

4.1-35

增訂版

糖尿病學概論

趙彬宇著

華僑文化事業中心出版

書叢學醫欣華

論概學病尿糖

(版訂增)

著 字 彬 趙

Diabetes Mellitus

by

Ping-Yu Chao

版出心中業事化文脈華

盧序

十年前，因公赴美，途經舊金山，適本書作者趙彬宇醫師，亦在美國研究糖尿病。偶談及發展我國醫學之道，首重編印國文本醫學書籍，俾便國內醫學生及醫師同道得以研讀，因而對醫學發生興趣，興趣既成，則更進一步之研討與發展可期矣！

時在十年後，趙君能以其多年對糖尿病之研究與經驗，用中文書成一部內容充實新穎，編排印刷精良之「糖尿病學概論」問世，概可知其乃有心人也。

趙君於民國四十一年由國防醫學院畢業後，曾獲紐約中華醫學教育理事會及美國醫藥助學會之獎助，先後在美國加州大學及科州大學醫學院研修。返國後，默默耕耘，以期能對我國醫學有所貢獻，此志誠可獎掖，故樂為之序。

榮民總醫院兼院長 盧致德序

中華民國六十年六月於臺北

前 言

- 一、深盼此書可供我國醫學生及醫師同仁作課外、業餘參考之用。
- 二、本書內容，乃採自世界各有關糖尿病專家之著述，及作者在我國行醫之膚淺經驗；其中特別注意到有關我國糖尿病之特點。由於引述很多，同時各家意見時有分歧，故將文獻索引註於文內，以便參考。
- 三、初稿採自平日在學校及醫院授課時所用之講義，且大部份曾自民國五十七年起連續在「臺灣臨床醫學」雜誌發表，編印之際更經修填而成。
- 四、譯名，多係參考：「美國醫學大辭典」（漢英本），東方圖書公司印行。程崇道先生譯著之「生物化學」，正中五十二年版及「高氏醫學辭彙」，新陸五十二年，第十三增訂本版。名辭後且多附英文原名，以利閱讀。
- 五、承行政院國軍退除役官兵輔導委員會及榮民總醫院資助出版。撰稿印行期間，曾得吾師彭達謀博士鼓勵與指導，戚玉珉，王逸慧兩位小姐及李維欣先生協助製圖，特此誌謝。
- 六、近年，有關糖尿病學之知識日豐，但本書因限於作者之能力與經驗，難免掛一漏萬，盼海內外專家學者，惠予指正，實為至幸。

趙彬宇識

中華民國六十年於臺北國防醫學院

第三版 序

一、近年，糖尿病學研究即廣且速，本書前兩版中部份資料，已顯陳舊，因而決定修訂再版。

二、本版除增刪部份新舊資料外，並附列中英文名辭索引，期能便於查閱。

三、本書雖經三版，但疏漏錯誤再所難免，仍望學者專家，繼續惠于指正。

趙彬宇 謹識

中華民國六十七年九月

於台北國防醫學院內科學系

目 錄

盧 序

前 言

第三版自序

第一章 糖尿病之沿革.....	1
第二章 胰島素.....	7
第一節 胰島素的合成與分泌.....	7
第二節 胰島素在體內之分佈與血液內之運行.....	13
第三節 胰島素之化學觀.....	16
第四節 抗胰島素因素.....	20
第五節 胰島素之測定.....	28
第六節 藥用胰島素簡介.....	36
第七節 胰島素之作用.....	40
第三章 其他與糖類代謝有關之荷爾蒙.....	55
第一節 生長激素.....	55
第二節 甲狀腺素.....	63
第三節 增昇糖素.....	67
第四節 腎上腺皮質類脂醇.....	72
第五節 腎上腺皮質激素.....	78
第六節 腎上腺素及正腎上腺素.....	79
第七節 與胰島素分泌有關之胃腸道荷爾蒙.....	82

第四章 糖尿病的遺傳與發病率.....	91
第一節 糖尿病與遺傳.....	91
第二節 糖尿病發病率.....	99
第五章 論糖尿病之胰臟病理.....	109
第一節 胰臟組織的損傷或病害.....	110
第二節 郎氏小島在「質」方面的病理變化.....	112
第三節 郎氏小島在「量」方面的變化.....	117
第四節 胰臟郎氏小島的組織化學及電子顯微鏡觀.....	120
第六章 糖尿病分類與症狀.....	126
第一節 潛伏型糖尿病.....	127
第二節 臨床型糖尿病.....	135
第三節 脂肪萎縮型糖尿病.....	148
第四節 其他特殊原因之糖尿病.....	154
第七章 糖尿病的診斷.....	162
第一節 糖尿病化學檢查法及診斷規範.....	163
第二節 潛伏型糖尿病檢查法.....	185
第三節 其他用以協助診斷糖尿病之各項試驗.....	187
第四節 酮體檢查.....	192
第八章 論糖尿病之治療.....	196
第一節 簡介.....	196
第二節 糖尿病之食物控制.....	204
第三節 胰島素之治療.....	225
第四節 口服藥物治療.....	248
第五節 糖尿病之一般治療.....	266
第六節 糖尿病之控制標準.....	270

第九章 糖尿病酮酸毒症(附論其他糖尿病昏迷症).....	280
第一節 病因：酮之生成.....	280
第二節 發病誘因.....	290
第三節 糖尿病酮酸毒症的症狀及鑑別診斷.....	291
第四節 檢驗室檢查.....	297
第五節 治療.....	299
第六節 酮酸毒症之預防及預後.....	311
第十章 糖尿病之慢性病變及合併症.....	314
第一節 糖尿病之血管病變.....	315
第二節 糖尿病與心臟病變.....	322
第三節 糖尿病之週圍血管病變.....	325
第四節 糖尿病腎臟病變.....	329
第五節 糖尿病眼部之病變.....	338
第六節 糖尿病神經病變.....	344
第七節 糖尿病皮膚病變及皮膚病與糖尿病.....	353
第十一章 論血糖過低反應.....	363
第一節 簡介.....	363
第二節 在治療中發生血糖過低反應之因素.....	365
第三節 血糖過低反應之臨床症狀.....	368
第四節 血糖過低反應之診斷.....	370
第五節 血糖過低反應之預防與治療.....	372
第六節 血糖過低反應之合併症.....	374
第十二章 糖尿病患與外科手術.....	376
第一節 手術前之處理.....	376
第二節 手術時之處理.....	378

第三節 手術後之處理.....	379
附 錄.....	
附錄一：口服標準葡萄糖利用試驗——以體面積計算給予各個不同 患者之葡萄糖量計算表.....	381
附錄二：國人每人每日之營養素最低需要量說明表.....	387
附錄三：成人之理想體重表（附體重身高換算表）.....	389
附錄四：度量衡換算表.....	391
附錄五：我國食物營養價值表.....	392
附錄六：台灣產常用食品之營養成份.....	430
索 引.....	491
中文名辭索引.....	491
英文名辭索引.....	500

第一章 糖尿病之沿革

(Epochs in the History of Diabetes)

糖尿病 (Diabetes Mellitus) 係屬於人體新陳代謝障礙的疾病，亦是人類自古迄今一直所具有的一種疾病。古埃及所遺留的文獻中，遠自紀元前 1500 年左右，就有類似糖尿病症狀之描述。我國古代醫學文獻中，亦可偶而找到類似糖尿病症狀疾病的記載，如唐代王燾著外臺秘要載：「消渴能飲水，小便甜，有脂麩片，日夜六十起，每發小便至甜」等，均可使我們揣測到今日之糖尿病，或即我國古代所稱之「消渴」症⁽¹⁾。

歐洲醫學界到紀元前後 Celsus (30 B.C. ~ 50 A.D.) 亦將糖尿病作一較詳盡記述。至於糖尿病 —— Diabetes Mellitus —— 一辭，則係由羅馬名醫 Aretaeus (30 B.C. ~ 90 A.D.) 所首創。" Diabetes " 一字就其字義而言，僅為「尿水通暢」或「通暢」之義，蓋當時醫學家均認為糖尿病係腎臟機能衰弱所致。俟至 17 世紀英人 Willis 發現糖尿病患者尿中有糖份存在後，醫學界更堅信糖尿病之病因在於腎臟部份。雖然在此期間，如 1788 年 Cawley 氏於解剖糖尿病病人時，發現偶有胰臟結石及胰臟組織破壞的情形，同時在此以前 1682 年 Brunner 將動物胰臟切除後，發現這種動物也呈現貪吃多尿等若糖尿病之症狀；但糖尿病與胰臟的關係尚不能為當時醫學界所接受，而仍然公認為糖尿病是由於腎臟疾病而引發的。

Claude Bernard (1813 ~ 1878) 研究糖在體內代謝問題，瞭解肝臟中之肝糖 (glycogen) 及其與血糖之關係，同時他創造了肝臟超量產生血糖的學說 (

the theory of over production of sugar by the liver)。於是又有一部份學者認為糖尿病是由肝臟不正常而引發的⁽²⁾。

上世紀初葉德國糖尿病學者 Naunyn 在其研究報告中指出糖尿病是屬於遺傳疾病之一，並且推斷未成年型糖尿病與成年型者不同。Naunyn 氏更進一步瞭解糖尿病昏迷症是由於血中酮體 (ketone bodies)，在患者血內淤積而致酸性中毒 (acidosis)。本世紀初 Allen 對糖尿病之原因再行研究，於是認為除去肝臟超量產生血糖外，另一個病因是患者週身組織對血糖之利用發生減低現象，在糖代謝受阻之餘，其他如脂肪及蛋白質等均受到新陳代謝障礙。於是 Allen 氏在治療糖尿病方面提倡飢餓療法，當時一般醫家學者均公認此為治療糖尿病之最佳良法。

1869 年 Paul Langerhans 氏發現胰臟內有特殊之小島樣組織，世人為了紀念他的這一發現，特將此組織命名為郎氏小島 (islet of Langerhans)。但他因體弱多病，未克進一步地研究此一小島的生理功能，終於在其 39 歲時與世長辭。但此項組織之發現，就糖尿病立場而言是功不可滅。

1889 年，Von Mering 及 Minkowski 在其試驗中發現狗被切除胰臟後，血糖升高，小便中產生糖尿，最後由於酮體症 (ketosis) 而死亡。此一劃時代的研究工作，乃正式建立了糖尿病與胰臟的關係。當 Minkowski 將切除之胰臟復移植至狗的皮膚下時，這種糖尿病現象又因而被阻止了。此項研究結果更確定了胰臟和糖尿病的關係。於是醫學家把糖尿病的致病器官由腎臟、肝臟而移到胰臟來。

1921 年 Banting 及 Best 兩位加拿大生理學家，用冷却之酸性酒精浸狗的胰臟，發現此種浸液內含有可降低血糖的物質——即胰島素 (insulin) 是也。

1947 年阿根廷生理學家 Houssay 等在動物實驗中，發現若將切除胰臟動物之腦下垂體同時也切去時，動物之糖尿現象可以大大地減輕，因而闡明了糖尿病除去與胰臟有關外，與腦下垂體之關係也很密切。繼而 Young, Evans 及 Li (李卓浩) 等發現，生長激素 (growth hormone) 注射於切除胰臟的動物後，可使

糖尿病加重。Conn 發現 ACTH 也與糖尿病有關，Long 及 Lukens 發現某些腎上腺皮質類固醇（cortical steroids）也具致糖尿病性；因此又將單純的胰臟與糖尿病關係搞得千頭萬緒。

胰島素酶（insulinase）學說是 Mirsky（1947）在其活組織培養法研究中所得的結論。該氏發現狗的肝臟及其他組織具有某種破壞胰島素功能之物質，並且發現此種破壞胰島素之物質（酶）在肝臟內含量特多。於是 Mirsky 大膽假設糖尿病之原因，可能係由於患者之肝臟內此項胰島素酶（insulinase）較正常人為多，或由於肝臟中對抗（抑制）胰島素酶的某種物質減少，而相對的增加了胰島素被破壞所致。這一學說又引起了當時一般醫學家的興趣，可惜沒有人將這一種酶的詳細情況檢定出來。一直到 1961 年美籍日人 Tomizawa 在牛肝中發現一種酶，可以將胰島素之甲、乙兩鏈打開，而使之失却其生物性功能，此種酶即為該氏所謂之 glutathione insulin transhydrogenase，此項研究曾風行一時，但迄今為止它與糖尿病的關係一時尚不能成為定論。況更有跡象證明此種酶對分解胰島素之非專一性，所以更使人懷疑此項學說。

增昇糖素（glucagon）是由 Bürger 等在不純的胰島素製劑內發現的，嗣後醫學界即循其途徑作很有系統的研究，但仍然沒有得到肯定的結論。究竟增昇糖素與糖尿病致病因有什麼直接的關係，現在尚不能有圓滿的答案^(3, 4)，但至少它不會是直接有關係的。

在 1950 年以前，醫學家雖然在糖尿病的病因上有着分歧的意見，但一般來說却均公認糖尿病患者血液內之胰島素量是較正常人為低。最後由於澳洲學者 Bornstein 發明了用小白鼠檢測血中胰島素法後，胰島素在血液中之量因而得到了測定方法。1950 年他在墨爾本（Melbourne）發表論文稱，成年型（或稱多胰島素型）糖尿病病人之血中胰島素量不但與正常人相同，有時竟較正常人為高；未成年型（或稱胰島素缺乏型）糖尿病患者血內之胰島素確實極低，有時竟不能測出。這一驚人發現又動搖了整個糖尿病的理論，嗣後其他醫學界人士用不同

方法，測定血液中胰島素含量，均對他的發現加以證實。

近年來，糖尿病學界就以往的歷史知識與近年來的研究總結，大體可以分下述五點來作一個繼續研究發病原因的方向：

甲、遺傳論

糖尿病係一種遺傳性疾病（參閱第四章），此一理論也是下述理論之基礎。

乙、微血管變化論

糖尿病病人，及糖尿病人的後代，或潛伏性糖尿病人的微血管均可能發現有特殊的變性。1962年Bloodworth將這一事實提出來後，一般糖尿病學者，又把這種特殊的病理變化與胰臟微血管之變化連想在一起，但究竟它們的關係如何，現時尚不能做一定論；尤其最近Williamson（1977）等認為所謂糖尿病人微血管之特殊病變，並非事實⁽⁵⁾。

丙、胰島素功能減退論

一、胰島素經肝臟時為胰島素酶所破壞，雖經目前方法可以測定其量，但患者之胰島素本質或已有所改變，故其作用可能亦隨之而變異。

二、胰島素在血液中運行時與血液之某種蛋白結合，糖尿病患者之所謂「胰島素結合蛋白」增加，或「結合力」增強，因而影響到胰島素之正常功能。在這方面近年來如Bulinger（1959），Antoniades（1959），Randle（1958），Michel（1960），Prout（1963），Chao（1963）等均作了有關正反面的研究報告；故至目前尚不能成為定論。

丁、組織細胞對胰島素作用發生減退現象論

1962年Karam，發現肥胖症，肢端肥大症的病人血液內胰島素量較常人為

高，所以他想到肥胖症者胰島素量增加可能是糖尿病的先聲，胰島素分泌增加經一段長時間後，可能影響到 β -細胞之功能，以致枯竭，而成爲永久性糖尿病。

戊、免疫遺傳學及病毒關係論

近來，Nerup (1974) 等發現未成年型或需胰島素治療之糖尿病患 (Juvenile and insulin-dependent diabetics)，多數係 HLA (human Leukocyte antigen) 遺傳表現型 (HLA phenotypes)^(6,7)。某些病毒感染與此一遺傳表現型糖尿病患之間具有密切關係⁽⁸⁾。Craighead (1968)⁽⁹⁾ 及 Coleman (1973) 等⁽¹⁰⁾，分別用 encephalomyocarditis 病毒及 Coxsackie-B 病毒接種於小白鼠體內，可引起小白鼠罹患糖尿病。英國 Wilson (1977) 等報告⁽¹¹⁾，曾有一位十八個月大的嬰兒，當他被發現有 Coxsackie-B₂ 血清陽性反應後不久，便發生了糖尿病。Menser (1978) 等⁽¹²⁾，將德國麻疹病毒 (rubella virus) 接種於懷孕實驗兔子體內，發現所產幼兔的胰臟 β -細胞，顯出特殊病理變化；該氏等曾在同一報告中，調查研究顯示，懷孕婦女若患德國麻疹時，則其所生嬰兒，將來罹患糖尿病的比率甚高。

回顧近百年，醫學界將病者感染之腮腺炎 (mumps) 與發生糖尿病可能性，關聯在一起的記載很多；而近年來醫學界對這方面研究工作亦積極推展，但其間真正的關係尚在推測階段，未能得一肯定答案。尤其是病毒與引發糖尿病的基本關係是什麼，更難下一斷語。究竟是不是因爲病毒侵入人體後，直接損害到胰臟 β -細胞呢？抑或因病毒本身爲一抗原，當它侵入擁有 HLA 有關基因 (gene) 的人後，在後者體內造成免疫反應而產生胰島細胞抗體 (islet-cell antibodies, ICD)，此種反應損害了患者胰臟 β -細胞，結果使擁有 HLA 有關基因的人易於罹患糖尿病⁽¹³⁾？就目前研究資料判斷，免疫反應理論似較易爲學者所接受。

目前認爲多種組織細胞膜上所具有的胰島素受器 (insulin receptors)，可視作爲胰島素對細胞產生作用時之必要工具，其多寡則表示胰島素可發生作用

程度高低，目前研究所知在許多情況下：如肥胖，抗胰島素治療之糖尿病，糖性腎上腺皮質類固醇（gluco corticoids）及生長激素增多時等情況下，細胞膜上之胰島素受器數目顯著減少，換言之，胰島素作用於組織功能也顯著減少，而致血糖增高。

總之，糖尿病在今人，其真正的病因仍在探討中，希望在不久的將來可得到一水落石出的答案。

參考文獻

- 1 陳存仁：中醫師手冊：香港上海印書館印行，第 397 頁，1958.
- 2 Bristowe J.S. : The theory and Practice of Medicine. Henry C. Lea, p.p. 798, 1876.
- 3 Duncan, L. J. P. (Ed) : Diabetes Mellitus, Edinburgh. p.p. 10, 1966.
- 4 Best, C. : Diabetes, p.p. 1, R. H. Williams (Ed), Hoeber, 1960.
- 5 Williamson, J.R. and Kilo.C., *Diabetes*, 26 : 65, 1977.
- 6 Nerup, J, et al, *Lancet*, 2 : 864, 1974.
- 7 Cudworth, A.G. and Woodrow, J.C., *Diabetes* 24 : 345, 1975.
- 8 Cudworth. A.G. et al, *British Med. J.* 3 : 133, 1975.
- 9 Craighead, J.E, and Mclane, M.F., *Science*, 162 : 913, 1968.
- 10 Coleman, T.J. et al, *Br. Med. J.*, 3 : 25, 1973.
- 11 Wilson, C. et al, *Br. Med. J.* 1 : 1008 1977.
- 12 Menser, M... et al, *Lancet*, 1 : 57, 14, Jan. 1978
- 13 Lendrum et al. *Br. Med. J.* 1 : 1565, 1976

第二章

胰島素 (Insulin)

第一節 胰島素的合成與分泌

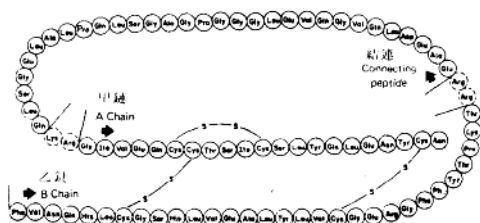
(Insulin Synthesis and Release)

胰島素 (insulin) 在胰臟 (the pancreas) 郎氏小島 (islet of Langerhans) 內之 β -細胞中合成 (synthesis), 至於其他組織如胸腺 (thymus), 肝癌 (hepatoma) 組織, 有時也能產生胰島素一節, 雖亦有所發現⁽¹⁾, 但目前尚不能成爲定論。

就生物化學立場而言, 胰島素的合成也與其他蛋白質 (proteins) 的合成方式相似, 但由於胰島素的化學結構可分爲甲、乙二鏈 (A, B-chain), 所以它在合成時, 究竟係先合成單獨一長鏈而後分成甲、乙二鏈呢? 抑甲、乙兩鏈分別合成後再由雙硫鍵 (disulfide bridge) 將甲、乙兩鏈結合而成呢?

正當此一問題仍被各方學者熱烈地爭論之際, Steiner 等 (1967)⁽²⁾ 由動物胰臟或市面購得之胰島素劑中, 浸取出一種所謂初始胰島素 (proinsulin) 來。此項初始胰島素之氨基酸組成次序, 亦經一一證明; 如圖 2: 1 即爲人之初始胰島素的氨基酸組成次序 (圖 2: 1):

圖 2 : 1 人類初始胰島素 (proinsulin) 之結構



初始胰島素為一單一的多胜鏈 (single polypeptide chain)，其氨基端 (amino terminus) 則以原先瞭解之胰島素乙鏈 (B-chain) 氨基端充之。多胜鏈之另外一端 (羧端——COOH)，則由甲鏈之同一端充之。也就是二鏈中段處，以另外 33 個氨基酸所組成之多胜鏈將胰島素甲，乙兩鏈接連，而形成一共有 84 個氨基酸 (amino acid) 所組成的初始胰島素 (見圖 2 : 1)。其分子量為 9082，約較胰島素之分子量大了 50 %。各種動物胰臟所浸取的初始胰島素，其氨基酸排列的次序雖有差別，但長短都大體相同，(圖 2 : 1)。

初始胰島素之分子量雖大於胰島素，並且在免疫學的觀察中，它亦可與抗胰島素之抗體 (insulin antibody) 間發生免疫反應，但若將它注射於動物體內，則完全沒有似胰島素的一般生物作用 (biologic activity)。在其再轉變而成具有生物作用的胰島素前，尚需某些蛋白分解酶 (proteolytic enzymes) 使其