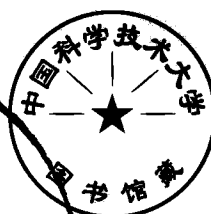
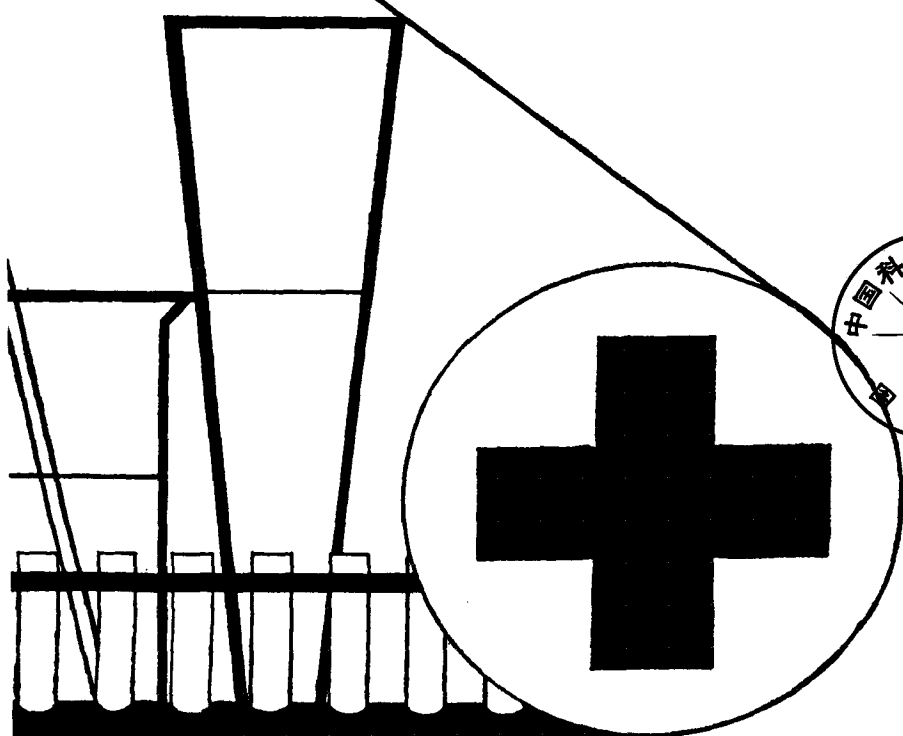




# 医药卫生研究

第 2 辑

1117



书目文献出版社

## 出版说明

由于我国“四化”建设和祖国统一事业的发展,广大科学研究人员,文化、教育工作者以及党、政有关领导机关,需要更多地了解台湾省、港澳地区的现状和学术动态。为此,本中心编辑《台港及海外中文报刊资料专辑》,委托书目文献出版社出版。

本专辑所收的资料,系按专题选编,照原报刊版面影印。对原报刊文章的内容和词句,一般不作改动(如有改动,当予注明),仅于每期编有目次,俾读者开卷即可明了本期所收的文章,以资查阅;必要时附“编后记”,对有关问题作必要的说明。

选材以是否具有学术研究和资料情报价值为标准。对于反对我四项基本原则,对我国内情况进行捏造、歪曲或对我领导人进行人身攻击性的文章,以及渲染淫秽行为的文艺作品,概不收录。但由于社会制度和意识形态不同,有些作者所持的立场、观点、见解不免与我们迥异,甚至对立,或者出现某些带有诬蔑性的词句等等,对此,我们不急于置评,相信读者会予注意,能够鉴别。至于一些文中所言一九四九年以后之“我国”、“中华民国”、“中央”之类的文字,一望可知是指台湾省、国民党中央而言,不再一一注明,敬希读者阅读时注意。

为了统一装订规格,本专辑一律采取竖排版形式装订,对横排版亦按此形式处理,即封面倒装。

本专辑的编印,旨在为研究工作提供参考,限于内部发行。请各订阅单位和个人妥善保管,慎勿丢失。

北京图书馆文献信息服务中心

### 医药卫生研究 (2)

——台港及海外中文报刊资料专辑(1987)

北京图书馆文献信息服务中心编辑

季啸风 李文博主编

陈瀚诚 选编

书目文献出版社出版

(北京市文津街七号)

北京百善印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

787×1092毫米 1/16开本 7印张 179千字

1987年10月北京第1版 1987年10月北京第1次印刷

印数 1—3,000册

ISBN 7-5013-0268-5/R·2

(书号 14201·18) 定价 1.90元

[内部发行]

# 目次

## 代谢内分泌研究

|                      |         |    |
|----------------------|---------|----|
| 肠胰岛素轴                | 钟维政等    | 1  |
| 乳糖吸收不良               | 丁绮文等    | 6  |
| 维生素丁内分泌系             | 戴芳粹 金铿年 | 10 |
| 甲状腺及非甲状腺疾患血清甲状腺激素之研究 | 许重辉等    | 17 |
| 丙酸血症的一病例报告           | 林 焰等    | 26 |

## B 型肝炎研究

|                       |         |    |
|-----------------------|---------|----|
| B 型病毒性肝炎及B 型肝炎病毒(上、下) | 寿 廉 潘树人 | 31 |
| B 型肝炎之免疫学探讨           | 沈弘德     | 55 |
| B 型肝炎之血清学诊断           | 王觐瑜     | 59 |
| 人类B 型肝炎病毒的分子生物学       | 蔡顺隆等    | 66 |
| B 型病毒性肝炎之免疫预防         | 王觐瑜     | 75 |
| B 型肝炎的组织病理学           | 蔡世豪等    | 82 |
| B 型肝炎之药物治疗尝试          | 李寿东     | 90 |

## 脂肪肝

|             |         |     |
|-------------|---------|-----|
| 局限性脂肪肝      | 刁翠美等    | 99  |
| 脂肪肝之超音波影像诊断 | 谭健民 吴昭新 | 104 |

## 补 白

|                      |      |     |
|----------------------|------|-----|
| 尿崩症与妊娠：病例报告          | 李孟智等 | 25  |
| 台湾地区脂肪肝之临床意义及诊断      | 梁锦华等 | 46  |
| 喉气管部压伤，环状软骨气管断离：病例报告 | 余文仪  | 81  |
| 红血球形态对于血尿的鉴别诊断       | 万 象等 | 110 |

# 腸胰島素軸

\*鍾維政\* 鄒中泰\*\*\* 王玉瑋\*\*\*\* 林文翰\* 何曉通\*

## 前言 (Introduction)

很早以前我們就知道口服大量葡萄糖不像靜脈注射，可以不造成糖尿。1877年 de Bernard 就提出這個現象，而且解釋現象是因為在門靜脈循環時，肝臟吸收部份的血糖，一直到1954年 Scow 與 field 等人也都持相同的看法。事實上1933年 Bayliss 與 Starling 等人發現了胰素 (Secretin) 以後，1906年 E. E. Edie 與 Abram 等人就認為十二指腸分泌一種刺激胰臟分泌的物質，類似胰液一樣，會影響胰臟分泌。他們並且認為糖尿病的原因可能就是缺乏這種物質，而嘗試用十二指腸粘膜的粹取物來治療糖尿病，結果失敗了，因為這個假說以後就沒有下文。十年後 (1929年) La Barre 等人用粗胰液催素在狗注射引起低血糖症，因此他認為胰液催素包括了內泌質 (incretin) 與外泌質 (excretin) 兩種作用，而造成低血糖就是內泌質作用。同時 Heller 等人也指出腸粹取物來降低血糖，他並將之稱為腸素 (duodenin)。一直到胰島素能精確測量以後，1964年 McIntyre 與 Clark 等人才發現在口服葡萄糖時比靜脈注

射，胰島素的反應量增加，而且血糖上升也較少。Perley 與 Kipnis 等人則描述，口服葡萄糖後，一半量的胰島素是經由胃腸因素分泌的。1968年 Dupre 等人用口服胺基酸與靜脈注射比較也發現這現象，其後更發現混合飲食比葡萄糖或胺基酸等單種飲食更能刺激胰島素之分泌，所以飲食的成份不是直接影響胰島素分泌的主因，胃腸道無疑扮演了重要的角色。1969年 Unger 和 Eisentraut 兩人提出了“腸胰島素軸” (entero-insular axis) 這個名詞<sup>(1)</sup>，來描述腸與胰臟之間激素、神經方面的關聯，而當時他們稱這種腸胃道的激素為 pancreozymin。現在我們也知道這個軸實際上包括了神經與內泌質 (incretin) 兩種因素。

## 二、神經部份 (The neural component)

1927年 La Barre 等人提出胰島素可因迷走神經之刺激而分泌，大部份哺乳類的胰臟也受膽鹼神經 (cholinergic) 與副腎上腺神經 (adrenergic) 之支配。1970年 Jakob 等人發現在狗的無神經支配之胰臟移植，胰島素之分泌在口服葡萄糖時變差而在靜脈注射時沒差別，這種現象在人體做胰臟移植 1980年 Gibby 等人也有報告。但 1976年 Lindkaer-Jensen 等人報告，在豬的胰臟異體移植上却沒有發生這種現象。另外做迷走神經切除術 (truncal vagotomy) 是否會影響腸胰島素軸也是眾說紛紜。<sup>(10)(11)</sup>

台中榮總住院醫師

台中榮總新陳代謝科總醫師

台中榮總新陳代謝科主治醫師

台中榮總新陳代謝科主任

台北榮總新陳代謝科功能室主任

國防醫學院副教授

以後有人發現一些胜肽 (peptide) 同時存在腸胃道與神經系統中，這些胜肽可做為神經傳導物質，因此在傳統的副腎上腺神經與膽鹼神經系統外又有一種叫胜肽神經 (P-nerve)，並重新喚醒人們注意神經系統在腸胰島素軸所扮演的角色。依其所含之胜肽種類，目前確定的胜肽神經有四種——substance P, enkephalins, VIP與CCK，其中對胰島素分泌比較重要的為激脈腸多胜 (VIP) 與激膽素 (CCK) (見表一)。激脈腸多胜 (VIP-Vasoactive intestinal polypeptide) 在狗貓與豬的動物實驗中，發現這種神經傳導物存在於腦、腸胃、泌尿與胰臟中 (尤其在狗的胰臟中更顯著)，而對胰臟的外分泌與內分泌都很重要<sup>(3)</sup>。激膽素 (CCK-chole-cystokinin) 則存在人的中樞神經、腸胃與胰臟中，研究也發現對胰島素分泌最重要的是含有 Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub> 的 C-terminal tetrapeptide，或稱 CCK-4。<sup>(4)</sup>

### 三、內分泌激素部份 (Endocrine hormones) :

#### 胃腸激素 (gastrointestinal hormone)

1929年Zunz和La Barre等人用粗製之胰液催素在狗之實驗引起低血糖，他們當時把引起這作用的機轉稱為“內泌質”(incretin)作用，以示和刺激胰臟外分泌的excretin有別。目前我們所知能刺激胰島素分泌的胃腸激素有：gastrin, CCK, VIP, secretin, GIP<sup>(2)</sup>。而所謂的內泌質 (incretin)，它不是從神經釋放，而且必需在生理劑量下即能刺激胰島素分泌，並對飲食，尤其是葡萄糖有反應<sup>(5)</sup>。並非所有的胃腸激素都有以上之特性 (見表二)。其中對口服葡萄糖有反應的祇有胃抑多胜 (GIP) 與胃催素 (gastrin)，而在口服葡萄糖時血清胃催素之上升微乎其微，而其對胰島素分泌之刺激也很小，祇有在非常大劑量時才會影響胰

表一、哺乳類胃腸道與神經系統的胜肽分布 (+存在，-不存在)

| Peptide      | Brain | Gastrointestinal tract |                 |
|--------------|-------|------------------------|-----------------|
|              |       | Neural elements        | Endocrine cells |
| Secretin     | -     | -                      | +               |
| Glucagon     | -     | -                      | +               |
| GIP          | -     | -                      | +               |
| Motilin      | -     | -                      | +               |
| Neurotensin  | +     | -                      | +               |
| Gastrin      | +     | -                      | +               |
| PP           | +     | ++                     | +               |
| CCK          | +     | ++                     | -               |
| Bombesin     | +     | ++                     | -               |
| Angiotensin  | +     | ++                     | +               |
| ACTH         | +     | ++                     | +               |
| Somatostatin | +     | +                      | +               |
| Substance P  | +     | +                      | -               |
| Enkephalin   | +     | +                      | +               |
| VIP          | +     | +                      | -               |

表二、不同食物成分引發之胃腸激素促胰島素分泌能力

| Hormone                                 | Released by   |         |     |      |
|-----------------------------------------|---------------|---------|-----|------|
|                                         | Carbo-hydrate | Protein | Fat | Acid |
| Gastric inhibitory polypeptide (GIP)    | +             | +       | +   | +    |
| Gastrin                                 | (+)           | +       | 0   | 0    |
| Cholecystokinin (CCK)                   | 0             | +       | +   | +    |
| Secretin                                | 0             | +       | 0   | +    |
| Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) | 0             | 0       | +   | +    |
| Glycentin (GLI-I)                       | 0             |         |     |      |

島素分泌。至於激膽素 (CCK) 早期報告它對口服葡萄糖或胺基酸能刺激胰島素分泌，後來發現這些都是有胃抑多胜污染而產生的結果，然而1974年有人發現高濃的GIP-free CCK在體外實驗還是有刺激胰島素分泌的能力，1980年Rehfeld等人報告它在分離的胰臟還是能刺激胰島素分泌，所以似乎還無法完全排除它的內泌質作用。激脈腸多胜 (VIP) 的作用則是在神經部份而不是在內分泌細胞<sup>(2)</sup>。另外注射生理劑量之胰液催素 (secretin) 並不刺激胰島素分泌，也不增加葡萄糖引發之胰島素釋放。因此內泌質的最重要部份就是胃抑多胜了！因為它在在口服葡萄糖、脂肪、胺基酸或外來胃抑多胜<sup>(6)</sup>時都可刺激其分泌，並且有加強葡萄糖引發之胰島素分泌作用。1980年Lauristen與Moody等人甚至用一個公式： $\log y = \log a + bx$  (其中  $y$  = 胰島素濃度 / 葡萄糖濃度， $x$  = 血清胃抑多胜濃度) 來描述它們之間的關係<sup>(7)</sup>。

# 胃抑多胜 (GIP- gastric inhibitory polypeptide)

1970年Brown與Pederson 等人發現分離出不純的猪激膽素 (10%) 比起較純的 (40%)，對狗的胃較不會刺激胃酸分泌，因此在Mutt's 實驗室，他們分解出了“胃抑多胜”(GIP)。它的主要作用是(1)刺激胰島素分泌，(2)抑制胃酸分泌或所謂腸抑胃素 (enterogastrone) 作用。另外它可能會刺激升糖素之分泌。因為正常人必須有防衛機轉來避免低血糖症之發生，所以胃抑多胜祇有在血糖高時 (高過空腹血糖之20%) 才會刺激胰島素分泌<sup>(3)</sup> (見表三)。Brown因此稱它為“葡萄糖依賴性促胰島素分泌多胜”(glucose dependent insulintropic polypeptide)。除了葡萄糖，另外口服脂肪，蛋白質或酸類 (降低十二指腸PH值) 都可使胃抑多胜釋放。同時大家也發現若在口服葡萄糖時加上 phloridzin 抑制葡萄糖吸收，或口服脂肪加上 cholestyramine 減慢吸收速度，都抑制胃抑多胜的釋放。在慢性胰臟炎的病人，因腹瀉胃抑多胜的反應就不好，但祇要加上胰液素 (pancreatin) 增加消化機能，胃抑多胜的反應又恢復正常。另外，乳糖耐

性不良的人，口服乳糖對胃抑多胜也沒反應，所以刺激胃抑多胜的分泌並非在於腸胃道是否有食物，而是在於它們的吸收，這個意義就是，祇有在身體需要胰島素時，胃抑多胜才會釋放出來，這也是身體保護個體不致低血糖的機轉<sup>(6)(10)</sup>。至於它迴饋控制方面，多人研究已經證實<sup>(2)</sup> 外來或內在的胰島素祇會抑制脂質刺激的胃抑多胜釋放，而不影響葡萄糖引發的釋放。或許我們可以假設，產生胃抑多胜的細胞有葡萄糖與脂質兩個不同接受體，而祇有脂質接受體對胰島素反應。另外胃抑多胜也受神經控制的影響，1978年Larrimer等人用 atropine 靜脈點滴，在十二指腸給予脂質與葡萄糖的人體上發現，胰島素與胃抑多胜的反應均受到抑制，但對靜脈給予葡萄糖的胰島素反應沒有影響。給予乙型阻斷劑 (propranolol) 加強口服葡萄糖的胃抑多胜反應，而乙型接受體刺激劑 (orciprenaline) 則抑制這種反應<sup>(4)</sup>。但1981年Flaten等人却發現

表三、胃抑多胜媒介之胰島素低血糖防衛機轉

1. Glucose dependence of insulin release by GIP
2. Dependence of GIP release upon absorption of nutrients
3. Feedback control of GIP release by insulin
4. Neural inhibition of GIP release

表四、胃抑多胜對養份之反應

| 1. Exaggerated response<br>Condition                                                                                    | Mechanism                                                                                                                    | Consequence                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Duodenal ulcer<br>Gastrectomy<br>Truncal vagotomy<br>(- pyloroplasty)<br>Dumping<br>Obesity<br>Type II diabetes (50%)   | <div> <div>Rapid transit</div> <div>Increased food intake<br/>Defective feedback<br/>inhibition by insulin?</div> </div>     | <div> <div>Enhanced insulin release</div> <div>?</div> </div>  |
| 2. Diminished response<br>Condition                                                                                     | Mechanism                                                                                                                    | Consequence                                                    |
| Villous atrophy<br>Pancreatic insufficiency<br>Bypass operation<br>Drug induced malabsorption<br>Type II diabetes (25%) | <div> <div> <div>Maldigestion</div> <div>Malabsorption</div> <div>Delayed absorption</div> </div> <div>Genetic?</div> </div> | <div> <div>Decreased insulin release</div> <div>?</div> </div> |

乙型阻斷劑抑制，而乙型刺激劑增強葡萄糖引發之胃抑多胜釋放<sup>(6)</sup>。也有人報告交感神經系統加強口服葡萄糖之胃抑多胜釋放，而甲型接受體刺激劑則減少這種反應<sup>(7)</sup>。到目前為止，神經方面的控制還不是非常清楚。

最近對胃抑多胜的研究也發現它事實上是一個42個胺基酸構成的多胜肽（過去認為是43個胺基酸），依高壓液相層析法（HPLC）可分為兩個主要成份：I，II，其中具有刺激胰島素分泌作用的是具N-terminal sequence的HPLC-II（1981年Moody et al）<sup>(8)</sup>。

胃抑多胜的病理學（pathology of GIP）

到目前為止尚未發現直接由胃抑多胜分泌過高或過低而引起的病理狀況，大部份的改變都是某些疾病的症狀表現，尤其是和高胰島素血症有關，我們可依其反應過度或不良而分為如表四<sup>(10)</sup>。這些大都是續發現象，如肥胖症的胃抑多胜過度分泌，現在認為可能和高熱量攝取或餐份吸收增加有關，因為病人在飲食限制後，胃抑多胜又恢復正常。而肥胖症的空腹高胰島素血症或許和迴饋控制失調有關<sup>(11)</sup>。

1984年Chan等人在動物實驗發現口服葡萄糖後的血糖與胃抑多胜反應，在瘦與胖鼠沒有差別，但胖鼠在空腹或口服葡萄糖後血中胰島素都比瘦鼠高，他們同時發現胖鼠的胰臟B細胞體積增加，而其他分泌升糖素的A細胞，分泌體抑素的D細胞與胰多胜肽的PP細胞則不變，他們因此認為胃抑多胜（控制葡萄糖依賴性促胰島素分泌作用失靈）是這種成年肥胖型Zucker鼠空腹高胰島素血症的原因。<sup>(12)</sup>但1983年Jorde等人却發現肥胖與健康兩組人中之空腹與飯後之胃抑多胜沒有意義之差別，而認為胃抑多胜與肥胖症之高胰島素血症無關，甚至肥胖症之過度飲食和胃抑多胜釋放也無關，他們認為這可能是試驗用之飲食或胃抑多胜抗血清種類使用不同所致。<sup>(13)</sup>另外在非肥胖型的人，空腹後口服葡萄糖引發之高胰島素血症，和胃抑多胜是沒有關係的<sup>(14)</sup>。而在遲發性Dumping症候羣引發之高胰島素低血糖

症，現在也認為和胃抑多胜的誘發增加有關，這或許是食物快速到達十二指腸與空腸這些胃抑多胜製造細胞存在的部位之緣故。所以，十二指腸潰瘍的病人胰島素與胃抑多胜反應增加，也是和胃排空時間有關，有人（1982年Lauristen等人）並證實胃抑多胜的反應與胃排空時間有反比的關係。1984年Schattenmann等人發現在一些接受胃切除手術的病人，口服葡萄糖時，做食道十二指腸吻合術比做食道空腸吻合術之病人有較高之胃抑多胜反應，而在口服脂肪時則相反。這兩類病人和對照組比起來都有較高的胃抑多胜反應。因此他們認為食物快速通過腸道而立即與腸粘膜的胃抑多胜釋放細胞接觸，可以刺激更多的胃抑多胜細胞，而腸道可能有兩種胃抑多胜細胞，一種對三酸甘油酯較敏感主要存在於空腸，另一種對葡萄糖敏感而存在於十二指腸與空腸，在有十二指腸通道的胃切除術後患者口服脂肪後之胃抑多胜分泌較少，可能是由於口服的脂質到達脂肪吸收最大的部位（空腸）較遲的緣故。在缺胰島素的第I型糖尿病患，空腹胃抑多胜是增加，但經胰島素治療後的第I型患者則空腹胃抑多胜血清濃度與胰島素反應都正常

。<sup>(16)</sup>1980年Alan與Buchanan則發表口服葡萄糖之胃抑多胜在第I型糖尿病患反應是低下的。1976年Elbert等人認為對口服脂質的反應則是正常<sup>(2)</sup>。第II型的糖尿病，胃抑多胜的反應却有分泌過高與分泌過低兩種完全不同的報告<sup>(10)</sup>。大部份的報告是分泌過高<sup>(12)</sup>，少部份的報告過低，原因不明，或許是先天的缺失。而反應過高的GIP經大家研究證實，其內泌質作用（incretin effect = integrated incremental insulin oral glucose / integrated incremental insulin isoglycemic iv glucose）却比對照組減小很多。原因可能是神經（胜肽神經？）傳導的缺失，或缺少胃抑多胜以外的內泌質；或許和其他具有促胰島素分泌的體液（humoral）因素也有關。另外還有引起分泌過低的原因則和腸道切除，旁接，或吸收不良

有關<sup>(10)</sup>，前文也提到過。

#### 四、其他的內分泌因子<sup>(2)</sup>：

1979年Ebert等人用抗胃抑多胜抗血清注入實驗鼠體內，發現它降低十二指腸輸葡萄糖液後的促胰島素釋放能力，但却不能完全消除這能力。Creutzfeldt等人<sup>(11)</sup>也發現初期的內泌質作用可經強的胃抑多胜抗血清消除，但後期的內泌質作用則可能和其他胃腸因子有關。1983年Ebert等人又用免疫吸收法除去胃抑多胜後的胃腸粹取物，在老鼠實驗上一樣明顯地增加十二指腸輸葡萄糖液後的胰島素分泌。所以，腸胰島素軸似乎是個很複雜的系統，而胃抑多胜祇是其中一部份罷了！

#### 五、結論

除了刺激胰島素的分泌以外，我們現在知道胃抑多胜還有許多作用，包括：刺激升糖素與體抑素的釋放，刺激小腸的分泌，降低食道下部的括約肌張力，刺激腸繫膜的血流，刺激脂蛋白脂解能力，並和其他胃腸胜肽發生交互作用。雖然有些報告指出<sup>(17)</sup>在高血糖狀況時，要刺激胰島素分泌所需的胃抑多胜濃度超出了生理範圍，因此認為胃抑多胜的作用是藥理性的而非生理性的，在正常健康人體上引起促胰島素分泌作用的，可能是其他類胃抑多胜分子，或相關胜肽，或許胃抑多胜和其他胃腸激素或食物刺激性的神經傳導物質一起發生作用，但胃抑多胜仍是我們目前認識最清楚也是最重要的內泌質。最近有人又發現了<sup>(2)</sup>升糖素與胰島的非B型細胞在口服食物引發之促胰島素作用也扮演了重要的角色，因此，腸胰島素軸的真象也就變得更複雜，而值得我們繼續深入探索了。

#### 參考資料

1. Unger RH, Eisentraut AM, Entero-insular axis, Archives of Internal Medicine 1968; 123: 261-266.
2. Marks V, Morgan L, 1984 The entero-insular axis, in: Narra M, Santiago JV, Recent advance in diabetes 1984, 55-71
3. Larsson L-I, Fahrenkrug J, Holst JJ, Schaffalitzky de Muckadell OB, Science 1978; Innervation of the pancreas by vasoactive intestinal polypeptide (VIP) immunoreactive nerves. Life Science 1978; 22: 773-780
4. Rehfeld JF, Larsson L-I, Goltermann NR, Schwartz TW, Holst JJ, Jense SL, Morley JS, Neuronal regulation of pancreatic hormone secretion by the C-terminal tetrapeptide of CCK, Nature 1980; 284: 33-38
5. Creutzfeldt W, The incretin concept today. Diabetologia 1979; 16: 75-85
6. Flaten O, Gastric inhibitory polypeptide: physiology and novel aspects, Scandinavian Journal of Gastroenterology 1983; 18: 1-4
7. Lauritsen KB, Moody AJ 1980 The association between plasma GIP and insulin after oral glucose, Scandinavian Journal of Gastroenterology 15: 953-957
8. Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC, Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1973; 37: 826-828
9. Brown JC, Dryburgh JR, Ross SA, Dupre J, Identification and action of gastric inhibitory polypeptide, Recent Progress in Hormone Research 1975; 31: 487-532
10. Creutzfeldt W, Ebert R, Nauck M, Stoekmann F, Disturbances of the entero-insular axis, Scandinavian Journal of Gastroenterology 1983; 82: 111-9
11. Creutzfeldt W, Ebert R, William B, Frerichs H, Brown JC 1978 Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in obesity. Diabetologia 14: 15-24
12. Crockett SE, Mazzaferri EL, Cataland S Gastric inhibitory polypeptide (GIP) in maturity-onset diabetes mellitus. Diabetes 1976; 25: 931-935
13. Jorde R, Amland PF, Burhol PG, Giercksky K-E, Ebert R, GIP and insulin response to a test meal in healthy and obese subjects. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1983; 8: 1115-1119
14. Andrews WJ, Henry KW, Alan MJ, Alberti KGMM, Buchanan KD, Failure of fasting to influence the GIP response to oral glucose in non-obese human subjects. Diabetologia 1983; 25: 372-374
15. Chan CB, Pederson RA, Buchan AMJ, Tubesing KB, Brown JC Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin release in the obese Zucker rat. Diabetes 1984; 33: 536-542
16. Schattenmann G, Ebert R, Siewert R, Creutzfeldt W, Different response of gastric inhibitory polypeptide to glucose and fat from duodenum and jejunum. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1984; 19: 260-266
17. Sarson DL, Wood SM, Kansai PC, Bloom SR, Glucose-dependent insulinotropic polypeptide augmentation of insulin, physiology or pharmacology? Diabetes 1984; 32: 389-393

(原載：臨床醫學月刊[台]1985年16卷1期68—72頁)

# 乳糖吸收不良

\*丁綺文\*\*吳子聰\*\*\*黃碧桃

許多中國人都有如下的經驗：當他們空腹喝下一大杯鮮奶後不久，便開始感到腹鳴、腹痛、甚至引起腹瀉。這是因為中國成人腸道普遍缺乏乳糖酶，不能消化牛奶中的碳水化合物成份，所造成的。可見乳糖吸收不良及乳糖耐受不良的症候，是我國人實際而普遍的問題，值得我們探討。

## 定義與機轉

食物中的乳糖分子到小腸後，可以被絨毛頂端的腸腺所分泌的乳糖酶分解成葡萄糖及半乳糖，再經血液吸收，使血糖升高（圖1）。假若乳糖沒有被消化吸收，到了大腸，被大腸內的菌叢分解發酵，就逸散出氫氣、二氧化碳等氣體；人體因此有腹鳴、腹脹、放屁等症狀；一部分氣體溶於血液，隨血行至肺臟排出，便使呼氣中氫氣增高（圖2）。因此測血糖或呼氣中的氫氣，皆可了解乳糖吸收的情形。

臨床上定義1.乳糖吸收不良（lactose malabsorption）是泛指乳糖未被消化吸收，個體可以有或沒有表現出症狀。2.乳糖耐受不良（lactose intolerance）是指因食用乳糖引起腸胃症狀——腹鳴、腹脹、腹痛及腹瀉等——的情況。

\* 國立陽明醫學院專任臨床助教，榮民總醫院兼任住院醫師

\*\* 國立陽明醫學院專任臨床講師，榮民總醫院小兒腸胃科主任

\*\*\* 國立陽明醫學院小兒學科主任，榮民總醫院小兒部主任

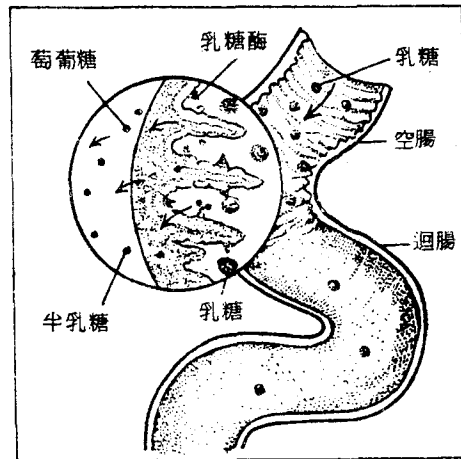


圖1.消化的乳糖分解成葡萄糖和半乳糖吸收入血。

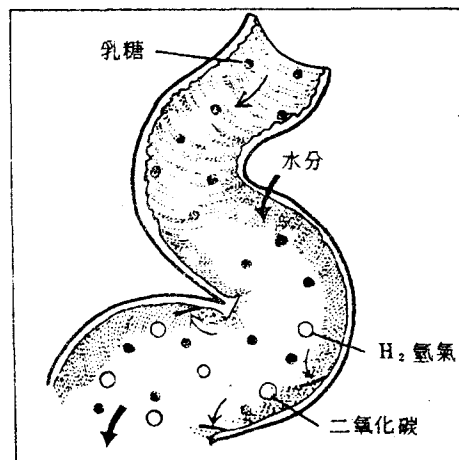


圖2.不消化的乳糖，部分經細菌分解成氫氣及二氧化碳其餘的使水分移入腸道內，造成腹瀉

## 乳糖酶缺乏的分類

### 一、原發性低乳糖酶

1.發育未成熟前的低乳糖酶時期：人體的乳糖酶在胎兒期 32 週以後才漸漸升高，所以在 32 週以前出生的早產兒，都呈現低乳糖酶狀態。

2.先天性乳糖酶缺乏：這類病人非常罕見。必須腸道生檢證明組織完整正常，而獨缺乏乳糖酶才能診斷。

3.成人型低乳糖酶：這是最普遍的一種。因種族不同，成人平均腸道乳糖酶含量有很大的差異。已有研究證明，無法用長期不斷的乳類食物刺激乳糖酶的合成；這項種族間乳糖酶的差異經過數千年的演化，已註定在基因上。黃種人乳糖酶在 4 至 5 歲間就開始急速下降，成人有將近 90 ~ 95 % 的乳糖吸收不良率；而白種人雖然在 5 歲之後也開始下降，但仍然維持相當的濃度，所以成人吸收不良率少於 20 % 以下。

### 二、次發性低乳糖酶

多因腸道絨毛受損引起，最常見的原因是長期腹瀉。因為分泌乳糖酶的腺體位在絨毛頂端，而不像蔗糖酶或麥芽糖酶位在絨毛較底部

。所以當發生腹瀉等病變時，乳糖酶總是首當其衝。以兒科病人腸道生檢分析，因損傷程度不同，各種雙糖酶減少的比率也不同，比較列於圖三。兒科病人中，慢性腹瀉患者並不少見，在補充此類病重營養時，必須重視次發性乳糖吸收不良的問題。

## 評估乳糖吸收情形的試驗

一、乳糖耐受試驗（簡稱 LTT）：這是傳統的評估方式。它測飲用乳糖水溶液之後的血糖變化。若吸收不良，血糖淨增高少於 20 mg %，視為腸性反應。本試驗為了得到有意義差度的血糖，不得不使用含 50 公克高量乳糖的水溶液 500ml；相當於 1000ml 牛奶中的乳糖量。試想生活當中，一口氣喝下一公升牛奶的機會畢竟不多，所以即使試驗陽性，也未必有實際應用的價值；更何況耐受不良產生的症狀，是由未消化的乳糖引起的，測血糖只測到被吸收的部分，事實上是一種間接的評估方法。

二、糞便 PH 值及還原物質測定：由於陰性反應並不能排除乳糖吸收不良的可能性，所以只能作參考試驗。

三、腸道粘膜生檢測定乳糖酶活性：這是最直接最具特定性的方法。它的好處是可以同

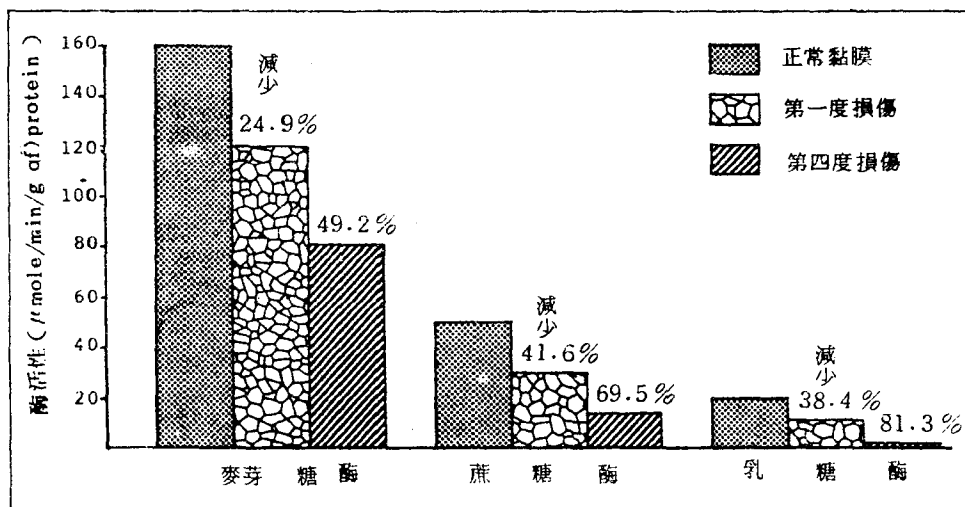


圖 3. 各種糖酶因腸黏膜受損程度不度，活性減少比率之比較

時得到腸粘膜的組織病理及酵素濃度。然而生檢本身是一種侵略性的檢查，而且所夾取的小塊標本也不足以代表整個腸道的病理及平均酵素濃度，所以仍然不是生理性、功能性的診斷方法。

四、呼吸試驗：近十多年來，在研究乳糖吸收的題目上，最大的革新，便是發展出此項無侵害性、經濟又簡便的方法。由於不消化的

乳糖被分解為二氧化碳和氫氣，部分氣體隨血行至肺，從呼氣中排出。以往有人用同位素標示乳糖，再測呼氣中放射性二氧化碳的濃度，但此測試分析機器龐大而且昂貴。等到氫氣試驗發展出來後，由於氫氣穩定，容易收集和分

析；再加上試驗敏感性高，只要有2公克乳糖未被吸收，就可以使呼氣中氫氣上升；而且有學者將各種評估試驗對照腸粘膜生檢，結果證

表 1. ORAL LACTOSE TOLERANCE TEST IN CHINESE STUDENTS (1979)

| Group | case no. | 10% Lactose Intake |                 | Intolerance |            |
|-------|----------|--------------------|-----------------|-------------|------------|
|       |          | Amount (ml)        | g/Kg $\pm$ SD   | All         | Diarrhea   |
| I     | 10       | 500                | 0.82 $\pm$ 0.04 | 9 (90.0%)   | 5 (50.0%)  |
| II    | 13       | 350                | 0.63 $\pm$ 0.07 | 12 (92.3%)  | 5 (38.5%)  |
| III   | 13       | 250                | 0.41 $\pm$ 0.03 | 11 (84.6%)  | 5 (38.5%)  |
| IV    | 12       | 150                | 0.27 $\pm$ 0.04 | 6 (50.0%)   | 3 (25.0%)  |
| V     | 12       | 100                | 0.16 $\pm$ 0.02 | 4 (33.3%)   | 2 (16.7%)  |
|       |          |                    |                 | 42 (70.0%)  | 25 (33.3%) |
| Total | 60       |                    |                 |             |            |

表 2. BREATH H<sub>2</sub> TESTS WITH VARIOUS SUBSTRATES

|          | No. | Substrate (Lactose amount) | Lactose malabsorption | Lactose intolerance |
|----------|-----|----------------------------|-----------------------|---------------------|
| ADULTS   | 27  | 10% lactose (50g)          | 92.6%                 | 92.6%               |
|          | 27  | 5% milk (23.5g)            | 92.6%                 | 63.0%               |
| CHILDREN | 30  | 10% lactose (12.5g)        | 70.0%                 | 36.0%               |
|          | 30  | 5% milk (12.5g)            | 53.3%                 | 10.0%               |

明氫氣試驗的特定性亦高。無疑的，乳糖呼氣中氫氣試驗（簡稱LBHT）已凌駕其他方法，成為現今評估乳糖吸收情形的主流。更可貴的是，敏感的氫氣試驗使我們可以用小劑量的乳糖試驗，分別出耐受程度來，如此使試驗更生理化、生活化了。

## 中國人的LTT 及LBHT

本部曾經以青年學生為對象，作不同劑量乳糖的LTT，結果如（表1）所示。由於耐受不良的症狀嚴重，所以自七十二年，開始用LBHT來作中國人乳糖吸收的篩檢研究。先後實施於成人、青少年及學齡兒童，得到許多有意義的發現。試驗方法非常簡單，我們採用生理劑量的乳糖量（成人用23.5g兒童用12.5g）部分測試者給予10%乳糖水溶液，部分人給予最普通的乳糖來源——牛奶，兩者所含乳糖量相當。測試者在一週內必須沒有腹瀉或服用抗生素以免改變腸道的正常菌叢造成假陰性。試驗前夕晚餐不吃含豆類或乳類製品，餐後禁食至次晨，總共禁食時間超過8小時以上。測驗當日先收取基礎呼氣中氫氣濃度，基礎濃度在20ppm以下才納入試驗。接著讓測試者喝下乳糖試劑，其後第1.2.3.4.小時，以收集管取單一次呼氣，來分析其中氫氣濃度。在任何時間中有氫氣淨增高超過20ppm的人，算是乳糖吸收不良者，有症狀的人，算是乳糖耐受不良。研究結果列於（表2），顯示我國人乳糖吸收不良的比率非常高。

## 結 論

藉著以上資料，使我們可以實際的了解，國人在日常生活中，即使飲用生理劑量的乳糖量，吸收不良的情況仍是非常普遍。對於這個國人特有的問題，值得我們更深入去探討。目前已有初步的篩檢結果，今後在臨床應用上，有關乳糖吸收不良造成腸胃功能失調，以及對營養攝取的影響……等問題，都將是頗具遠景，有待開發的研究方向。

## 參考資料

1. Lebenthal E: Lactose intolerance. Textbook of Infant Nutrition and Gastroenterology 2nd Ed., p. 681-95.
2. 吳子聰、丁綺文：以呼氣中氫氣試驗作中國成人乳糖吸收之研究，中華醫學會雜誌，1985年5月接受。
3. Bayless TM: Recognition of lactose intolerance hospital practice at 1976; 97-102.
4. Solomons NW, Viteri F, Rosenberg JH: Development of an interval sampling hydrogen ( $H_2$ ) breath test for carbohydrate malabsorption in children. *Pediat Res* 1978; 23:1232-6.
5. Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, Hofmann AF: Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N Engl J Med* 1975; 293:1232-6.
6. Solomons NW, Ibanez RG, Viteri FE: Hydrogen breath test of lactose absorption in adults: the application of physiological doses and whole cow's milk sources. *Am J Clin Nutri* 1980; 33:545-54.
7. Rosao JL, Solomons NW: Sensitivity and specificity of the hydrogen breath analysis test for detecting malabsorption of physiological doses of lactose. *Clin Chem* 1982; 29:545-8.
8. Hyams JS, Stafford RJ, Grand RJ, Watkins JB: Correlation of lactose breathe hydrogen test, intestinal morphology, and lactase activity in young children. *J Pediat* 1980; 97:609-12.
9. Metz G, Gassull MA, Drasar BS, Jenkins DJA, Blendis LM: Breath hydrogen test for small intestinal bacterial colonization. *Lancet* 1976; 1:668-9.
10. Perman JA, Modler S, Olson AC: Role of pH in production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora. Studies in vivo and in vitro. *Clin Invest* 1981; 67: 643-50.

（原載：臨床醫學月刊〔台〕1985年16卷4期286—289頁）



# 維生素丁內分泌系

\*戴芳樟\*\*金鏗年

## 前言

一個人一天只要有400國際單位( $10\mu\text{g}$ )的維生素丁即可預防佝僂症(rickets)或軟骨症(osteomalacia)的發生。體內維生素丁的來源有二,其一為由皮膚裡7-dehydrocholesterol經紫外線照射產生,這是最大的來源;另一則來自食物裡動、植物性維生素丁。在體內經過二次羥化作用(hydroxylation)的維生素丁對於鈣、磷的調節發揮其最強的活性,在腸道吸收鈣、磷的作用機轉非常類似類固醇或性激素。維生素丁被認為是腎臟類固醇激素—1,25-雙羥維生素丁的前驅物。維生素丁又與其他激素關係甚為密切,尤其副甲狀腺激素(PTH)為然。因此有人認為它是屬於內分泌系統,稱為“維生素丁內分泌系”。

## 維生素丁的合成與代謝(圖1.2)

維生素原丁(provitamin D)的構造是固醇類而在B環 $\Delta_{7,8}$ 上有一diene雙鍵的非飽和碳氫化合物,稱為7-dehydrocholesterol;它貯存在皮膚Malpighii層經陽光紫外線的照射,進行化學光分解作用(chemical photolysis)而產生一種secosteroid稱為前維生素丁(provitamin D)。前維生素丁與維生素丁彼此間有一平衡

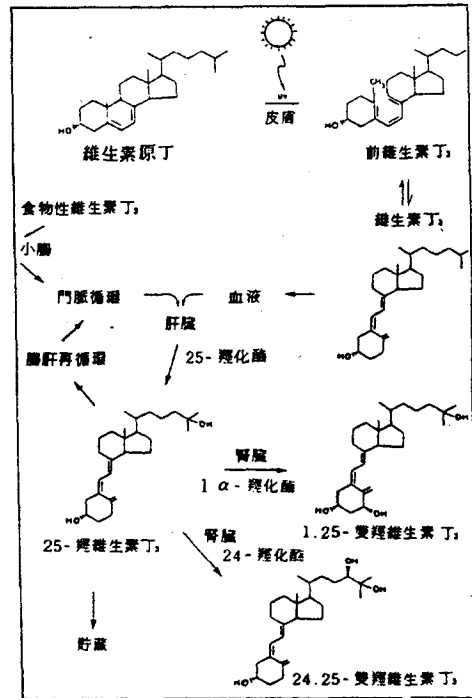


圖1. 維生素丁的生成

關係,這平衡狀態視溫度而有所改變;在 $37^{\circ}\text{C}$ 時,維生素丁與前維生素丁比值为89:11。隨著溫度變化,不穩定的前維生素丁在二、三天內進行同分異構(isomerization)作用轉成維生素丁。下一步驟是維生素丁結合蛋白質(transcalciferol,一種球蛋白)把維生素丁從皮膚帶入血循環,這球蛋白有一特異性的結合處,對維生素丁、25-羥維生素丁(25-hydroxyvitamin D)、1,25-雙羥維

\* 榮民總醫院新陳代謝科專科醫師

\*\* 榮民總醫院內科主任主任

國立陽明醫學院內科教授兼主任

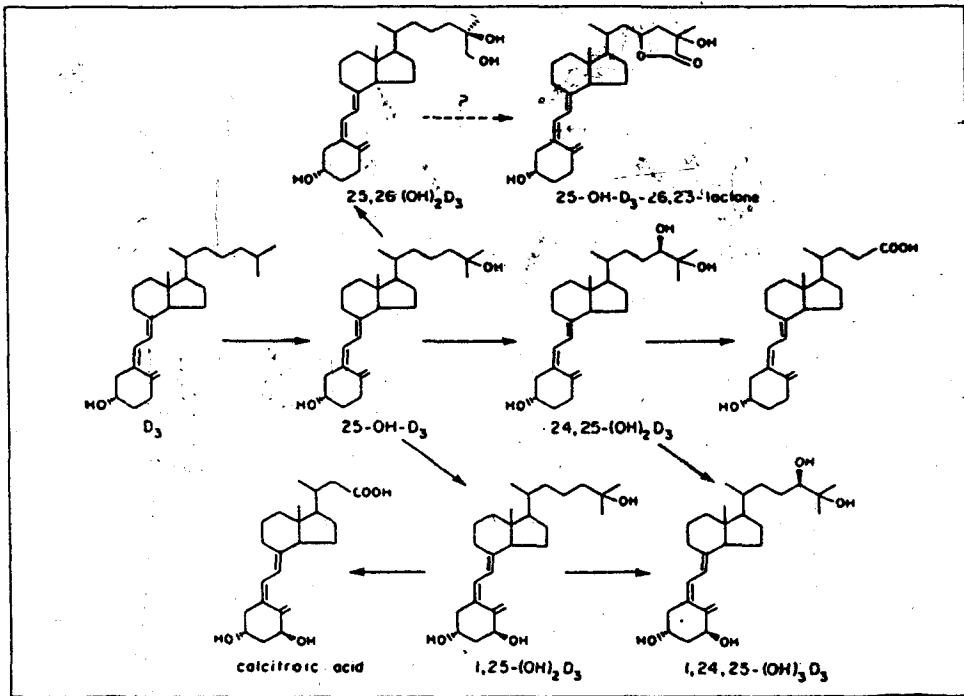


圖 2. 維生素丁的代謝

生素丁 (1,25-dihydroxyvitamin D)、和 24,25- 雙經維生素丁 (24,25-dihydroxyvitamin D) 皆有很強的親和力，但 25- 經維生素丁及 24,25- 雙經維生素丁則較其他二者為強。10 % 的結合處才有維生素丁結合，其餘 90 % 則為空白，結合容量甚大。過度的紫外線照射，前維生素丁的形成也只佔所有 7-dehydrocholesterol 的 10-15 % 而已，因前維生素丁也會生成二種惰性異構物：tachysterol 及 lumisterol 之故。維生素丁依順性的鈣結合蛋白質可能在上述的步驟裡扮演了某種角色。

地理緯度的變更也有影響，愈往北方或皮膚黑色素濃度高的人種，前維生素丁的合成也相對的減少。去熱帶旅行的旅客，維生素丁及 25- 經維生素丁也會升高。季節的變化亦然，在英國夏末之時，25- 經維生素丁濃度較高；冬末之際則降低。在美國季節變化影響不明顯，或許與食物添加劑及有較多的陽光之故。年

齡高者，7-dehydrocholesterol 相對的減少，一些老年的鈣代謝有關疾病可能與此有關。

維生素丁的另一來源是食物，食物內植物性 ergocalciferol 即是維生素丁<sub>2</sub>，而動物性 cholecalciferol 即是維生素丁<sub>3</sub> (圖 3)，這二種的代謝途徑完全相同。維生素丁是脂溶性，藉著膽汁的幫助在十二指腸與空腸裡被吸收。然後維生素丁進入肝臟，可以貯藏在肝臟內，也可以由肝細胞微粒體 (microsome) 內一種 25- 經化酶在維生素丁的第 25 碳上加一經根形成 25- 經維生素丁。後者可以直接作用在標的器上但需要大量<sup>3</sup>。當然維生素丁也可被代謝成其他無活性物質 (calcitric acid 等) 而由膽腸道排出；25- 經維生素丁也排入腸道，但會被再吸收入肝臟 (腸肝再循環)。25- 經維生素丁再被送到腎臟，腎臟近端腎小管粒腺體內有 1 $\alpha$ - 經化酶及 24R- 經化酶，可分別在第 1 碳或第 24 碳上加一經根形成 1 $\alpha$ ,25- 雙經維生素丁或 24R,25- 雙

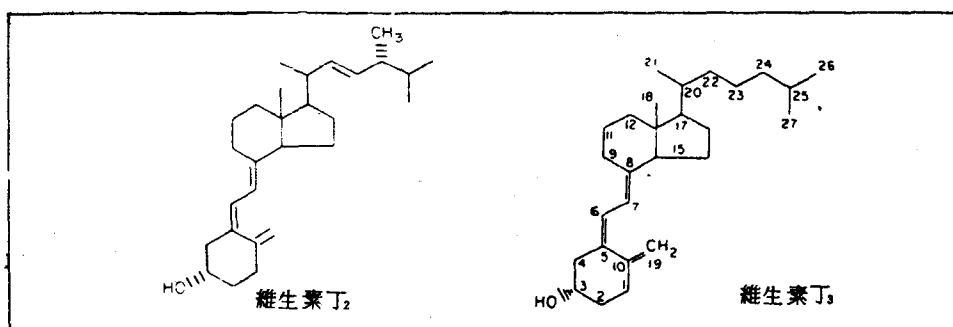


圖 3. 維生素<sub>2</sub>的構造

經維生素<sub>2</sub>。前者為最具活性的維生素<sub>2</sub>代謝產物，約為 25- 經維生素<sub>2</sub>的 5 倍強，且作用也最快。24R, 25- 雙經維生素<sub>2</sub>在功能上的角色仍未確定，但和 1 $\alpha$ 25- 雙經維生素<sub>2</sub>一樣為不可缺少的。

控制腎臟羥化酶的因素或激素甚多，副甲狀腺激素、移鈣素 ( calcitonin )、泌乳素 ( prolactin )、性激素、生長激素 ( growth hormone )、血清鈣、磷、胰島素及維生素<sub>2</sub>本身等。

1 $\alpha$ 25- 雙經維生素<sub>2</sub>既是最具活性，是以腎臟的 1 $\alpha$ - 羥化酶最受矚目，諸多研究亦由此下手。大部份學者認為只在腎臟才有這種酶，然而 Lambert 等學者在無腎病人身上卻發現仍有 10-15pg/ml 含量存在，可見這種酶是存在於腎臟外的組織裡。

目前知道的維生素<sub>2</sub>代謝物有 20 種，其中 19 種在活體 ( in vivo ) 製造。這些代謝產物是否與 25- 經維生素<sub>2</sub>，1,25- 雙經維生素<sub>2</sub>，或 24,25- 雙經維生素<sub>2</sub>一樣的具有生物活性 ( biologic activity )？除了 1,24,25- 三經維生素<sub>2</sub>以外，其他的代謝產物並無類似的生物活性。1,25- 雙經維生素<sub>2</sub>的半衰期是 2-3 小時而 24,25- 雙經維生素<sub>2</sub>是 6-8 小時，25- 經維生素<sub>2</sub>則為 15-30 天。合成之後的 1,25- 雙經維生素<sub>2</sub>再被結合蛋白質帶到標的器官—腸、腎、骨等組織進行利用。

### 維生素<sub>2</sub>的生理作用

綜合言之，維生素<sub>2</sub>促進骨及骺板的鈣化以防止佝僂症或軟骨症；防止低血鈣抽搐 ( hypocalcemic tetany ) 的發生；參予骨質疏鬆症 ( osteoporosis ) 的預防 ( 高齡者對腸道鈣的吸收不足，使得鈣的補充須過份的依賴骨骼系統而發生骨質疏鬆 )；以及避免肌肉的無力。

血中 1,25- 雙經維生素<sub>2</sub>的濃度約為 30-40pg/ml；24,25- 雙經維生素<sub>2</sub>：0.5-1.5ng/ml；而 25- 經維生素<sub>2</sub>：20-30ng/ml。

#### 腸道

維生素<sub>2</sub>在腸道促進鈣的吸收，為一種主動運輸，需要能量；磷也可以伴隨鈣一齊被吸收。另外，磷的吸收也會受維生素<sub>2</sub>的影響而增加，但它是經由另一種不同於鈣吸收的機轉而被吸收。總結來說，維生素<sub>2</sub>在腸道的作用是以鈣、磷的吸收為主。

#### 骨組織

1,25- 雙經維生素<sub>2</sub>從骨組織內把鈣移入血液循環內，在活體內 ( in vivo ) 需要 PTH 參予，但在離體 ( in vitro ) 如器官培養上則不需 PTH。正常的情況下維生素<sub>2</sub>並不參與吸收鈣離子，但在維生素<sub>2</sub>濃度提高的情況下則會發生此作用。<sup>16</sup> 維生素<sub>2</sub>在骨骼內對磷離子的作用仍未明瞭。

佝僂症是由於骨質不正確的金屬化 (mineralization) 所致；最先可能是輕微的低血鈣，造成次發性副甲狀腺高能症，遂引起溶骨與尿磷排泄過多而開始出現佝僂症的症狀<sup>3</sup>。另外學者則認為鈣、磷離子二者乘積值低下，而維生素丁從腸道大量吸收鈣、磷離子，把二者乘積值拉高，故可治療佝僂症。也有學者以為維生素丁直接作用於骨生成母細胞 (osteoblast) 進行類骨質 (osteoid) 的鈣化。

上述二種對骨組織的作用似乎相互矛盾，但若把維生素丁溶骨所得的鈣離子，甚至磷離子，作為促進新骨生成的原料，則是很合理的解釋，何況骨生成是跟隨在溶骨之後。

#### 腎臟

究竟維生素丁對腎臟的作用如何，仍是一個謎，一些學者提出鈣再吸收的假說。在沒有副甲狀腺的動物，維生素丁仍能刺激近端腎小管磷的再吸收。

#### 副甲狀腺及其他組織

副甲狀腺激素會刺激  $1\alpha$ - 羥化酶加速 1,25- 雙羥維生素丁的生成，且在副甲狀腺上有 1,25- 雙羥維生素丁受體的存在。

維生素丁缺乏的小孩有明顯的肌肉無力，在服用維生素丁之後，肌肉無力有明顯的進步，肌肉也可能是標的器官之一。

#### 25-羥維生素丁

維生素丁進入肝臟之後在肝細胞微粒內進行羥化作用形成 25- 羥維生素丁，後者很快的離開肝臟進入血液循環，是含量最多的代謝物。血中的濃度可以反映維生素丁的攝取量和體內貯存庫的大小。副甲狀腺功能或鈣磷間平衡的變化並不影響 25- 羥維生素丁的濃度。

#### 維生素丁- 25 羥化酶

DeLuca 在肝臟發現這酵素，也有人在肝臟以外的組織仍發現有它的存在。它是細胞漿微粒內的一種酵素，在粒腺體裡也有 25-羥化酶，但其性質不明。25- 羥化作用需要氧分子，NADPH，鎂離子而與細胞色素 P-450 (

cytochrome P-450) 和 flavoprotein 有關。長期服用抗癲癇藥物如 phenobarbital, primidone 和 dilantin 會誘導肝臟藥物代謝酵素的生成，非活性的維生素丁因而增加，從腸道排泄，引發軟骨症。給予大量的維生素丁，25-羥維生素丁的產量會增加，但增加的量卻是有限，這並不是 25- 羥維生素丁本身的負回饋 negative feedback，而是由維生素丁本身所控制。所以維生素丁補充足夠則 25-羥化酶的親和力較低才不致產生過量的 25-羥維生素丁，若是供給量不夠了，則 25- 羥化酶的活性增加以生成足夠的 25- 羥維生素丁<sup>4</sup>。25-羥維生素丁的血中濃度隨著季節的變更而改變，表示皮膚來源的維生素丁較多，是長時間形成而進血液循環內，較少被肝臟代謝成非活性的產物，至於食物來源的維生素丁在短時間內被吸收而入肝臟，常常被非活化而由腸道排出。但大量照射紫外線卻不造成維生素丁中毒，反而口服過量卻易造成中毒，究竟為何如此，仍未明瞭。

#### 24, 25- 雙羥維生素丁

24, 25- 雙羥維生素丁的濃度大約為 1,25- 雙羥維生素丁的 100 倍。在腎臟裡，25- 羥維生素丁可以再一次羥化產生 24, 25- 雙羥維生素丁或 1,25- 雙羥維生素丁，正常情況下，產生前者的量較多。它究竟有無生物活性，目前沒有一個結論，它僅是維生素丁的一條異化代謝途徑藉以減少 1,25- 雙羥維生素丁以免引起過量？或者它是副甲狀腺激素作用於骨組織的調節者？也有學者認為它無法單獨作業，須與 1,25- 雙羥維生素丁共同合作才有生理作用出現。究竟維生素丁的生理作用是它們二者來表現，還是它們的進一步代謝所產生子代維生素所表現，值得作進一步之探討。有些學者報告在骨骼系統及副甲狀腺上有 24, 25- 雙羥維生素丁的接受器，似乎進一步證實它確實具有生理活性，類似的研究也許可以解開不少謎。維生素丁- 24 R 羥化酶

這類酵素大部份存在腎臟內，在自然界裡