠模型有 (1) 非肥胖型糖尿病小鼠 (Non-obese Diabetic, NOD mouse)，源自美國癌症研究所 (Institute of Cancer Research, ICR) 的白內障易感亞系近親雜交而來，主要由於T細胞介導的自體免疫，造成 β 細胞損傷，多表現為突然發病，大約在二十週左右發病，產生血糖過高及血中胰島素降低，類似第1型糖尿病的表現^[31]。(2) 生物飼養的大鼠 (BioBreeding rat, BB rat)，由Wistar大鼠中篩選出來，由於自體免疫引起胰臟細胞的破壞，在大鼠約十二週大時，有30%出現糖尿、血糖過高、血中胰島素降低及淋巴球性胰島炎現象，會導致與人相似的視網膜病變及神經病變^[32]。

誘發型的第1型糖尿病動物，可用藥物或手術誘發；藥物誘發，以注射鏈脲黴素 (Streptozotocin, STZ) 或四氧嘧啶 (Alloxan) 為最常用的藥物，STZ 與 Alloxan 均可以透過自由基，造成胰臟細胞毒性與病變。Alloxan 首次被發現會引起兔子 β 細胞壞死是在1943年，之後即被用於糖尿病動物造模，但 Alloxan 由於必須存在PH 3的環境下，半衰期短，較為不穩定，剛注射時可能引起嚴重低血糖，之後可能發展出嚴重的併發症，動物死亡率高，而且研究動物的糖尿病程度和劑量增加不成正比，高血糖也可能因胰臟細胞的再生而緩解^[33]，由於 Alloxan 的這些缺點，現在大部分已經被 STZ 所取代；STZ 造模較為穩定及快速，但相對價格較貴。誘發型糖尿病模型製作的方式有 (1) 給予 Alloxan (小鼠 200 mg/kg，腹腔注射；85~100 mg/kg，靜脈注射；大鼠 150~200 mg/kg，腹腔注射；40~60 mg/kg，靜脈注射)，一般開始血糖升高約二個小時，

之後因為 β 細胞殘存的胰島素釋放引起低血糖約六個小時，十二小時後出現持續的高血糖^[30]。(2) 高劑量 STZ (大鼠 60~80 mg/kg，靜脈注射或腹腔注射；小鼠 100~200 mg/kg，靜脈注射或腹腔注射) 可以導致 β 細胞壞死；注射後三天，血糖在 200 mg/dl (11.1 mmol/L) 以上，即造模成功，並表現出三多症狀^[34]。(3) 低劑量 STZ (小鼠 40 mg/kg，腹腔或靜脈注射，連續五天) 可以引發胰島細胞發炎^[35]。

自發型的第 2 型糖尿病模型有：(1) ob/ob (ob 指 obese, 肥胖) 小鼠，主要由於 ob 基因 (*Lep^{ob}*) 突變，造成體內瘦素 (leptin) 缺乏，屬體染色體隱性遺傳 (Autosomal Recessive, AR)。純合體表現為肥胖、高血糖 (肝臟糖質新生增加) 及高胰島素血症。^[36; 37] (2) db/db (db 指 diabetes, 糖尿病) 小鼠，是由於 db 基因 (*lepr^{db}*) 突變，此基因主要表現出瘦素接受體 (leptin receptor)，亦屬體染色體隱性遺傳 (AR)。約一個月大時，開始出現貪食、肥胖及高胰島素血症，接著出現高血糖及繼發 β 細胞衰竭，約在十週左右會死亡，並可發生明顯的腎病^[33]。(3) KK (Kuo Kondo) 小鼠為日本學者所培育，表現為吃多，輕度肥胖，具胰島素阻抗，高胰島素血症、高血糖的第 2 型糖尿病模型；若再將黃色肥胖基因 (*A^y*) 轉植至 KK 小鼠，可得到較明顯的肥胖及糖尿病症狀的 KK-*A^y* 鼠^[38]。(4) Nagogy-Shibata-Yasuda (NSY) mouse，由美國癌症研究所 (Institute of Cancer Research, ICR) 小鼠施打 STZ 的子代中，糖耐量異常的亞系近親雜交而來，約十二周大才發展為糖尿病，如糖尿病人一樣，同時存在胰島細胞受損及阻抗，但不會有嚴重肥胖或高胰島素血症^[39]。(5) Zucker 糖尿病肥胖大鼠 (Zucker diabetic fatty, ZDF rat) 由於隱性基因 fa (fatty gene, *Lep^{fa}*) 的存在，表現類似 db/db 小鼠，因為瘦素接受體基因突變，無法讓 β 細胞體積增加，在大鼠幾個月大就由於胰島素阻抗表現出肥胖和因為 β 細胞無法代償分泌增加，而出現高血糖^[40]。(6) Goto-Katazaki rat (GK) 屬於非肥胖型大鼠，因為 β 細胞生長有缺陷，出生時 β 細胞體積就較少，因此，胰島素分泌較少，也會表現出如糖尿病人一樣的肝臟和骨骼肌的胰島素阻抗現象^[41]。

其他還有非洲刺毛鼠 (Spiny mice, *Acomys cahirinus*) 生長在像北非和地中海東岸國家的乾燥地區，當給予餵食高熱量飲食後，體重會增加

快速，並出現糖耐量異常，血糖高和胰島素高的現象只有輕微或中度，在此種小鼠年老了以後，因為 β 細胞衰退才會出現糖尿病。此現象和人類因為週邊胰島素阻抗導致過度的胰島素分泌壓力導致 β 細胞凋亡 (apoptosis) 不同。另一種是嗜沙肥鼠 (Desert gerbil, *Psammomys obesus*, sand rats) 根據體內血糖和胰島素的濃度，已分出至少四種模型，嗜沙肥鼠和人類代謝表現很像，如肌肉的胰島素阻抗，肝臟糖質新生增加，高血糖，高胰島素血症等等^[30]。

誘發型第 2 型糖尿病動物曾報導有：(1) 對大鼠新生兒，在出生的第二、四或六天時，施打 Alloxan (200 mg/dl, 腹腔注射) 可發展出第 2 型糖尿病動物^[42]；(2) 對大鼠新生兒，像是出生第 2 天或第 5 天，施打 STZ (80 ~ 100 mg/kg, 腹腔注射、靜脈注射或皮下注射)，造成大鼠生長成熟的過程中，胰島素輕微不足以致最後無法維持血糖穩定，屬於第 2 型糖尿病模型^[43; 44]；(3) 若於八週大的 Sprague-Dawley (SD) 大鼠，餵食高熱量飲食二個月後給予 STZ 15 mg/kg，可建立胰島素抵抗及胰島功能輕度受損的第 2 型糖尿病模型^[45]。(4) 給予 SD 大鼠餵食高熱量飲食二週後，施打 STZ 35 mg/kg，作為第 2 型糖尿病模型，同樣曾被報導過^[46]。

近年更發展出轉基因糖尿病模型 (transgenic diabetes model)，例如胰島素受體物質之 1 基因缺乏 (Insulin Receptor Substrate, $IRS-1^{-/-}$) 表現為胰島素阻抗，體內胰島素分泌代償增加，因此表現血糖正常；而葡萄糖激酶基因 (Glucokinase, GK) 表達不足的小鼠呈現輕度糖耐量異常，由兩種小鼠雜交，可發展出 GK/IRS-1 雙基因剔除小鼠，即表現第 2 型糖尿病症狀，具有胰島素阻抗及糖耐量異常^[30]。

第七節 胰島素增敏劑

被稱為胰島素增敏劑 (Insulin Sensitizer) 的 Thiazolidinediones (TZDs) 類藥物的主要作用在肝臟、骨骼肌和脂肪組織，經由刺激細胞核內接受器過氧化體增生激活接受體 (Peroxisome Proliferator-activated Receptor gamma, PPAR- γ) 增加胰島素的作用，來降低胰島素阻抗並改善血糖。在 1982 年最早被報導可以降低胰島素阻抗性，目前市面上使用的有兩種：Pioglitazone (Actos®) 「FDA 於 1999 年 5 月核准」；Rosiglitazone (Avandia®) 「FDA 於 1999 年 7 月核准」。在相當的治療劑量下，均可比安慰劑組發揮下降 HbA1c 達 1% 以上的療效。

PPAR 至少有三種次型家族，分別為 PPAR- α 、PPAR- γ 與 PPAR- δ 。其中，PPAR- α 可調節三酸甘油脂，與脂肪酸的氧化，Fibrate 類的降血脂藥物，即作用在活化 PPAR- α ^[47]；PPAR- δ 與脂肪的合成有關^[48]；PPAR- γ 則與脂肪的合成和碳水化合物的代謝作用有關。

TZDs 使細胞的葡萄糖運送器的合成增加，細胞處理葡萄糖的能力增加，在骨骼肌，會刺激肌肉對葡萄糖的吸收而加強葡萄糖的利用。在肝臟，可以降低葡萄糖的製造。本研究中使用的是 Rosiglitazone，Rosiglitazone 平時建議用量為 2~8 mg/day，最大劑量為 8 mg/day；口服後約 1 小時血中濃度達最高，不管任何劑型，半衰期為 3~4 小時；生體可用率可達 99%，64% 為原型由尿液中排泄，23% 由糞便中排出，藥物動力學不受年齡，種族，抽煙或喝酒影響；體重增加則廓清率和分佈體積會增加，在女性，擴清率會減少，但是臨床效果較好。副作用包括肝功能不良者須小心使用，使用第一年需每個月追蹤一次肝功能。因會有水分囤積的副作用，禁用於嚴重心衰竭 (NYHA Fc III、IV)，其他尚有輕微的貧血 (多數沒症狀)、增加懷孕的機會以及體重增加等副作用^[49; 50; 51; 52]。

Rosiglitazone 單一藥物治療平均降糖 35~55mg/dl，飯前血糖降糖率約 18%，降低血中 HbA1c 1~1.5%，剛開始服用的降糖和 HbA1c 效果不如 Glyburide，但治療約 16 週後血糖和 HbA1c 較可維持穩定。在血脂肪方面，血中游離脂肪酸 (FFA) 約下降 7.8~21.5%，高密度脂蛋白膽固醇 (High-density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C) 約增加 11.4~18.5%，低密

度脂蛋白 (Low-density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C) 約增加 5.2~7.2%，其中增加的是 LDL 亞型中顆粒大而漂浮的 LDL1，而相對減少了顆粒小、密度大，容易沉積動脈管壁造成硬化的 LDL3^[53]。

使用 Rosiglitazone 後，可以觀察到 Adiponectin 明顯增加；Resistin、CRP、IL-6、sTNF- α R² 明顯降低。在人類，Resistin 在發炎刺激下，主要由巨噬細胞 (macrophage) 所分泌，顯示 Rosiglitazone 具有抗炎的作用^[54]。



第八節 細胞激素

1944 年，Menkin 純化出一種可溶性的物質，在發燒時出現，影響人體的反應，當時稱為致熱質 (pyrexin)，直到 1953 年才將它與內毒素 (endotoxin) 分離，分離出內生性致熱原 (endogenous pyrogen)。到 1978 年左右，已經知道至少 100 種不同功能的細胞激素 (Cytokine)，接著經由生化特性的分析，分子生物學的進展，每一種的 Cytokine 又根據構造、配體 (ligand)、接受體 (receptor) 等等不斷細分。所有的 Cytokine 都是蛋白質 (protein)，參與了發炎、免疫、細胞分化、增生、纖維化、修復等等過程。通常只需要存在 $10^{-10} \sim 10^{-13}$ mol/L 就可以發揮作用^[55]。

在第 1 型糖尿病患者體內，已經發現胰島細胞表達的抗原是自身免疫反應的攻擊目標，有許多細胞激素參與其中，例如 IL-1 β 、IFN- γ 和 TNF α 對胰島 β 細胞有直接細胞毒殺作用；相對的，IL-4 有可能是保護性因子。先前也提過，組織發炎性的細胞激素增加，以及機體高氧化狀態都是代謝症候群和第 2 型糖尿病的病理生理變化之一。

電針的作用影響許多細胞激素 (cytokine) 的表現，例如：在用內毒素誘發 TNF- α 增加的老鼠身上，經電針刺激後，可觀察到 TNF- α 減少^[56]；在潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis) 的老鼠身上也可以看到相同的效果^[57]。電針亦影響 IL-1 β gene 的表現：在局部腦缺血的老鼠身上，可觀察到 IL-1 β 增加，經電針後，IL-1 β 在腦皮質的表現減少^[58]；在膠原性關節炎 (collagen arthritis) 的老鼠身上也有相同的效果，同時也會降低 PGE2 (prostaglandin E2) 的產生^[59]；但是在 carrageenan 誘發疼痛的電針止痛機轉方面，觀察到電針誘發 CRF (corticotropin-releasing factor) 和 IL-1 β 的表現，可能因此誘發 opioid peptides 達到止痛作用^[60]。電針可以透過減少血中 IL-8 和 epinephrine 的濃度達到減少心肌缺血/再灌流的傷害^[61]。也有研究指出，在腦缺血老鼠腦中，電針有神經保護 (neuroprotective) 的作用，可能透過增加 IL-6、VEGF (vascular endothelial growth factor) 的表現^[62]。在免疫方面，電針會調控 IL-2 和 IFN- γ 達到免疫調節作用 (外傷可以抑制免疫，電針則有回復作用)^[63; 64]。電針在調控血糖的機轉中，是否也有細胞激素參與其中呢？

第三章 材料與方法

第一節 動物研究

3.1.1 動物的製備

實驗動物購自國科會，寄養於中國醫藥大學動物中心，環境條件為室溫 ($25\pm 1^{\circ}\text{C}$)，日夜控制各 12 小時，於早上 6 點開始，實驗動物皆遵照國際動物倫理規範處置。

所使用的 Wistar rats，年齡為 8-10 周大，而 T2DM rats 為新生兒時期 (Neonatal) STZ 誘發的糖尿病大鼠，製作方式為在 Wistar rats 出生後的 2 天內，於腹腔中注射 STZ，劑量為 60 mg/kg。

3.1.2 研究步驟

所有研究動物於試驗前空腹 12 小時。正常大鼠隨機分為四組，分別為：0.1 mg/kg TZD 組 (0.1TZD)、0.1 mg/kg TZD+EA 組 (0.1TZD+EA)、電針組 (EA) 及空白對照組 (Saline)，各組於電針 30 分鐘前分別服藥 (0.1TZD 組及 0.1TZD+EA 組服 0.1 mg/Kg 的 TZD；電針組及 Saline 組服用相等劑量的 Saline 作為對照)，四組皆以 Pentobarbital (40 mg/Kg) 腹膜腔注射麻醉後，除 0.1TZD 及 Saline 組外，取兩側足三里電針 30 分鐘。0.1TZD 及 Saline 組不接受電針。

接下來運用新生兒時期以 STZ 誘發的第 2 型糖尿病大鼠 (T2DM) 隨機分為三組，分別為：0.1TZD 組、0.1TZD+EA 組及 EA 組，研究步驟同正常大鼠。

3.1.3 定穴與電針方法

足三里位於大鼠小腿脛前肌近膝側，採同身寸法，將外膝眼到外踝分 16 等分，取上 16 分之 3 處進針。選取 0.5 寸，30 號針，垂直刺入肌肉層約 2-5 mm，接上電針機 (Han's Healthronic Likon, Taiwan)，正極接在右側，負極接於左側，電針劑量 15Hz，10mA 電針刺激 30 分鐘。TZD 和 Saline 對照組不接受電針。

3.1.4 採血

餵食 TZD 或 Saline 後 30 分鐘 (即 0.1TZD+EA 組和電針組之電針介入前) 以及餵食後 1 小時 (即 0.1TZD+EA 和電針組之電針介入後), 每次由股靜脈採血 0.3 ml, 檢測血中葡萄糖、胰島素的含量, 觀察試驗前後之變化百分比。



第二節 臨床試驗

3.2.1 研究對象

本研究於 2005 年 12 月經中國醫藥大學人體試驗委員會同意 (附錄一、附錄二)，由於收案不易，於 2006 年 12 月修改排除條款，將高血脂患者納入研究並申請延長試驗，再次通過人體試驗委員會同意 (附錄三、附錄四)，於中國醫藥大學附設醫院新陳代謝科以及中西合作醫療中心門診中，根據以下納入條款和排除條款篩選病人。

納入條款：

1. 年齡為 20~65 歲，成年本國籍病人。
2. 五年內新診斷為第 2 型糖尿病的病人，且於試驗前使用相同降血糖藥控制血糖者，符合糖尿病診斷標準 (由 WHO 和 National Diabetes Data Group 於 1979 年定義，並於 1998 年修正)：由下列三項中任何一項方法診斷，除有明顯的高血糖或失去代償，須再一天的證實。
 - A. 糖尿病症狀 (多吃、多喝、多尿以及體重減輕) 合併任一時間血糖值大於 200 mg/dl。
 - B. 患者空腹八小時後，抽取空腹血糖值 (Fasting Plasma Glucose Level) 大於 126 mg/dl。
 - C. 口服 75 公克口服耐糖試驗 (OGTT)，第 2 小時血糖 \geq 200 mg/dl。
3. 簽署受試者同意書者 (附錄五)。

排除條款：

1. 腎病徵候群 (尿蛋白 $>$ 3.5 g/d，水腫)、腎衰竭 (Cr $>$ 1.3 mg/dl)。
2. 心衰竭 (NYHA Fc III~IV) 或裝有心臟節律器。
3. 合併有肝功能異常 (GOT、GPT 大於正常上限值 2 倍)、肝硬化。
4. 懷孕婦女。

3.2.2 定穴與電針方法

採用文獻發表的取穴方法，取同一肢之足三里與陰陵泉，足三里位於小腿脛前肌 (anterior tibia muscle) 近膝側的位置，依同身寸法比例，於膝下三寸位置取穴；陰陵泉位於脛骨頭內踝下緣^[65]。

針具採用 1.5 寸 32 號針 (宇光公司) , 垂直刺入肌肉層 , 並接上電針機 (Han's Healthronic Likon, Taipei, Taiwan) , 正極接在陰陵泉穴 , 負極接於足三里穴 , 以 15Hz 電針 30 分鐘至可見脛前肌跳動。控制組以電極貼片貼於穴區 , 不通電。定穴與電針皆由同一位中醫師執行。

3.2.3 步驟

1. 採隨機對照實驗 (Randomized Controlled Trial, RCT) , 單盲 (Single Blind) , 安慰 (Placebo) 之研究設計。
2. 隨機分配方法則依據區集排列之隨機分配 (permuted-block randomization) , 利用一組隨機亂數表 , 決定依時間先後次序進入試驗之受試者 , 被隨機分為兩組 : TZD+EA 組 (實驗組) 和 TZD 組 (安慰控制組 , 採電極貼片) 。病人對於自己分派的組別於實驗前並不知情 , 每組各依所設定條件收集 20 名第 2 型糖尿病病人。
3. TZD+EA 組病人都在電針前 30 分鐘服用 Rosiglitazone 8mg , 於電針前後各抽血 5ml 。TZD 組與 TZD+EA 組服用相同藥物 , 試驗期間僅使用電極貼片 , 而不行輸入電流與針刺。
4. 治療前紀錄身高、體重、身體質量指數 (Body Mass Index, BMI) 、血壓、糖化血色素、肌酸、肝功能、血脂肪、測量血糖、胰島素值、FFA、Cytokines ; 治療後紀錄血壓、測量血糖、胰島素值、FFA、Cytokines ; 主要療效指標 (Primary endpoint) 為空腹血糖在試驗前後之變化百分比 ; 次要療效指標 (Secondary endpoint) 將比較空腹胰島素、胰島素阻抗性及游離脂肪酸在試驗前後之變化百分比。
5. 為了了解在針藥並用下 , 電針前後 Cytokine 的變化 , 我們選取年輕 , 在半年內診斷為糖尿病 , BMI 相近的二位男性病患血清 , 一為 TZD 組 , 一為 TZD+EA 組 , 偵測其在電針前後 Cytokine 變化情形。

3.2.4 採血

於試驗前後分別由肘靜脈採血 5 ml , 檢測血中葡萄糖、胰島素、FFA 以及血中 Cytokine 。

第三節 血清之檢測

1. 血糖之檢測 (Assay of Plasma Glucose)

利用 Glucose UV 試劑 (Raichem) ，檢測血清中生化指標葡萄糖之含量，其含量採用 Roche 全自動生化儀進行檢測 (COBAS-MIRA-PLUS, Roche) 。

2. 血清胰島素的測定 (Assay of Plasma Insulin)

於 96-Well Plate 中分別加入 10 μ l Assay buffer 及 Matrix solution 後，再依序加入標準品及血清，最後再分別加入 80 μ l Detection antibody 後，於室溫中振盪培養 2 小時；之後以緩衝液 200 μ l 沖洗 3 次，再加入 100 μ l Enzyme solution 於室溫中培養 30 分鐘；之後以緩衝液 200 μ l 沖洗 6 次，再加入 100 μ l Substrate 於室溫中培養 15 分鐘；最後加入 100 μ l 終止溶液以終止反應，其含量採用 ELISA 檢測，於波長 450 nm 下讀出吸光度，並由吸光度與標準品的濃度曲線中計算濃度。

3. 胰島素敏感度之評估

利用空腹胰島素值及血糖值來計算胰島素阻抗程度。胰島素阻抗指標之計算方式為 (HOMA Index) = (fasting plasma glucose X fasting plasma insulin) / 22.5。其值上升代表胰島素阻抗加重。

4. 游離脂肪酸的測定

以 Non Esterified Fatty acid kit (購自 Randox Laboratories Canada Ltd.)自動生化儀檢測(COBASR system):其原理乃以酵素將血清中 FFA 轉變成 Acyl CoA，再氧化成有色的 purple adduct，再以 550 nm 波長比色，再與已知濃度標準品比較求得樣品的濃度。

5. Cytokine 的測定

將血清以 detergent-compatible protein assay 測定蛋白質濃度。選取 Human cytokine array membranes，包含 79 specific cytokine antibodies (RayBio® Human Cytokine Antibody Array V & 5.1, RayBiotech, Inc.)。將 membranes 用 blocking buffer 在室溫中培養 30 分鐘，再和樣本一起在室溫中培養 1 小時。然後以 Wash Buffer I 沖洗三次，以 Wash Buffer II 沖洗二次，需在室溫中沖洗且每次沖洗要五分鐘。之後和 biotin-conjugated antibodies 一起在 4°C 中培養過夜。之後，沖洗 membranes，在室溫中和

HRP-conjugated streptavidin 培養一小時，再和 detection buffer 培養一分鐘，最後暴露於 X-ray film (Kodak, Inc.) 四十秒。將暴露後的片子數位化 (digitized) ，再用 densitometry analysis 比較相對應的 cytokine (Scion NIH Image 1.63) 。



第四節 統計分析

降糖百分比採用下列公式計算： $(G_i - G_t) \times 100 / G_i$ ， G_i 代表為電針前的血糖值， G_t 代表電針後的血糖值。實驗結果每組均值以 $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ 表示，(N) 代表樣本數。同一組治療前後比較以 Wilcoxon Signed Ranks Test，兩組 baseline 比較以 Mann-Whitney U 統計，不同治療組組間比較以 Kruskal Wallis 檢定。當 $p < 0.05$ 為有統計上的顯著差異。



第四章 結果

第一節 動物研究

4.2.1 單獨服用 TZD、單獨電針足三里和合併 TZD 與電針足三里對正常大鼠血糖之影響：

正常 Wistar 大鼠隨機分為四組，試驗前四組大鼠空腹血糖無明顯統計上的差異。由表 1 可以看出，0.1TZD 組、0.1TZD+EA 組及 EA 組在試驗前後血中葡萄糖有明顯下降 ($p<0.01$)，Saline 對照組於試驗前後血糖則沒有明顯變化。從降糖百分比來看，如表 1，0.1TZD+EA 組和 EA 組降糖效果明顯優於 0.1TZD 組 ($p<0.05$)，0.1TZD 組降糖效果明顯優於 Saline 控制組 ($p<0.05$)。而 0.1TZD+EA 和 EA 組間降糖效果並無明顯差異。

4.2.2 單獨服用 TZD、單獨電針足三里和合併 TZD 與電針足三里對正常大鼠胰島素之影響：

四組正常大鼠試驗前空腹胰島素值無明顯統計上差異；0.1TZD+EA 及 EA 組試驗前後血中胰島素分泌有明顯增加 ($p<0.05$)，0.1TZD 組和 Saline 組血中胰島素試驗前後沒有明顯變化 ($p=0.73$, $p=0.46$)，如圖 1。

表 1：單獨服用 TZD、單獨電針足三里和合併 TZD 與電針足三里對正常大鼠血糖之影響

組別	試驗前	試驗後	降糖百分比(%)
0.1TZD (N=15)	125±2	104±2*	-17±2,B
0.1TZD+EA (N=12)	124±2	86±2*	-31±2,A
EA (N=9)	121±3	85±3*	-29±2,A
Saline (control) (N=6)	117±7	109±3	-7±6,C

血糖值表示為 mean ± SEM (mg/dl) ， (N) 代表樣本數；EA 代表接受電針；0.1TZD 代表接受 Rosiglitazone 0.1 mg/Kg。試驗前後血糖值比較，採 Wilcoxon Signed Ranks Test 分析，*p<0.01。組間降糖百分比的比較，採 Kruskal-Wallis Test 分析，p<0.05 有明顯差異；各組間再採 Mann Whitney 分析，A>B>C，p<0.05。

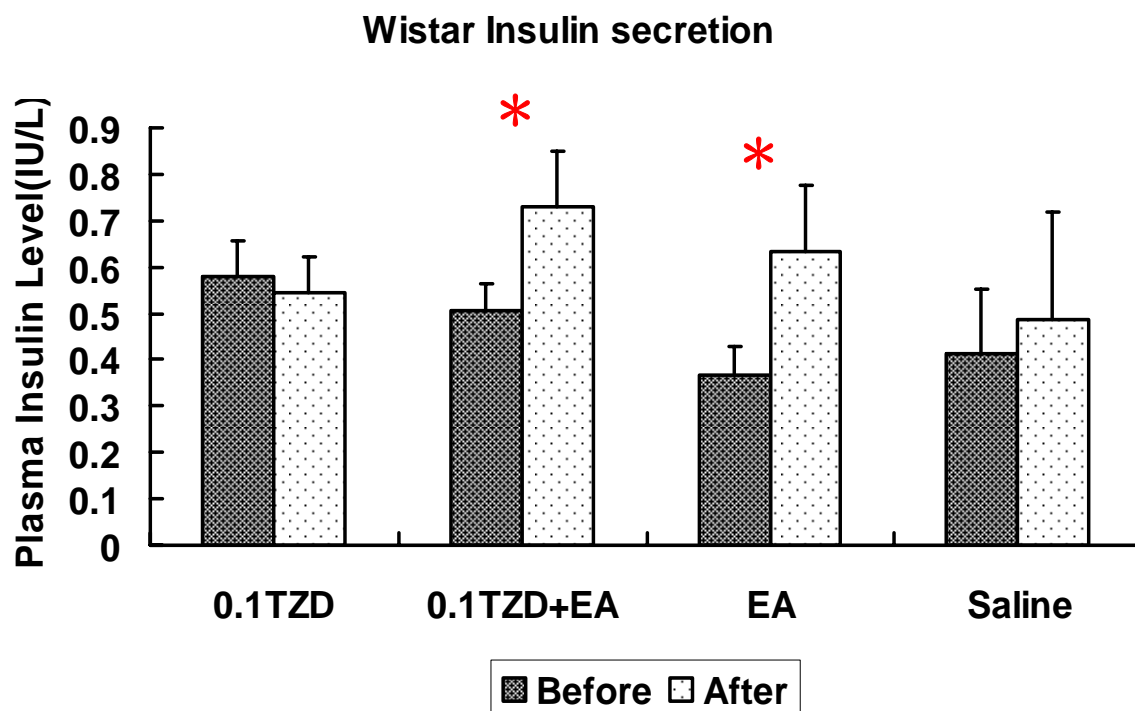


圖 1：單獨服用 TZD、單獨電針足三里和合併 TZD 與電針足三里對正常大鼠血清胰島素含量之影響

EA 代表接受電針; 0.1TZD 代表接受 Rosiglitazone 0.1 mg/Kg。試驗前後胰島素值比較，採 Wilcoxon Signed Ranks Test 分析，* $p < 0.05$ 。

4.2.3 正常 Wistar 大鼠和 T2DM 大鼠血中葡萄糖和胰島素的比較：

T2DM 大鼠為大鼠新生兒時期以 Streptozotocin (STZ) 誘發的糖尿病大鼠，製作方式為在 Wistar rats 出生後的 2 天內，於腹腔中注射 STZ，劑量為 60 mg/kg。比較正常大鼠和糖尿病大鼠血中葡萄糖和胰島素，由表 2 看出，正常大鼠血中葡萄糖濃度平均為 122.6 ± 2.5 mg/dl，T2DM 大鼠血中葡萄糖濃度平均為 141.7 ± 5.0 mg/dl，明顯高於正常 Wistar 鼠 ($p < 0.05$)；而 T2DM 大鼠血中胰島素濃度明顯低於正常 Wistar 鼠 ($p < 0.05$)。T2DM 大鼠計算出的 HOMA 值也明顯低於 Wistar 鼠 ($p < 0.05$)。



表 2：正常大鼠和 T2DM 大鼠血中葡萄糖和胰島素的比較

	Wistar (N=19)	T2DM(N=19)	p value
Glucose (mg/dl)	122.6±2.5	141.7±5.0	*,p=0.0021
Insulin (IU/L)	0.069±0.008	0.039±0004	*,p=0.0017
HOMA index	0.518±0.061	0.344±0.037	*,p=0.014

血糖值和胰島素值分別表示為 mean±SEM (mg/dl) 和 mean±SEM (IU/L)，(N) 代表樣本數；兩組大鼠間血糖、胰島素和 HOMA 值的比較，採 Mann-Whitney test 分析。T2DM 大鼠，代表約在新生 Wistar 大鼠約 2 天大時，以 STZ (60 mg/Kg) 腹腔注射，誘發的第 2 型糖尿病大鼠。*p<0.05。

4.2.4 單獨服用 TZD、單獨電針足三里和合併 TZD 與電針足三里對 T2DM 大鼠血糖之影響。

T2DM 大鼠隨機分為三組，試驗前三組大鼠飯前血糖無明顯統計上的差異；由表 3 可以看出，0.1TZD+EA 及 EA 組在試驗前後血中葡萄糖有明顯下降 ($p<0.05$)。從降糖百分比來看，0.1TZD+EA 組和 EA 組降糖效果明顯優於 TZD 組 ($A>B, p<0.05$)。

4.2.5 單獨服用 TZD、單獨電針足三里和合併 TZD 與電針足三里對 T2DM 大鼠血清胰島素含量之影響。

T2DM 大鼠試驗前飯前胰島素無明顯統計上的差異；於圖 2 中顯示，0.1TZD+EA 組和 EA 組在試驗前後胰島素分泌明顯增加 ($p<0.05$)，而 0.1TZD 組血中胰島素分泌並沒有增加。



表 3: 單獨服用 TZD、單獨電針足三里和合併 TZD 與電針足三里對 T2DM 大鼠血糖之影響

組別	試驗前	試驗後	降糖百分比(%)
0.1TZD (N=8)	143±5	142±6	-1±2,B
0.1TZD+EA (N=7)	138±13	93±10*	-33±3,A
EA (N=5)	137±9	89±7*	-35±5,A

血糖值表示為 mean ± SEM (mg/dl) ， (N) 代表樣本數；EA 代表接受電針；0.1TZD 代表接受 Rosiglitazone 0.1 mg/Kg。試驗前後血糖值比較，採 Wilcoxon Signed Ranks Test 分析，*p<0.05。降糖百分比的比較，採 Kruskal-Wallis Test 分析，p<0.05 有明顯差異，之後再以 Mann Whitney 分析，A>B，p<0.05。

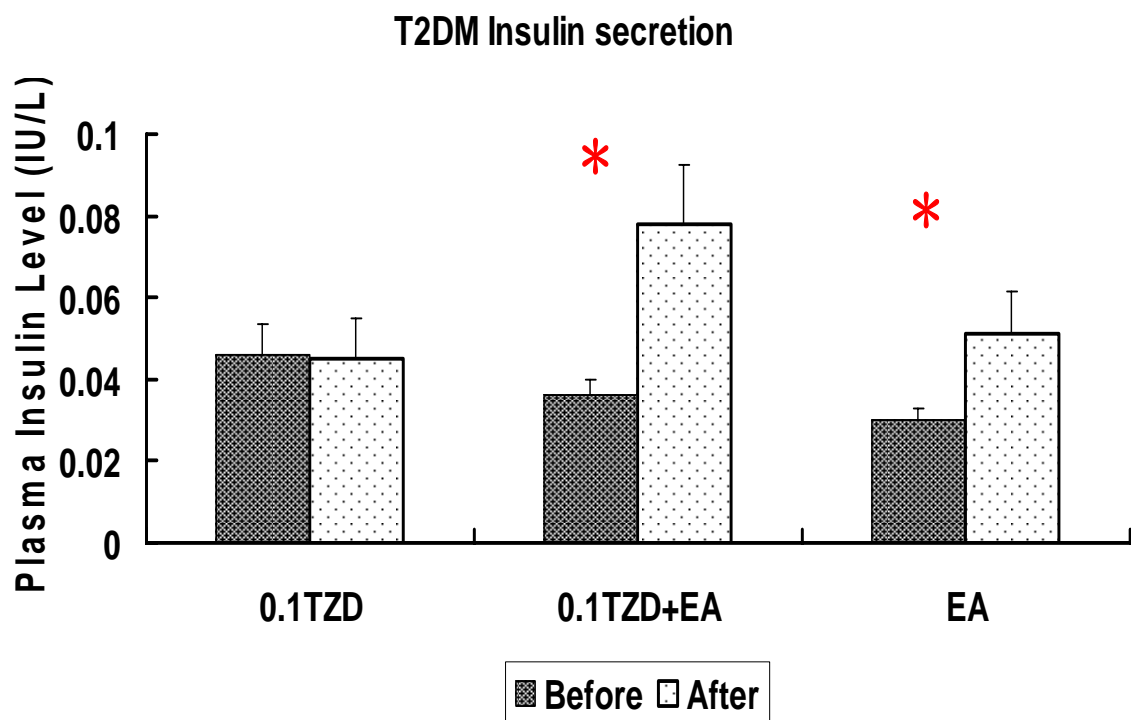


圖 2: 單獨服用 TZD、單獨電針足三里和合併 TZD 與電針足三里對 T2DM 大鼠血清胰島素含量之影響

EA 代表接受電針; 0.1TZD 代表接受 Rosiglitazone 0.1 mg/Kg。試驗前後胰島素值比較，採 Wilcoxon Signed Ranks Test 分析，* $p < 0.05$ 。

第二節 臨床研究

4.3.1 比較單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里兩組糖尿病病人之基本資料：

本試驗由 2006 年 4 月開始收案，至 2007 年 5 月間，總共由中國醫藥大學附設醫院新陳代謝科及中西合作醫療中心中篩選 49 位病患，有 31 位患者完成試驗，經隨機分配，TZD+EA 組 16 人；EA 組 15 人，但是由於 TZD+EA 組中，有一患者血清樣本出現明顯溶血現象（編號 10），故不納入統計。由表 4 中可見，TZD+EA 組男性比率較高，TZD+EA 組和 TZD 組分別為男：女=10：5 和 8：7；TZD 組血中膽固醇有較低的現象，但未達統計學上明顯差異 ($p=0.44$)。其餘兩組間在年齡，身高，體重，血糖，GPT，肌酸等等，都沒有統計學上明顯差異。



表 4：比較單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里兩組糖尿病病人之基本資料

Variable	TZD+EA	TZD	P-Value
Gender (male : female)	10 : 5	8 : 7	
Age (Years)	48±2	50±2	0.74(NS)
Body Hight (cm)	167±2	165±3	0.27(NS)
Body Weight (Kg)	73±3	69±3	0.54(NS)
BMI (Kg/m ²)	26±1	25±1	0.93(NS)
Take OHA (Yes : No)	10 : 5	10 : 5	1.00(NS)
Plasma Glucose (mg/dl)	170±9	164±10	0.51(NS)
Plasma HbA1c (%)	8.10±0.45	8.15±0.44	1.00(NS)
Plasma Cr (mg/dl)	0.81±0.03	0.79±0.06	0.20(NS)
Plasma GPT(IU/L)	31±4	28±3	0.71(NS)
Plasma Cholesterol (mg/dl)	196±11	189±11	0.44(NS)
Plasma Triglyceride (mg/dl)	143±24	144±27	0.81(NS)

除性別和有無口服降血糖藥之外，數值都以 mean±SEM 表示。EA 代表接受電針; TZD 代表接受 Rosiglitazone 8mg stat.。兩組間以 Mann-Whitney test 分析. NS，代表沒有明顯統計差異，p>0.05。

4.3.2 單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里對第 2 型糖尿病病人血糖之影響：

TZD+EA 組以及 TZD 組都有降糖的趨勢，但在 TZD 組試驗前後有明顯降糖，統計學上有顯著差異 ($p < 0.05$)，TZD+EA 組試驗前後血糖雖有下降趨勢，但未達統計學上顯著差異，如表 5。兩組間降糖百分比則沒有明顯差異。



表 5：單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里對第 2 型糖尿病病人血糖之影響

組別	試驗前	試驗後	降糖百分比(%)
TZD+EA (N=15)	151±8	148±9	-2±2
TZD (N=15)	139±10	133±11*	-5±2

血糖值表示為 mean ± SEM (mg/dl) ， (N) 代表樣本數；EA 代表接受電針；TZD 代表接受口服 Rosiglitazone 8mg。試驗前後血糖值比較，採 Wilcoxon Signed Ranks Test 分析，*p<0.05。兩組間降糖百分比的比較，採 Mann Whitney 分析。

4.3.3 單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里對第 2 型糖尿病病人血清胰島素含量及 HOMA 值之影響

兩組患者試驗前後胰島素分泌都有減少的現象，其中，TZD+EA 組於試驗前後，血中胰島素分泌有明顯減少 ($p=0.033$)，TZD 組血中胰島素變化則未達明顯統計意義 ($p=0.053$)，如圖 3 所表示；若以 HOMA index 來評估胰島素敏感度，兩組糖尿病病人胰島素敏感度都有改善，並達統計學上顯著差異 ($p<0.05$)，如圖 4 中表示。



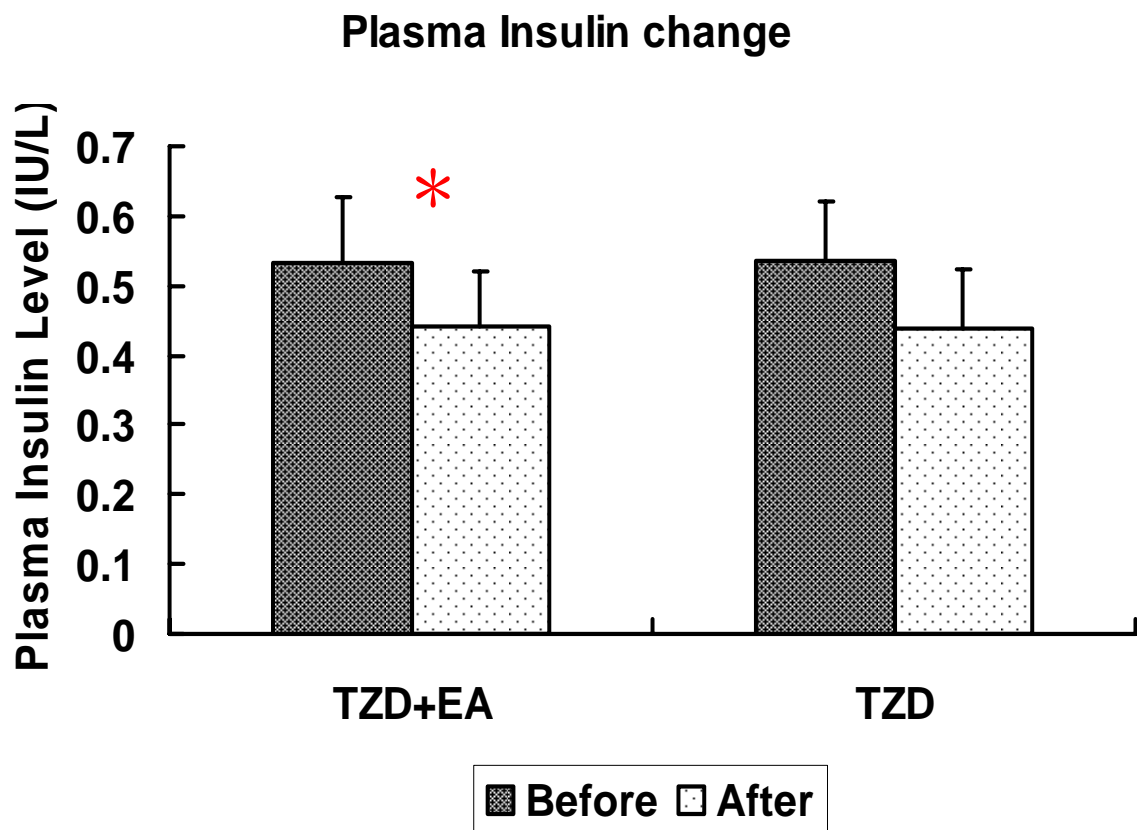


圖 3：單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里對第 2 型糖尿病病人血清胰島素含量之影響

EA 代表接受電針；0.1TZD 代表接受 Rosiglitazone 0.1 mg/Kg。試驗前後胰島素值比較，採 Wilcoxon Signed Ranks Test 分析，* $p < 0.05$ 。

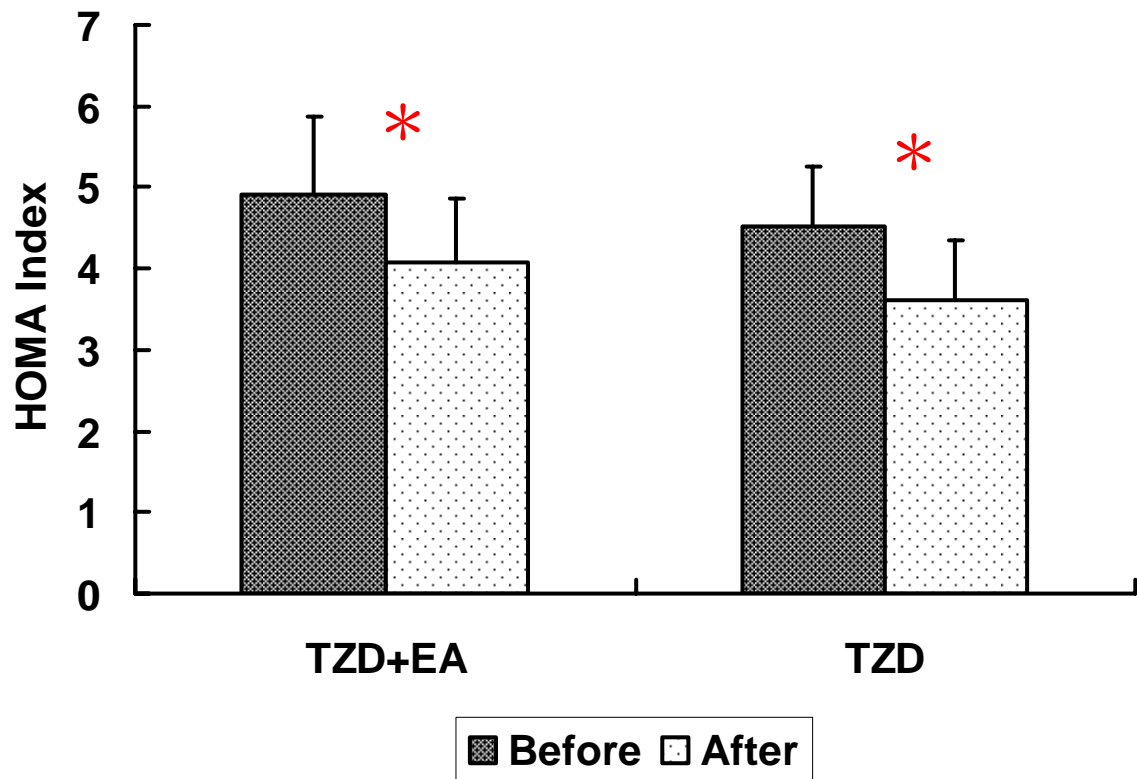


圖 4：單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里對第 2 型糖尿病病人血清 HOMA index 之影響

EA 代表接受電針；0.1TZD 代表接受 Rosiglitazone 0.1 mg/Kg。胰島素抵抗指標 (HOMA Index) 計算方式為 (fasting plasma glucose x fasting plasma insulin) / 22.5，其值下降代表胰島素抵抗減輕。試驗前後 HOMA index 值比較，採 Wilcoxon Signed Ranks Test 分析，*p<0.05。

4.3.4 單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里對第 2 型糖尿病病人血清游離脂肪酸之影響

兩組患者試驗前後游離脂肪酸含量都有減少的現象，並達到統計學上顯著差異 ($p=0.002$ 和 $p=0.003$)，如圖 5 中表示。兩組間游離脂肪酸下降百分比則沒有明顯差異。



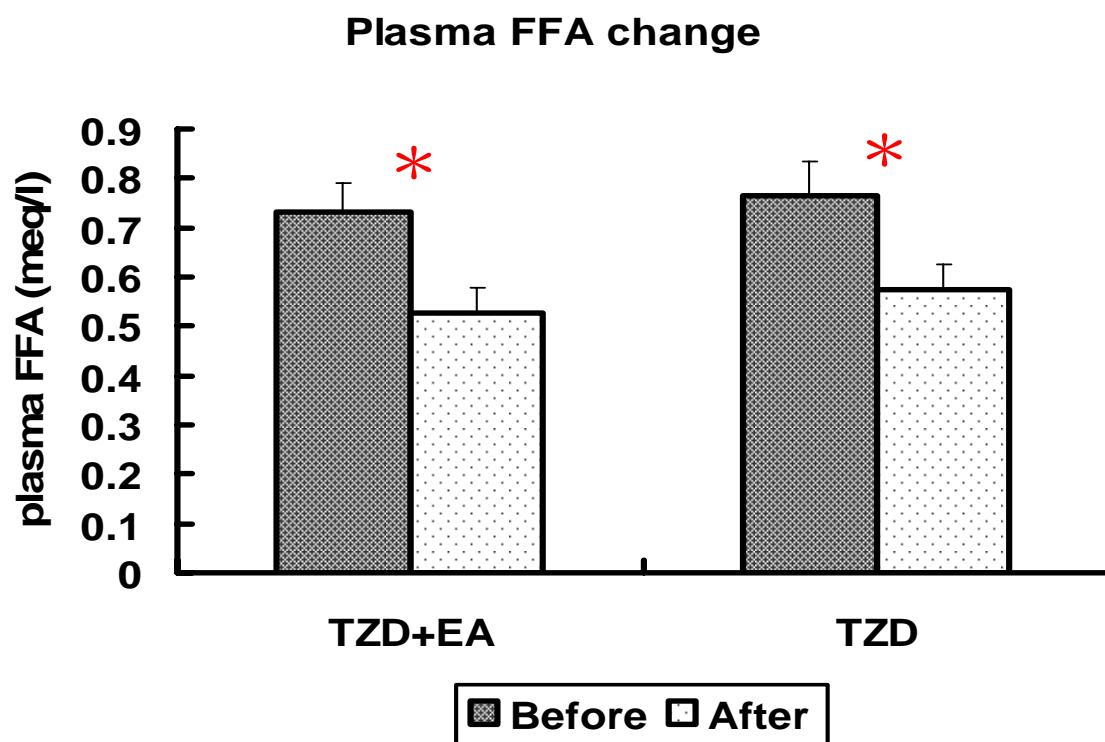


圖 5：單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里對第 2 型糖尿病病人血清游離脂肪酸之影響

EA 代表接受電針；0.1TZD 代表接受 Rosiglitazone 0.1 mg/Kg。FFA 代表游離脂肪酸。試驗前後血清游離脂肪酸含量比較，採 Wilcoxon Signed Ranks Test 分析，* $p < 0.01$ 。

4.3.5 單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里對第 2 型糖尿病病人血清細胞激素之影響

選取年輕，在半年內診斷為第 2 型糖尿病，BMI 相近的二位男性病患血清，一為 TZD 組，一為 TZD+EA 組，其基本資料表如表 6。兩位患者 HbA1c 相近，Cr 都為正常值，但 TZD+EA 組患者 GPT 較高 (GPT: 62 IU/L)，而 TZD 組患者 TG 較高 (TG: 335 mg/dl)。試驗前後 TZD+EA 組血糖下降 3.97%，TZD 組血糖上升 4.32%；胰島素兩組都有下降；TZD+EA 組 HOMA 值下降 20.31%，TZD 組 HOMA 值下降 8.48%。

使用 RayBio^R Human Cytokine Antibody Array V Map，如表 7 所示。

如圖 6，顯示試驗前後 X 光片，試驗前後整體看來，所有 Cytokine 都下調 (可見 B 組顯現濃點較少)，將片子數位化後並作修正調整後，有些數值顯示為負值，為方便計算，取 10 作為最低值，A/B 值表示於表 8。

可看出 TZD+EA 試驗後 (編號 18B 的片子) 上出現的點數較 TZD 試驗後 (編號 28B) 多，將修正後兩組 A/B，其中較大者為 Cytokine 下調較多者，TZD 組患者 (編號 28) 的血清 A/B 值明顯大於 TZD+EA 組患者 (編號 18) 的血清。欲知道電針介入是否加強了某些下調的 Cytokine，因此再將 TZD 組患者的 A/B 值除以 TZD+EA 組患者的 A/B 值，最小數值之 Cytokine 為 TZD+EA 組患者 (編號 18) 血清中 Cytokine 下調較多者，包括 TIMP-2、PARC、TIMP-1、Angiogenin、EGF、IGFBP-4、BDNF、IL-13、PDGF-BB、NAP-2、IGFBP-2、RANTES。

表 6：比較單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里兩組中，兩位男性糖尿病病人之基本資料

Group (Random Number)	TZD+EA (18)	TZD (28)
Gender	Male	Male
Age (Years)	27	37
Body Hight (M)	181	187
Body Weight (Kg)	88.5	96
BMI (Kg/m²)	27.01	27.45
Disease diagnosed (months)	6	4
Plasma Glucose (mg/dl)	198	178
Plasma HbA1c (%)	9.5	10.8
Plasma Cr (mg/dl)	0.9	0.7
Plasma GPT (IU/L)	62	29
Plasma Cholesterol (mg/dl)	228	165
Plasma Triglyceride (mg/dl)	108	335
Hypoglycemic effect (%)	↓ 3.97	↑ 4.32
Insulin secretion effect (%)	↓ 17.01	↓ 12.27
HOMA index change (%)	↓ 20.31	↓ 8.48
ISI change (%)	↑ 25.49	↑ 9.27

EA 代表接受電針; TZD 代表接受 Rosiglitazone 8mg stat.。(數字)表示隨機編號。↓代表試驗前後下降之百分比; ↑代表試驗前後上升之百分比。

表 7：RayBio^R 人類細胞激素抗體陣列圖 V

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Pos	Pos	Pos	Pos	Neg	Neg	ENA-78	GCSF	GM-CSF	GRO	GRO- α
2	I-309	IL-1 α	IL-1 β	IL-2	IL-3	IL-4	IL-5	IL-6	IL-7	IL-8	IL-10
3	IL-12 p40/p70	IL-13	IL-15	IFN- γ	MCP-1	MCP-2	MCP-3	MCSF	MDC	MIG	MIP-1 β
4	MIP-1 δ	RANTES	SCF	SDF-1	TARC	TGF- β 1	TNF- α	TNF- β	EGF	IGF-I	Angiogenin
5	Oncostatin M	Thrombopoietin	VEGF	PDGF-BB	Leptin	BDNF	BLC	Ck β 8-1	Eotaxin	Eotaxin-2	Eotaxin-3
6	FGF-4	FGF-6	FGF-7	FGF-9	Flt-3 Ligand	Fractalkine	GCP-2	GDNF	HGF	IGFBP-1	IGFBP-2
7	IGFBP-3	IGFBP-4	IL-16	IP-10	LIF	LIGHT	MCP-4	MIF	MIP-3 α	NAP-2	NT-3
8	NT-4	Osteoprotegerin	PARC	PIGF	TGF- β 2	TGF- β 3	TIMP-1	TIMP-2	Neg	Pos	Pos

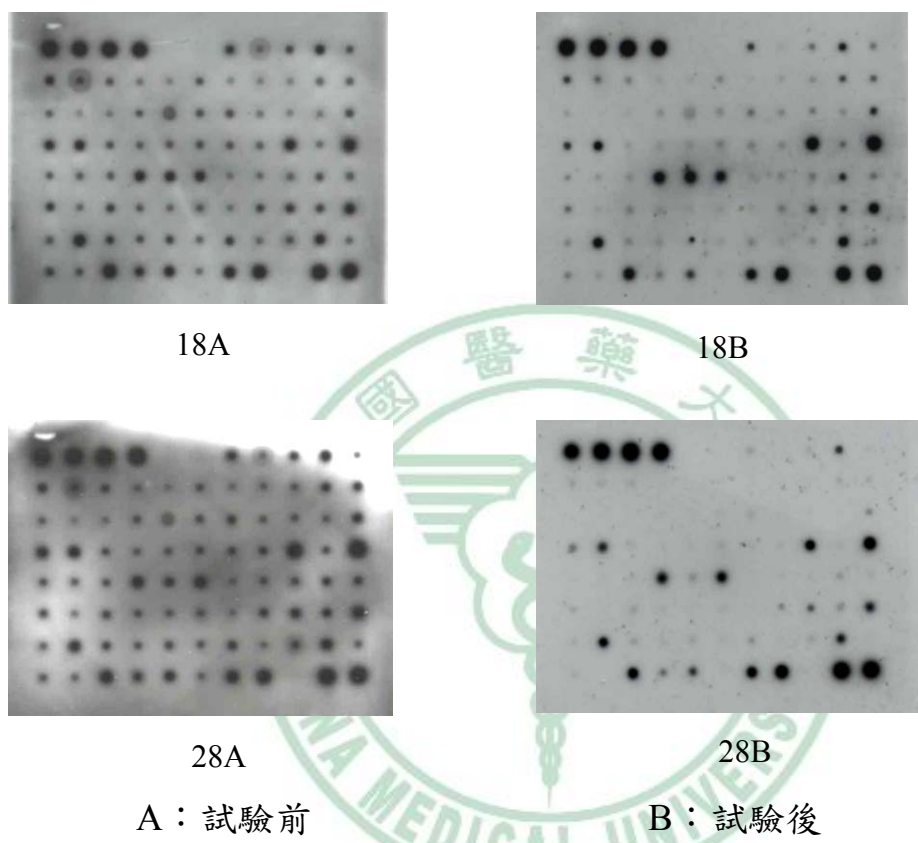


圖 6：單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里兩組中，兩位男性糖尿病病人之試驗前後細胞激素抗體陣列 X 光片

編號 18 代表 TZD+EA 組患者，編號 28 代表 TZD 組患者，A 代表試驗前 X 光片，B 代表試驗後 X 光片。

表 8：比較單獨服用 TZD 和合併 TZD 與電針足三里兩組中，兩位男性糖尿病病人之 X 光片數據化後，試驗前後之比值

	TZD+EA (18)	TZD (28)	28/18
	A/B	A/B	兩組 A/B 比值
TIMP-2	1.79	5.07	2.83
PARC	1.84	5.42	2.94
TIMP-1	1.83	5.39	2.94
Angiogenin	1.76	5.19	2.95
EGF	1.75	5.56	3.18
IGFBP-4	1.88	6.00	3.19
BDNF	1.82	6.37	3.49
IL-13	1825.32	6858.78	3.76
PDGF-BB	1.76	6.97	3.97
NAP-2	1.79	8.81	4.93
IGFBP-2	1.77	8.90	5.02
RANTES	1.88	10.52	5.59
TGF-β2	2.80	16.95	6.05

第三節

電針和藥物並用對血糖、胰島素分泌的影響

步驟	研究流程 (樣本來源/ 分組)	項目	結果	意義	
1	Wistar rats	項目	結果	確定針藥並用在正常大鼠較單獨使用藥物有較佳的降糖效果。	
	分組	0.1TZD	Glucose		-,B
		0.1TZD+EA	Glucose		-,A
			Insulin		+
		EA	Glucose		-,A
Insulin	+				
Saline	Glucose	0,C			
Insulin	0				
2	T2DM rats			針藥並用在T2DM 大鼠較單獨使用藥物有較佳的降糖效果，其機轉為刺激胰島素分泌。	
	分組	0.1TZD	Glucose		0,B
		0.1TZD+EA	Glucose		-,A
EA	Insulin		+		
	Glucose	-,A			
Insulin	+				
3	Type 2 DM patients			在第2型糖尿病病人，針藥並用與單獨服藥都有改善胰島素阻抗的作用，但二組間統計無差異。	
	分組	TZD	Glucose		-
TZD+EA		Insulin	0		
	HOMA	-			
FFA		-			
	Glucose	0			
Insulin	-				
HOMA	-				
FFA	-				

說明：

1. T2DM 代表約在 Wistar 大鼠約 2 天大時，以 STZ (60mg/Kg) 腹腔注射，誘發的第 2 型糖尿病大鼠。
2. EA 代表接受電針; 0.1TZD 代表接受 Rosiglitazone 0.1mg/Kg ; TZD 代表接受 Rosiglitazone 8mg ; Saline 代表沒有接受電針之空白對照組。HOMA 代表胰島素阻抗指標。
3. “-”：減低；“+”：增加；“0”：改變未達統計顯著；A>B>C， $p<0.05$



第五章 討論

在過去電針治療糖尿病的研究中，已經證實電針具有刺激胰島素分泌以及改善胰島素敏感度的作用，進而調降血糖，在人體試驗中也有發現相同的結果；由於大部分糖尿病病人都服用降血糖藥物，藥物和電針一起並用是否有更好的療效，是本研究主要研究目的。

第 2 型糖尿病基本病理機轉來自於細胞對胰島素的阻抗，電針也有改善胰島素敏感度的功效，因此，我們選擇了胰島素增敏劑 Rosiglitazone (TZD) 作為研究藥物。

Rosiglitazone 於初期糖尿病患者空腹使用，不會有低血糖的危險性，比較安全。在本研究中，30 位第 2 型糖尿病受試者，服用 TZD 8 mg，經電話追蹤 6 小時以及之後門診回診追蹤，都沒有發現明顯副作用。

臨床上 TZD 一天之最大建議劑量為 8 mg，以 60 公斤成人來計算，相當於每公斤服用 0.13 mg/Kg，因此，正常大鼠針藥並用研究的前導試驗中，選用 0.1 mg/Kg 作為研究劑量。臨床應用上，TZD 要有明顯降糖作用，須長期服用，在 0.1TZD 組，正常大鼠及第 2 型糖尿病人服藥後 1 小時即有顯著降糖效果，在正常大鼠約降糖 17% (表 1)，在第 2 型糖尿病病人約降糖 5% (表 5)。在 T2DM 大鼠方面，0.1TZD 則沒有明顯降糖效果 (表 3)。TZD 作用在正常大鼠作用較明顯，但在 T2DM 鼠並無明顯降糖，可能因本研究中的糖尿病大鼠是 STZ 誘發的 T2DM 鼠，體內胰島素原本就不足，而且胰島素阻抗不明顯有關 (表 2)；第 2 型糖尿病根本上是由於胰島素阻抗，除非是胰島細胞衰竭，大部分患者身體都處於高胰島素血症的狀態，而在本研究中，運用新生兒時期以 STZ 誘發的 T2DM 大鼠，一般，在胰島細胞輕度缺陷的大鼠生長過程中，血糖漸漸增高，胰島細胞會代償分泌增加，但在本研究 T2DM 大鼠，胰島細胞的代償作用不佳，以至於產生偏向體內胰島素較少的 T2DM 大鼠，而且，HOMA 值也沒有偏高；但在電針刺激後，胰島素仍有增加 (圖 2)，故推測應屬於胰島素分泌缺陷之 T2DM 大鼠；故在 2000 年，Reed 提出另一種合併餵食高脂肪食物，造成胰島素阻抗後，再施打低劑量 STZ 誘發的第 2 型糖尿病大鼠^[66]，其病理生理上，可較確保符合第 2 型糖尿病的病情。

動物研究結果顯示無論是在正常或是 T2DM 大鼠，其 EA 組或 0.1TZD+EA 組在試驗前後皆有顯著的降糖作用（表 1 和 3）；而且皆發現有促進胰島素分泌之作用（圖 1，圖 2），由過去的文獻可以推測，電針組和針藥並用組可能透過刺激 β -endorphin 使胰島素分泌增加，而調降血糖。但在 0.1TZD 組則試驗前後胰島素含量沒有明顯變化，可能因為 TZD 主要作用在改善胰島素阻抗，對胰島素分泌沒有明顯影響。

過去的胰島素挑戰試驗和人體電針試驗研究中，證實電針可改善胰島素阻抗程度（改善 HOMA index），而達到調降血糖的功效，此機轉可能與游離脂肪酸有關。在本研究中，TZD+EA 組試驗前後降糖雖然沒有明顯統計學上差異（表 5），但胰島素分泌明顯降低（圖 3）和 HOMA index 也明顯改善（圖 4）。同時游離脂肪酸含量在試驗前後亦明顯減少（圖 5），因此，如同過去的研究所顯示，電針及針藥並用作用於第 2 型糖尿病病人，可能透過減少游離脂肪酸，而減輕胰島素阻抗，進而調整血糖。

根據以上結果發現，在動物研究中，電針組與針藥並用組可透過刺激胰島素分泌而較單純使用 TZD 組有顯著的降血糖功效。在臨床試驗中，TZD+EA 和 TZD 組都有降糖的趨勢，但是 TZD+EA 組降糖效果較單純 TZD 組差，與動物研究結果不符，第一考慮是否因為研究動物是在全身麻醉的情況下，而臨床試驗中，有許多影響因子，包括環境，情緒緊張，針刺及抽血的疼痛等等，使 TZD+EA 組雖然有降糖的趨勢，但降糖作用較 TZD 組不明顯。而其調整血糖的機轉，則是因為改善了胰島素阻抗程度，而胰島素分泌減少。而其胰島素阻抗改善的機轉，可能與游離脂肪酸的調降有關。

我們使用 HOMA index 來估計胰島素阻抗程度，而不是使用黃金標準 glucose clamp，是這個研究另一個限制之處，但本研究結果如同過去曾報導 Rosiglitazone 降低 HOMA-IR 約 26%^[67]相同。2000 年 Bonora 等人研究比較此方法與 Glucose clamp 的相關性，確定 HOMA 可代替 Glucose clamp，並也適用於大規模研究^[68]。

為了了解在針藥並用下，是否透過某些 Cytokine 的調控，我們選取了兩位年輕，在半年內診斷為糖尿病，BMI 相近的男性病患血清，一為

TZD 組，一為 TZD+EA 組，偵測其在電針前後 Cytokine 變化情形。在兩位患者的基本資料方面，TZD 組患者 TG 較高 (表 6)，臨床上，TG/HDL > 3.5 常被用於估計胰島素抗性 (敏感度 47%，專一性 88%)^[20]，是否表示這位 TZD 組患者身體胰島素組抗程度較為嚴重？TZD+EA 組和 TZD 組兩位患者試驗前 HOMA 值分別為 12.78 和 9.61，可考慮兩者胰島素抗性嚴重度應相差不大。

研究中使用 RayBio^R Human Cytokine Antibody Array V Map，包含 79 種 Cytokines，包括造血相關 (Hematopoietic) 的 cytokines，生長因子，和多種趨化因子 (Chemokines) 以及和肥胖相關的 Leptin 等等 (表 7)。

兩位患者都於研究前 30 分鐘服用了 8 mg 的 Rosiglitazone。Rosiglitazone 在過去的研究中發現具有明顯的抗發炎的作用 (anti-inflammatory effect)，所以，試驗前後 Cytokine 下調考慮為 Rosiglitazone 之影響。本研究沒有未服藥患者作為對照，欲知道電針介入是否加強了某些下調的 Cytokine，因此再將 TZD 組患者的 A/B 值除以 TZD+EA 組患者的 A/B 值，最小數值之 Cytokine 為 TZD+EA 組患者 (編號 18) 血清中 Cytokine 下調較多者。以下探討與糖尿病較為相關的幾種 cytokine。

其中，排名第一者為基質金屬蛋白酶組織型抑制物 (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase) 中的 TIMP-1 和 TIMP-2。基質金屬蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 是細胞外基質的主要降解系統，能夠降解多糖以外的所有細胞外基質成分，如膠原和彈性蛋白，其活性受 TIMP 所調控，人類已識別和定性的有 23 種。而內源性 TIMP 目前發現有 4 種：TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、TIMP-4。其中 TIMP-1 產生於結締組織和巨噬細胞，主要抑制 MMP-1、MMP-3 和 MMP-9，細胞因子和激素可誘導 TIMP-1 生成；TIMP-2 與 MMP-2 結合，其活性多隨 MMP-2 表達而表達；TIMP-1 和 TIMP-2 有類似生長因子活性，可抑制血管形成；TIMP-3 抑制 MMP-1、MMP-2、MMP-9 和 MMP-13，與凋亡有關；TIMP-4 抑制 MMP-1、MMP-3、MMP-7、MMP-9，在成人心肌組織表達較多^[69]。MMP 跟腫瘤發生有極大的關係，腫瘤轉移須降解細胞外基質，而 MMP 是可降解細胞外基質的水解酶之一。TIMP-2 在動物研究上，已

確實有抗血管新生以及抑制腫瘤生長的效果。在第 2 型糖尿病病人血清中 MMP-2 和 MMP-9 明顯高於正常人；而 TIMP-1 和 TIMP-2 也明顯增加，顯示第 2 型糖尿病病人細胞外基質 (Extracellular Matrix, ECM) 代謝異常^[70]。在糖尿病慢性潰瘍的傷口處，TIMP-2 濃度減少與傷口愈合不佳可能有關^[71]。在 STZ 誘發的糖尿病大鼠腎臟近曲小管細胞中的 TIMP-2 蛋白質表現也有增加的現象，TIMP-2 活性尤其增加，並與糖尿病腎病變，蛋白尿有相關性^[72]。而 TZD 經由抑制 TIMP 的活性，具有 anti-proliferative 的作用，可以抑制培養的人類腎臟纖維母細胞基質的增生^[73]。TIMP-2 在第 1 型糖尿病體外器官培養的研究中，有降低 T 細胞移轉 (transmigration) 到胰臟，因此保存胰島細胞不受到 T 細胞攻擊^[74]。TIMP 在兩位患者血清中，試驗前後 Cytokine 下調 (A/B 值都小) 不大，顯示 Rosiglitazone 的介入，短時間內並沒有明顯改變 TIMP 濃度，但兩者比較 (28/18 值小)，顯示電針介入加強了 TIMP 濃度的下調。在上述的報導中顯示 TZD 經由抑制 TIMP 的活性，具有 anti-proliferative 的作用，針藥並用可能有加強抑制 TIMP 的作用。

Angiogenin (血管生成素) 如其名，主要參與血管新生作用，與腫瘤的生長有關。比較第 1 型糖尿病患者血中 Angiogenin 濃度，青春期的第 1 型糖尿病患者 Angiogenin 較其他年齡高，成年期的第 1 型糖尿病人若合併有微血管併發症，血中 Angiogenin 更高；Angiogenin 與 HbA1c 有相關性，血糖控制改善，血中 Angiogenin 濃度也會下降^[75]。在大鼠腦部缺血組織中，電針刺激後，在組織切片上，可見到 Angiogenin 和血管內皮生長因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 表現增加，切片中可見缺血組織改善^[76]。針藥並用中下調 Angiogenin，可能與血糖控制改善有關，並顯示電針運用在不同情況，對 Angiogenin 具有雙向調節作用。

類胰島素生長因子結合蛋白 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein, IGFBP)，為類胰島素生長因子 (Insulin-like Growth Factor, IGF) 之結合蛋白，IGF 因為和胰島素的氨基酸序列有同源性而命名，參與調節碳水化合物、脂質、蛋白質的代謝，促進細胞增殖和分化，作用類似於胰島素。若靜脈給與患者 IGF-I 會導致血糖下降，給予 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的

IGF-1 和給予 0.15 IU/Kg 的胰島素出現低血糖的速度相同；但是，若再持續給予 IGF-I，血糖會維持正常而 C-peptide 持續下降，顯示有改善胰島素敏感性的作用。IGFs 及其受體和結合蛋白等共同組成了胰島素樣生長因子系統（Insulin-like Growth Factor System, IGF 系統）。其中，胰島素樣生長因子結合蛋白（IGFBPs）到目前為止，已定義有六種，分別命名為 IGFBP1-6。IGFBPs 存在於血清和細胞外液，可以調節 IGF 的活性。六種 IGFBPs 中，IGFBP3 是最重要、含量最高的一種，佔整體 IGFBPs 的 50% 以上。循環中 80% 的 IGF-I 和 IGF-II 分子與 IGFBP3 和酸不穩定性亞單位 (acid-labile subunit, ALS) 以 1:1:1 的比例形成三聚體形式，IGFBP5 也參與形成一部分三聚體，另有一小部分 IGFs 分子與其它 IGFBPs 形成二聚體。只有不到 5% 的比例以游離形式存在，可與 IGF 受體結合。和 IGFBP 結合使 IGF 半衰期拉長並調節 IGF 的代謝作用。在過度表現 IGFBP-2 的基因小鼠，有較低的空腹血糖和胰島素濃度。IGF 和 IGFBPs 的相互作用，未完全清楚。本研究中，IGFBP-4，IGFBP-2，在針藥並用下有減少的作用，而 IGFBP-3 在 Rosiglitazone 作用下，雖然有下調，針藥並用並沒有明顯協同作用。與針藥並用下，胰島素阻抗改善是否佔有重要角色，仍需進一步探討。

BDNF，腦源性神經營養因子 (Brain-derived Neurotrophic Factor) 屬於神經營養素家族。BDNF 由雪旺氏細胞和膠質細胞等產生，會由軸突逆行轉運到中樞而對神經元起營養作用，在神經軸突轉運障礙時，將可能出現神經營養因子的局部蓄積。最初研究發現，BDNF 對中樞和周圍神經元發育有促進作用，在局部應用 BDNF 能保護神經元，使受損神經元免於凋亡^[77]。在 STZ 所誘發，表現有記憶力減退及學習能力降低的第 1 型糖尿病大鼠腦部中，可觀察到 BDNF 的合成減少，造成突觸功能減退^[78]。若皮下，靜脈中給予 BDNF，對糖尿病大鼠有降低血糖的功用，而 BDNF 對糖尿病大鼠血糖的調節機制是多方面的，與改善胰臟和肝臟的功能及恢復組織對胰島素的敏感性有關，將 BDNF 打入腦室中，也有降血糖的作用，顯示 BDNF 也透過下視丘調節血糖^[79]。但目前沒有證據顯示 BDNF 與 endorphin 存在相關性。而在視網膜色素變性 (retinitis pigmentosa) 的大鼠模型中，在大鼠 30 天大時給予電針 (這時期正是視

網膜細胞惡化最明顯的時期)，可上調 BDNF，減緩視網膜細胞惡化^[80]。BDNF 在兩位患者血清中，試驗前後 Cytokine 下調不大，顯示 Rosiglitazone 的介入，短時間內並沒有明顯改變 BDNF 濃度，但兩者比較 (28/18 值小)，顯示電針介入加強了 BDNF 濃度的下調。在文獻中，並未看到內源性 BDNF 的上調與降血糖有關的報導，多為研究中給予 BDNF，在此只能推測，電針介入在糖尿病患者，BDNF 有下調現象，是否與胰島素阻抗改善有關，須再進一步探討。

IL-13 由 TH2 細胞、mast 細胞和 NK 細胞產生，調節 IgE 的分泌及 TH2 細胞的發展，並藉由調節巨噬細胞的功能，可以抑制發炎反應。在腸胃道寄生蟲感染以及氣喘，過敏性疾病中，扮演重要角色。若檢驗臍帶血的基因型，預估未來第 1 型糖尿病發生的機率，比較在 TH1 環境以及 TH2 環境中，觀察多種細胞激素和轉錄因子的反應，發現臍帶血 TH2 反應較低者，長大後發生第 1 型糖尿病的機率較高^[81]。在注射二硝基苯酚一鑰孔城血蘭素 (2,4-dinitrophenylated keyhole limpet protein) 致敏的大鼠，針刺足三里可透過抑制 TH2 相關的細胞激素，IL-4 和 IL-13，減少 IgE 的產生。由表 9 中可看出，TZD 明顯下調 IL-13，與 TZD 本身抗發炎作用有關，曾有文獻報導 TZD 可經由抑制呼吸道過度反應，減低嗜伊紅血球的活化而減低氣喘的病理反應^[82]。針藥並用有下調 IL-13，是否抑制了 TH2 反應仍需進一步探討，與血糖的調控是否相關，也須進一步研究。

PDGF-BB，血小板衍生的生長因子 (Platelet-derived Growth Factor)，在胚胎生成時期，調節結締組織細胞的生長；其中，PDGF-B/PDGF β 接受體控制腎絲球間質細胞的發展和血管的生長。和多種疾病中纖維增生反應有關。臨床運用基因工程生產的 PDGF，製作成乳膠，外敷於傷口上，可以加速慢性傷口愈合^[83]。針藥並用抑制 PDGF-BB，是否可延緩糖尿病腎病變之進展呢？

RANTES，正常 T 細胞表達的調節活化蛋白 (Regulated upon Activation Normal T cell Expression and Secretion)，近來被從新命名為趨化因子受體 5 配體 (Chemotactic Cytokine Receptor 5 ligand, CCL5)，RANTES 基因位在染色體 17，當受到活化時，會由血小板和嗜伊紅血球

中釋放出來，主要趨化白血球到發炎的部位，刺激 T 細胞活化和增生，並且誘發某些自然殺手細胞的增生和活化。在某些自體免疫疾病中，RANTES 濃度有增加的現象，例如：T1D，多發性硬化 (Multiple sclerosis)，類肉瘤 (Sarcoidosis)^[84]。並觀察到由 CD8+T 細胞分泌出 RANTES，能抑制 HIV 經由 CCR5 (Chemotactic cytokine receptor 5，為 RANTES 受體) 進入巨噬細胞。因此，RANTES 受體拮抗劑可運用於治療氣喘和過敏性疾病；RANTES 製品可考慮用於 AIDS 的治療。在過重及耐糖異常的患者，教導其改變生活型態以降低第 2 型糖尿病發生率，若患者原來血中 RANTES 濃度較高者，與後來發生第 2 型糖尿病有關聯^[85]。在非肥胖型糖尿病小鼠 (NOD) 體內 T 細胞和 B 細胞 CCR5 表現較高，若給予抗 CCR5 抗體，有抑制胰島細胞發炎破壞的作用，顯示胰島發炎 (insulinitis) 造成胰島細胞破壞可能和 RANTES 有關^[86]。RANTES 啟動子基因型 (-28G-positive) 是糖尿病腎病變蛋白尿的危險因子，CCR5 啟動子 59029 A 基因型也可能是第 2 型糖尿病患者發生糖尿病腎病變的獨立危險因素 (兩者分別使蛋白尿的發生增加 2 倍)，若兩者基因型同時存在，蛋白尿發生率增加到三倍^[87]。在動脈硬化，預施行冠狀動脈攝影患者血清中，若 RANTES 濃度較低，則之後死亡率較高^[88]。兩位患者經此試驗 RANTES 濃度下調，可能與 Rosiglitazone 抑制發炎的能力相關，電針是否佔有協同角色，仍需進一步研究。

另外一值得討論的是 Leptin 又稱為瘦素，由脂肪組織分泌，瘦素的代謝效應與空腹胰島素水平及體脂百分數密切相關，因此，瘦素可以視為肥胖與胰島素阻抗的標誌物。可透過刺激細胞內 AMP 激活的蛋白激酶 (AMP-activated Protein Kinase, AMPK) 導致葡萄糖轉運增加和脂肪酸的燃燒而具有抗糖尿病效應。在兩位患者 A/B 比值中排名最後，顯示 TZD 可能下調了 Leptin，但電針可能有增加 Leptin 的作用，如同過去電針減肥的研究中，電針具有增加 Leptin，而達到減肥的效果。若電針和 TZD 並用，是否可因此改善服用 TZD 後體重增加的副作用，同時又具有改善血糖調控的功效，值得進一步探討。

第六章 結論

臨床應用上目前認為防止胰島素阻抗性已是治療最重要目標，應該早期介入胰島素增敏劑的使用，以防止 β 細胞功能喪失。經由動物研究初步證實兩者合併使用，較單獨電針或口服 Rosiglitazone 都有較好的降糖效果；但臨床試驗中，可能因干擾因子太多，而未能達明顯降糖，但卻可見到，Rosiglitazone 或合併電針都有明顯改善胰島素敏感度的作用，而且，此胰島素阻抗的改善可能是透過調降游離脂肪酸。因此，電針用於糖尿病病人可以透過調降游離脂肪酸，改善胰島素阻抗程度，進而調整血糖。合併用藥是否能有更好的作用，目前僅是短期介入前後的比較，仍須長期試驗結果才能證實針藥並用可以較快達到理想控制血糖的目標。針藥並用，調節的多種 Cytokines，這些 Cytokines 是否參與了胰島素阻抗的改善，仍需進一步的研究。



參考文獻

1. *Statistics of causes of death*. 2005. Retrieved from <http://www.doh.gov.tw/statistic/index.htm>.
2. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). 2001. *Jama*, 285, 2486-2497.
3. 紀立農. 2001. 胰島素增敏劑及其應用前景. *當代醫學*, 7, 25-30.
4. Lin, J. G., Chen, W. C., Hsieh, C. L., Tsai, C. C., Cheng, Y. W., Cheng, J. T., & Chang, S. L. 2004. Multiple sources of endogenous opioid peptide involved in the hypoglycemic response to 15 Hz electroacupuncture at the Zhongwan acupoint in rats. *Neurosci Lett*, 366, 39-42.
5. Chang, S. L., Lin, K. J., Lin, R. T., Hung, P. H., Lin, J. G., & Cheng, J. T. 2006. Enhanced insulin sensitivity using electroacupuncture on bilateral Zusanli acupoints (ST 36) in rats. *Life Sci*, 79, 967-971.
6. 張擁軍. 2002. 糖尿病及其最新治療. *Journal of China Institute of Metrology*, 13, 245-249.
7. Alberti, K. G., & Zimmet, P. Z. 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 15, 539-553.
8. Genuth, S., Alberti, K. G., Bennett, P., Buse, J., Defronzo, R., Kahn, R., Kitzmiller, J., Knowler, W. C., Lebovitz, H., Lernmark, A., Nathan, D., Palmer, J., Rizza, R., Saudek, C., Shaw, J., Steffes, M., Stern, M., Tuomilehto, J., & Zimmet, P. 2003. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26, 3160-3167.
9. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1997. *Diabetes Care*, 20, 1183-1197.
10. Hogan, P., Dall, T., & Nikolov, P. 2003. Economic costs of diabetes in the

- US in 2002. *Diabetes Care*, 26, 917-932.
11. Chuang SY, Tsai ST, Chou P. 2002. Clinical identification of the metabolic syndrome in Kinmen. *Acta Cardiol Sin* 18, 16-23.
 12. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E. 1991. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 14, 173-194.
 13. Reaven, G. M. 1991. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J*, 121, 1283-1288.
 14. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. 2002. : National Institutes of health, national heart, lung, and blood institute, National Institutes of Health
 15. Ford, E. S., Giles, W. H., & Dietz, W. H. 2002. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 287, 356-359.
 16. Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. 2005. The metabolic syndrome. *Lancet*, 365, 1415-1428.
 17. 田立軍. 2004. 針灸治療糖尿病現況. *針灸臨床雜誌*, 20, 59-60.
 18. 譚劍飛, & 魏稼. 2003. 糖尿病針灸治療的問題與對策思考. *江西中醫藥*, 34, 10-12.
 19. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E. 1987. Regulation of hepatic glucose metabolism in humans. *Diabetes Metab Rev*, 3, 415-459.
 20. Zachary, T., & Bloomgarden. 2006. Measures of Insulin Sensitivity. *Clinics in laboratory medicine*, 26, 611-633.
 21. Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. 1985. Homeostasis model assessment: insulin

- resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28, 412-419.
22. McIntyre, E. A., & Walker, M. 2002. Genetics of type 2 diabetes and insulin resistance: knowledge from human studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 57, 303-311.
23. Groop, L. C., Saloranta, C., Shank, M., Bonadonna, R. C., Ferrannini, E., & DeFronzo, R. A. 1991. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 72, 96-107.
24. Tsao, T. S., Lodish, H. F., & Fruebis, J. 2002. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol*, 440, 213-221.
25. Chang, S. L., Lin, J. G., Chi, T. C., Liu, I. M., & Cheng, J. T. 1999. An insulin-dependent hypoglycaemia induced by electroacupuncture at the Zhongwan (CV12) acupoint in diabetic rats. *Diabetologia*, 42, 250-255.
26. Lin, J. G., Chang, S. L., & Cheng, J. T. 2002. Release of beta-endorphin from adrenal gland to lower plasma glucose by the electroacupuncture at Zhongwan acupoint in rats. *Neurosci Lett*, 326, 17-20.
27. Chang, S. L., Tsai, C.C., Lin, J.G., Hsieh, C.L., Lin, R.T., Cheng, J.T. 2002. Comparison of hypoglycemic effect in different acupoints response to 2Hz electroacupuncture. *J Chin Med*, 13, 111-117.
28. Chang, S. L., Tsai, C. C., Lin, J. G., Hsieh, C. L., Lin, R. T., & Cheng, J. T. 2005. Involvement of serotonin in the hypoglycemic response to 2 Hz electroacupuncture of zusanli acupoint (ST36) in rats. *Neurosci Lett*, 379, 69-73.
29. Shapira, M. Y., Appelbaum, E. Y., Hirshberg, B., Mizrahi, Y., Bar-On, H., & Ziv, E. 2000. A sustained, non-insulin related, hypoglycaemic effect of electroacupuncture in diabetic *Psammomys obesus*. *Diabetologia*, 43, 809-813.

- 30.李聰然, 游雪甫, 蔣建東. 2005. 糖尿病動物模型及研究進展. *中國比較醫學雜誌*, 15, 59~63.
- 31.Shimada, A., Charlton, B., Taylor-Edwards, C., & Fathman, C. G. 1996. Beta-cell destruction may be a late consequence of the autoimmune process in nonobese diabetic mice. *Diabetes*, 45, 1063-1067.
- 32.Nakhooda, A. F., Like, A. A., Chappel, C. I., Murray, F. T., & Marliss, E. B. 1977. The spontaneously diabetic Wistar rat. Metabolic and morphologic studies. *Diabetes*, 26, 100-112.
- 33.Srinivasan K., R. P. 2007. Animal models in type 2 diabetes reserch: An overview. *Indian J Med Res*, 125, 451~472.
- 34.Saini, K. S., Thompson, C., Winterford, C. M., Walker, N. I., & Cameron, D. P. 1996. Streptozotocin at low doses induces apoptosis and at high doses causes necrosis in a murine pancreatic beta cell line, INS-1. *Biochem Mol Biol Int*, 39, 1229-1236.
- 35.Like, A. A., & Rossini, A. A. 1976. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: new model of diabetes mellitus. *Science*, 193, 415-417.
- 36.Wolf, G. 2001. Insulin resistance associated with leptin deficiency in mice: a possible model for noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Nutr Rev*, 59, 177-179.
- 37.Rahimian, R., Masih-Khan, E., Lo, M., van Breemen, C., McManus, B. M., & Dube, G. P. 2001. Hepatic over-expression of peroxisome proliferator activated receptor gamma2 in the ob/ob mouse model of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem*, 224, 29-37.
- 38.Reddi, A. S., & Camerini-Davalos, R. A. 1988. Hereditary diabetes in the KK mouse: an overview. *Adv Exp Med Biol*, 246, 7-15.
- 39.Shibata, M., & Yasuda, B. 1980. New experimental congenital diabetic mice (N.S.Y. mice). *Tohoku J Exp Med*, 130, 139-142.
- 40.Kuhlmann, J., Neumann-Haefelin, C., Belz, U., Kalisch, J., Juretschke, H. P., Stein, M., Kleinschmidt, E., Kramer, W., & Herling, A. W. 2003.

- Intramyocellular lipid and insulin resistance: a longitudinal in vivo ¹H-spectroscopic study in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes*, 52, 138-144.
41. Goto, Y., Kakizaki, M., & Masaki, N. 1976. Production of spontaneous diabetic rats by repetition of selective breeding. *Tohoku J Exp Med*, 119, 85-90.
42. Kodama, T., Iwase, M., Nunoi, K., Maki, Y., Yoshinari, M., & Fujishima, M. 1993. A new diabetes model induced by neonatal alloxan treatment in rats. *Diabetes Res Clin Pract*, 20, 183-189.
43. Blondel, O., Bailbe, D., & Portha, B. 1989. Relation of insulin deficiency to impaired insulin action in NIDDM adult rats given streptozocin as neonates. *Diabetes*, 38, 610-617.
44. Bonner-Weir, S., Trent, D. F., Honey, R. N., & Weir, G. C. 1981. Responses of neonatal rat islets to streptozotocin: limited B-cell regeneration and hyperglycemia. *Diabetes*, 30, 64-69.
45. Zhang, F., Ye, C., Li, G., Ding, W., Zhou, W., Zhu, H., Chen, G., Luo, T., Guang, M., Liu, Y., Zhang, D., Zheng, S., Yang, J., Gu, Y., Xie, X., & Luo, M. 2003. The rat model of type 2 diabetic mellitus and its glycometabolism characters. *Exp Anim*, 52, 401-407.
46. Srinivasan, K., Viswanad, B., Asrat, L., Kaul, C. L., & Ramarao, P. 2005. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res*, 52, 313-320.
47. Hertz, R., Bishara-Shieban, J., & Bar-Tana, J. 1995. Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipidemic drugs. Suppression of apolipoprotein C-III. *J Biol Chem*, 270, 13470-13475.
48. Amri, E. Z., Bonino, F., Ailhaud, G., Abumrad, N. A., & Grimaldi, P. A. 1995. Cloning of a protein that mediates transcriptional effects of fatty acids in preadipocytes. Homology to peroxisome proliferator-activated receptors. *J Biol Chem*, 270, 2367-2371.

49. Ciaraldi, T. P., Gilmore, A., Olefsky, J. M., Goldberg, M., & Heidenreich, K. A. 1990. In vitro studies on the action of CS-045, a new antidiabetic agent. *Metabolism*, 39, 1056-1062.
50. Hannele, Y.-J. 2004. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*, 351, 1106-1119.
51. Park, J. Y., Kim, K. A., Kang, M. H., Kim, S. L., & Shin, J. G. 2004. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 75, 157-162.
52. Werner, A. L., & Travaglini, M. T. 2001. A review of rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*, 21, 1082-1099.
53. Tack, C. J., Smits, P., Demacker, P. N., & Stalenhoef, A. F. 1998. Troglitazone decreases the proportion of small, dense LDL and increases the resistance of LDL to oxidation in obese subjects. *Diabetes Care*, 21, 796-799.
54. Jiang, C., Ting, A. T., & Seed, B. 1998. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, 391, 82-86.
55. Joost J, Oppenheim, Marc Feldman, & K., S.. 2001. *Cytokine reference: a compendium of cytokines and other mediators of host defense*. San Diego: Academic Press.
56. Aoki, E., Kasahara, T., Hagiwara, H., Sunaga, M., Hisamitsu, N., & Hisamitsu, T. 2005. Electroacupuncture and moxibustion influence the lipopolysaccharide-induced TNF-alpha production by macrophages. *In Vivo*, 19, 495-500.
57. Tian, L., Huang, Y. X., Tian, M., Gao, W., & Chang, Q. 2003. Downregulation of electroacupuncture at ST36 on TNF-alpha in rats with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*, 9, 1028-1033.
58. Xu, Z. F., Wu, G. C., & Cao, X. D. 2002. Effect of electroacupuncture on the expression of interleukin-1beta mRNA after transient focal cerebral ischemia. *Acupunct Electrother Res*, 27, 29-35.
59. Fang, J. Q., Aoki, E., Yu, Y., Sohma, T., Kasahara, T., & Hisamitsu, T. 1999. Inhibitory effect of electroacupuncture on murine collagen

- arthritis and its possible mechanisms. *In Vivo*, 13, 311-318.
60. Sekido, R., Ishimaru, K., & Sakita, M. 2004. Corticotropin-releasing factor and interleukin-1beta are involved in the electroacupuncture-induced analgesic effect on inflammatory pain elicited by carrageenan. *Am J Chin Med*, 32, 269-279.
61. Wang, X. R., Lin, H., & Wang, Z. H. 2003. Protective effects of electroacupuncture and *Salviae Miltiorrhizae* on myocardial ischemia/reperfusion in rabbits. *Acupunct Electrother Res*, 28, 175-182.
62. Chen, J., Huang, C., Xiao, D., Chen, H. P., & Cheng, J. S. 2003. Expression of interleukin-6 mRNA in ischemic rat brain after electroacupuncture stimulation. *Acupunct Electrother Res*, 28, 157-166.
63. Cheng, X. D., Wu, G. C., He, Q. Z., & Cao, X. D. 1997. Effect of continued electroacupuncture on induction of interleukin-2 production of spleen lymphocytes from the injured rats. *Acupunct Electrother Res*, 22, 1-8.
64. Yu, Y., Kasahara, T., Sato, T., Asano, K., Yu, G., Fang, J., Guo, S., Sahara, M., & Hisamitsu, T. 1998. Role of endogenous interferon-gamma on the enhancement of splenic NK cell activity by electroacupuncture stimulation in mice. *J Neuroimmunol*, 90, 176-186.
65. 黃維三. 1989. *針灸科學* (2 ed.). 台北: 國立編譯館.
66. Reed, M. J., Meszaros, K., Entes, L.J.,. 2000. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism*, 49, 1390-1394.
67. Samaha, F. F., Szapary, P. O., Iqbal, N., Williams, M. M., Bloedon, L. T., Kochar, A., Wolfe, M. L., & Rader, D. J. 2006. Effects of rosiglitazone on lipids, adipokines, and inflammatory markers in nondiabetic patients with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26, 624-630.

68. Bonora, E., Targher, G., Alberiche, M., Bonadonna, R. C., Saggiani, F., Zenere, M. B., Monauni, T., & Muggeo, M. 2000. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, *23*, 57-63.
69. 李愛珍, & 李彩萍. 2006. 基質金屬蛋白与糖尿病. *內蒙古醫學雜誌*, *38*, 1099-1102.
70. Derosa, G., D'Angelo, A., Tinelli, C., Devangelio, E., Consoli, A., Miccoli, R., Penno, G., Del Prato, S., Paniga, S., & Cicero, A. F. 2007. Evaluation of metalloproteinase 2 and 9 levels and their inhibitors in diabetic and healthy subjects. *Diabetes Metab*, *33*, 129-134.
71. Lobmann, R., Ambrosch, A., Schultz, G., Waldmann, K., Schiweck, S., & Lehnert, H. 2002. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia*, *45*, 1011-1016.
72. Han, S. Y., Jee, Y. H., Han, K. H., Kang, Y. S., Kim, H. K., Han, J. Y., Kim, Y. S., & Cha, D. R. 2006. An imbalance between matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 contributes to the development of early diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, *21*, 2406-2416.
73. Zafiriou, S., Stanners, S. R., Saad, S., Polhill, T. S., Poronnik, P., & Pollock, C. A. 2005. Pioglitazone inhibits cell growth and reduces matrix production in human kidney fibroblasts. *J Am Soc Nephrol*, *16*, 638-645.
74. Woods, C. C., Sundar, K., Tessler, C., Lebsack, T. W., Grainger, L., Nielsen, A., Bleich, D., & DeLuca, D. 2006. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 inhibits T-cell infiltration and preserves pancreatic beta-cell function in an in vitro type 1 diabetes mellitus model. *J Autoimmun*, *27*, 28-37.

75. Chiarelli, F., Pomilio, M., Mohn, A., Tumini, S., Verrotti, A., Mezzetti, A., Cipollone, F., Wasniewska, M., Morgese, G., & Spagnoli, A. 2002. Serum angiogenin concentrations in young patients with diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*, 32, 110-114.
76. Ma, J., & Luo, Y. 2007. Effects of electroacupuncture on expression of angiogenic growth factors and antiangiogenic growth factors in the brain tissue of the rat after focal cerebral ischemia reperfusion. *Zhongguo Zhen Jiu.*, 27, 129-133.
77. 王曉芹, 李曉暉. 2002. 腦源性神經營養因子与糖尿病. *解放军藥學學報*, 18, 170-172.
78. Nitta, A., Murai, R., Suzuki, N., Ito, H., Nomoto, H., Katoh, G., Furukawa, Y., & Furukawa, S. 2002. Diabetic neuropathies in brain are induced by deficiency of BDNF. *Neurotoxicol Teratol*, 24, 695-701.
79. Nakagawa, T., Ono-Kishino, M., Sugaru, E., Yamanaka, M., Taiji, M., & Noguchi, H. 2002. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev*, 18, 185-191.
80. Pagani, L., Manni, L., & Aloe, L. 2006. Effects of electroacupuncture on retinal nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor expression in a rat model of retinitis pigmentosa. *Brain Res*, 1092, 198-206.
81. Luopajarvi, K., Skarsvik, S., Ilonen, J., Akerblom, H. K., & Vaarala, O. 2007. Reduced CCR4, interleukin-13 and GATA-3 up-regulation in response to type 2 cytokines of cord blood T lymphocytes in infants at genetic risk of type 1 diabetes. *Immunology*, 121, 189-196.
82. Kyung, S. L., Seoung, J. P., Pyoung, H. H., Ho, K. Y., Chang, H. S., Ok, H. C., Kim, J.-S., Moon, K. L., & Yong, C. L. 2005. PPAR-gamma modulates allergic inflammation through upregulation of PTEN. *FASEB*, 1-27.

83. David, L. S. 2006. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity ulcers. *Plast. Reconstr. Surg.*, 117, 143S-149S.
84. Zhernakova, A., Alizadeh, B. Z., Eerligh, P., Hanifi-Moghaddam, P., Schloot, N. C., Diosdado, B., Wijmenga, C., Roep, B. O., & Koeleman, B. P. 2006. Genetic variants of RANTES are associated with serum RANTES level and protection for type 1 diabetes. *Genes Immun*, 7, 544-549.
85. Herder, C., Peltonen, M., Koenig, W., Kraft, I., Muller-Scholze, S., Martin, S., Lakka, T., Ilanne-Parikka, P., Eriksson, J. G., Hamalainen, H., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Valle, T. T., Uusitupa, M., Lindstrom, J., Kolb, H., & Tuomilehto, J. 2006. Systemic immune mediators and lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes: results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*, 55, 2340-2346.
86. Carvalho-Pinto, C., Garcia, M. I., Gomez, L., Ballesteros, A., Zaballos, A., Flores, J. M., Mellado, M., Rodriguez-Frade, J. M., Balomenos, D., & Martinez, A. C. 2004. Leukocyte attraction through the CCR5 receptor controls progress from insulinitis to diabetes in non-obese diabetic mice. *Eur J Immunol*, 34, 548-557.
87. Nakajima, K., Tanaka, Y., Nomiyama, T., Ogihara, T., Ikeda, F., Kanno, R., Iwashita, N., Sakai, K., Watada, H., Onuma, T., & Kawamori, R. 2003. RANTES promoter genotype is associated with diabetic nephropathy in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 26, 892-898.
88. Cavusoglu, E., Eng, C., Chopra, V., Clark, L. T., Pinsky, D. J., & Marmur, J. D. 2007. Low plasma RANTES levels are an independent predictor of cardiac mortality in patients referred for coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27, 929-935.



中國醫藥大學附設醫院

CHINA MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

台灣省台中市北區育德路 2 號

No.2 Yuh Der Road Taichung Taiwan R.O.C.

TEL: (04)22052121

人體試驗委員會人體試驗計劃同意書

Tel: 886-4-22052121 ext: 4003 Fax: 886-4-2208-2385

中國醫藥大學附設醫院 台中市北區育德路 2 號

中國醫藥大學中西醫結合研究所張世良助理教授所提臨床試驗「抗體陣列探討電針和藥物在增加胰島素敏感度中 Cytokine 扮演之角色」之研究案已獲同意。

本院編號：DMR94-IRB-139

中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會已審查通過上述為期十二個月的研究案。

計劃有效期限到 2006 年 12 月 23 日為止。在有效期屆滿之前，研究計劃主持人應向人體試驗委員會報告研究計劃的進行狀況。若屆時尚未完成，應重新申請。

該計劃任何部分若欲更改，需向人體試驗委員會重新提出申請。計劃主持人對受試者任何具有危險而且未能預期之問題，例如：對藥物、放射性元素或對醫療器材產生不良反應等，需立即向人體試驗委員會主任委員提出書面報告。



邱昌芳

中華民國九十四年十二月二十四日





中國醫藥大學附設醫院

CHINA MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

台灣省台中市北區育德路 2 號

No.2 Yuh Der Road Taichung Taiwan R.O.C.

TEL: (04)22052121

The Institutional Review Board

China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan

Tel: 886-4-22052121 ext: 4003 Fax: 886-4-2208-2385

Expedited Approval

Date : Dec. 24, 2005

To : Shih-Liang Chang, Assistant Professor of Institute of Integration Chinese and Western Medicine, China Medical University

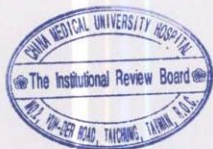
From : Chang-Fang Chiu, MD., Ph.D.
Co-chair, Institutional Review Board

Subject : Study of cytokine antibody array on improving insulin sensitivity by electroacupuncture and drug.

The Institutional Review Board has recommend the approval of the protocol number DMR94-IRB-139 date Dec. 24, 2005, for the protocol identified above, for a period of 12 months, and has determined that human subjects will be at risk.

Approval of your research project is, therefore, granted until Dec. 23, 2006. You are reminded that a change in protocol in this project requires its resubmission to the Board. By the end of this period you may be asked to inform the Board on the status of your project. If this has not been completed, you may request renewed approval at that time.

Also, the principal investigator must report to the Chairman of the Institutional Review Board promptly, and in writing, any unanticipated problems involving risks to the subjects of others, such as adverse reactions to biological drugs, radio-isotopes or to medical devices.



Chang Fang Chiu

Chang-Fang Chiu, MD, Ph.D.
Co-chair, Institutional Review Board
China Medical University Hospital

C M U H

附錄三



中國醫藥大學附設醫院

CHINA MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

台灣省台中市北區育德路 2 號

No.2 Yuh Der Road Taichung Taiwan R.O.C.

TEL: (04)22052121

人體試驗委員會人體試驗計劃同意書

Tel: 886-4-22052121 ext: 4132 Fax: 886-4-2207-1478

中國醫藥大學附設醫院 台中市北區育德路 2 號

中國醫藥大學中西醫結合研究所張世良助理教授所提臨床試驗「抗體陣列探討電針和藥物在增加胰島素敏感度中 Cytokine 扮演之角色」之修正案加延長試驗已獲同意。

本院編號：DMR94-IRB-139-1, ICF: Oct. 27, 2006

中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會已審查通過上述為期十二個月的研究案。

計劃有效期限到 2008 年 01 月 01 日為止。在有效期屆滿之前，研究計劃主持人應向人體試驗委員會報告研究計劃的進行狀況。若屆時尚未完成，應重新申請。

該計劃任何部分若欲更改，需向人體試驗委員會重新提出申請。計劃主持人對受試者任何具有危險而且未能預期之問題，例如：對藥物、放射性元素或對醫療器材產生不良反應等，需立即向人體試驗委員會主任委員提出書面報告。



主任委員 傅茂祖

中華民國九十六年一月二日



中國醫藥大學附設醫院

CHINA MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

台灣省台中市北區育德路 2 號
No.2 Yuh Der Road Taichung Taiwan R.O.C.
TEL:(04)22052121

The Institutional Review Board
China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan
Tel: 886-4-22052121 ext: 4132 Fax: 886-4-2207-1478

Expedited Approval

Date : Jan. 02, 2007

To : Shih-Liang Chang, Assistant Professor of Institute of Integration Chinese and Western Medicine, China Medical University

From : Martin M-T Fuh MD,DMSci.
Chairman, Institutional Review Board

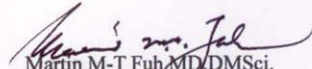
Subject : Study of cytokine antibody array on improving insulin sensitivity by electroacupuncture and drug.

The Institutional Review Board has recommend the approval of the protocol number DMR94-IRB-139-1, ICF: Oct. 27, 2006, date Jan. 02, 2007, for the protocol identified above, for a period of 12 months, and has determined that human subjects will be at risk.

Approval of your research project is, therefore, granted until Jan. 01, 2008. You are reminded that a change in protocol in this project requires its resubmission to the Board. By the end of this period you may be asked to inform the Board on the status of your project. If this has not been completed, you may request renewed approval at that time.

Also, the principal investigator must report to the Chairman of the Institutional Review Board promptly, and in writing, any unanticipated problems involving risks to the subjects of others, such as adverse reactions to biological drugs, radio-isotopes or to medical devices.




Martin M-T Fuh MD,DMSci.
Chairman, Institutional Review Board
China Medical University Hospital

附錄五

中國醫藥大學附設醫院

受試者同意書

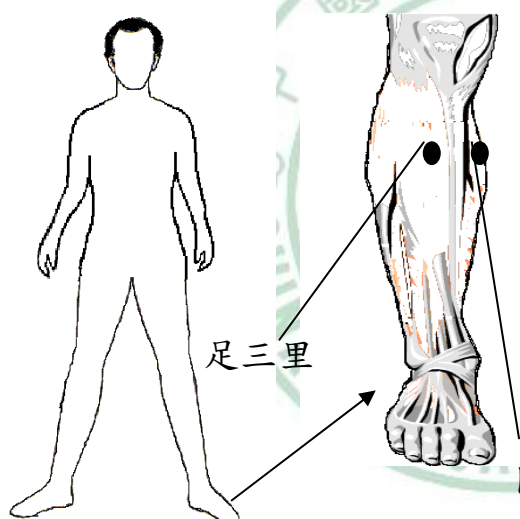
試驗主題：抗體陣列探討電針和藥物在增加胰島素敏感度中 Cytokine 扮演之角色	
執行單位：中西醫結合研究所及相關之醫療院所	電話：04-22053366-1604/1647
試驗主持人：張世良	職稱：助理教授
協同主持人：白蕙菁	職稱：醫師
緊急聯絡人：張世良	緊急聯絡電話：0936-321863
自願受試者姓名：	病歷號：
性別：	年齡：
通訊地址：	
電話：	
<p>(一)試驗目的：</p> <p>改善胰島素敏感度藥物的出現，是胰島素阻抗研究中的一大進步，目前仍是糖尿病的藥物治療中熱門的領域；在基礎的動物實驗已經證實電針可以有效降低血糖，促進胰島素分泌以及改善胰島素敏感度；電針使用於人體是否有相同的反應，目前初步研究也可以短期有效降低血糖，改善胰島素阻抗，目前的 Rosiglitazone，雖然肝毒性已經減少許多，但是，仍有存在其副作用而限制了它的使用，例如肝毒性、造成水液囤積而限制了心衰竭患者的使用等等。本研究探討電針併用 Rosiglitazone 是否有較佳的降血糖效果以及增加胰島素敏感性的作用；在動物實驗中，初步證實兩者合併使用，較單獨電針或口服 Rosiglitazone 都有較好的降糖效果；若臨床也能經過證實，臨床上可合併較低劑量 Rosiglitazone 使用，較快達到理想控制血糖的目標，在相同的降血糖效果下，又可以減少 Rosiglitazone 產生副作用的機會。</p> <p>(二)試驗方法：</p> <p>1. 受試者標準及數目：年齡為 20~65 歲，本國籍病人；五年內新診斷為 Type 2 DM，且於實驗前使用相同類型降血糖藥控制血糖者，且無心衰竭或裝有心臟節律器。排除合併有肝功能異常（GOT、GPT 大於正常上限值 2 倍）、肝硬化；腎病徵候群（尿蛋白 > 3.5 g/d，水腫）、腎衰竭（Cr > 1.3 mg/dl）；懷孕婦女者為對象共四十人。</p>	

(二)試驗方法：

2. 試驗設計及進行步驟：病人平常皆在門診處方控制血糖，隨機分為針藥並用組、藥物控制組，每組二十人，在試驗前空腹 8 小時，針藥併用組和藥物組將於試驗前 30 min 服用 Rosiglitazone 8 mg，30 min 後電針，將於電針試驗前後抽血各 5 cc，觀察其短時間 30 min 電針處置前後 HOMA 值及 FFA、TG、Cholesterol 值的變化，並比較 cytokine (細胞激素) 血中濃度的變化。試驗結束後，原先使用之控制血糖藥物仍繼續使用 (若原本門診處方就有口服降血糖藥者，試驗當天的口服降血糖藥不再服用)，回門診持續治療。

定穴與電針方法

採用文獻發表的取穴方法，足三里位於小腿脛前肌(anterior tibia muscle)



近膝側的位置，依同身寸法比例位置取穴；陰陵泉位於脛骨頭內踝下緣。針具採用 1.5 寸 32 號針(千輝公司)，垂直刺入肌肉層，並接上電針機 (Han's Healthronic Likon, Taipei, Taiwan)，正極接在陰陵泉穴，負極接於足三里穴；控制組以電極貼片貼於穴區；以 15Hz/10mA 電針 30 分鐘

3. 試驗期限及進度：從 95 年 8 月 1 日至 96 年 7 月 31 日為期一年的時間。
4. 追蹤或復健計畫：結束試驗後當日，將電話追蹤，之後仍持續進行追蹤，並觀察試驗後一週之病情變化，紀錄病歷。
5. 評估及統計方法：HOMA 值及 FFA、TG、Cholesterol 值的變化皆於中西所實驗室進行檢驗分析。組間以 One Way ANOVA 檢定，同組前後均值則採 self-paired t test。相關的 cytokine 由 RayBiotech 公司 antibody array 進行分析。

(三)參與試驗費用說明：除正常門診外，無須再掛號看診。

中國醫藥大學附設醫院

受試者同意書

(四)參與試驗可能獲得之效益：

針藥併用理論上應有比單獨藥物使用有較佳的降血糖效果，並改善胰島素敏感度。

(五)可能產生之副作用及危險：

所採用的電針皆為目前臨床常用者，應無顯著傷害。為抽血或電針過程可能造成的疼痛、瘀青、血管炎或其他可能產生的併發症。雖 Rosiglitazone 長期大量使用易有肝腎的毒副作用，本實驗僅短期介入，副作用極少；使用的藥物是 Rosiglitazone，也是目前臨床糖尿病常用處方，使用劑量也是臨床常用者，而且研究顯示服用 Rosiglitazone 不會增加低血糖的機會。

(若有抽血請務必填入：抽血過程可能造成的疼痛、淤青、血管炎或其他可能產生的併發症。若試驗中無抽血項目請將此註記說明刪除)

(六)目前其他可能之療法及其說明：

目前降血糖的方法一方面為補充胰島素或增加胰島素分泌的藥物；另外一方面為改善胰島素敏感度的藥物，主要為 Thiazolidinediones 類藥物，但長期的使用，可能有水腫、肝衰竭的毒副作用；本研究僅試驗時短期介入，使用針藥併用，目的是為了減少藥物副作用，減少用藥劑量，以及縮短療程。

中國醫藥大學附設醫院

受試者同意書

(七)您的權利和責任：參加本臨床試驗您的個人權益將受以下條件保護[依醫療法，您的權益至少涵蓋下列兩項]：

若執行係依照所訂試驗計劃書引起之傷害時，試驗委託者將依法負損害賠償責任。

1.本臨床試驗計畫之執行機構將維護您在試驗過程當中應得之權益。

2. 您的隱私保護

(1)研究醫師及人員會保密您的醫療紀錄，所收集到的數據、檢查結果及醫師診斷都會被保密，且會有一編碼來保護您的姓名不被公開。除了有關機構依法調查外，我們會維護您的隱私。

(2)試驗所得資料可因學術性需要而發表，但對您之隱私(如姓名、病歷號碼...等)將不會公佈，予絕對保密。

3.若您在試驗期間受到任何傷害或對您的權益產生疑問，請與 白蕙菁 醫師聯絡，其聯絡電話或手機號碼為 0933528492。

(八)您無須提出任何理由，有拒絕參加試驗之權利，和即可隨時撤回同意退出實驗，而此決定並不會引起任何不愉快或影響日後醫師對您的醫療照護。

試驗主持人簽名：

日期：

(九)本人已詳閱上列各項資料，有關本臨床試驗計畫之疑問也經試驗主持人詳

細予以解釋，瞭解整個實驗的狀況，並經過充份的考慮後，本人同意接受

為此次臨床試驗之自願受試驗者。

自願受試驗者簽名(或法定代理人)：

日期：

身分證號碼：

電話：

見證人：

與受試者關係：

身分證號碼：

電話：

Abstract

Hypoglycemic effect was noted by electroacupuncture in previous study. The effect maybe due to electroacupuncture promot insulin secretion, and related to β -endorphin. In this study, electroacupuncture on Zusanli combined with Rosiglitazone (TZD) is applied to evaluate the influence of plasma glucose level to find its possible machenisms.

The normal Wistar rats are divided to 4 groups randomly as: 0.1 mg/kg TZD group (0.1TZD) , 0.1 mg/kg TZD+EA group (0.1TZD+EA) , electroacupuncture group (EA) and blank control group (Saline) . Then Streptozotocin (STZ) -induced type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) rats are divided to 3 groups randomly as: 0.1TZD group, 0.1TZD+EA group and EA group. Hypoglycemic effect and the plasma insulin level are evaluated. Further, a randomized, single blind and placebo group controlled study to evluated the effect of EA with a frequency in 15 Hz on Human Zusanli acupoint. A total 30 newly diagnostic type 2 diabetic patients are enrolled. They are divided to TZD and TZD+EA group randomly. Hypoglycemic effect and plasma insulin level are evaluated. Finally, we select two young patients with similar baseline, one is treated TZD, and the other is treated TZD+EA. The change of Cytokines between before and after the intervention is compared.

As the results showed, there are significant hypoglycemic effects in all of the 3 groups, 0.1TZD, 0.1TZD+EA and EA group of normal Wistar rats. And better hypoglycemic effect is observed in 0.1TZD+EA group than 0.1TZD group. In the T2DM groups, better hypoglycemic effect in 0.1TZD+EA and EA groups is achieved than that of 0.1 TZD group. No matter normal or the T2DM rats, insulin secretion is enhanced in EA and TZD+EA groups, but not in 0.1TZD group. In the clinical trial, significant hypoglycemic effect is only observed in TZD group. But insulin resistance and plasma free fatty acid has been significant decreased in both group, there is no significant statistic difference between two groups in the level of

insulin sensitivity.

In conclusion, significant hypoglycemic effect is observed in this EA and TZD combined groups than in the drug-only group, due to EA and combined therapy enhance the secretion of insulin. In the clinical trial, there is no significant hypoglycemic effect in combined group, which maybe due to much interference during the study. EA and combined therapy used in type 2 DM patients improve insulin sensitivity and the mechanisms maybe relate to the regulation of free fatty acid. Whether the combined therapy has a better effect to the plasma glucose regulation, long-term study is needed. EA adjust many kinds of cytokines, whether these cytokines did participate in the insulin resistance improvement need further explore.



Key words: electroacupuncture, glucose, insulin, insulin sensitizer, free fatty acid, cytokine

謝 詞

本論文之完成，首先衷心感謝恩師張世良博士的悉心指導與鼓勵。整整二年以來，從文獻的探討、研究方向的選擇、觀念架構之建立、問卷之設計，以迄本文之撰寫，吾師不斷地予以指導與啟迪，更對初稿逐字斧正，使得本論文得以順利完成，師恩浩瀚，永銘五內。此外，承蒙口試老師鄭瑞棠教授、林昭庚教授許多寶貴的建議與指正，謹致以最深的謝意。最後由其感謝國科會對本研究之贊助（計畫編號：95-2320-B-039-032），使本研究得以順利進行。

白蕙菁 謹識

于中國醫藥大學中西醫結合研究所

九十六年七月

