

## 專家評論

# 為什麼糖尿病患者的胰島素會減少

黃莉萍（國泰綜合醫院分子醫學科組長）

曾教授在他的演講中有略為提到糖尿病的原因，但是並未有機會仔細解說為什麼糖尿病患者的胰島素會減少。筆者在此補充說明，原因如下：

### 一、胰島細胞的急性傷亡

胰島細胞可因為藥物及病毒直接破壞而死亡，以致血中胰島素驟減，不足以應付生理所需，而出現糖尿病。例如，日本發生的猛爆性糖尿病（fulminant diabetes）就是一種急性的第一型糖尿病，它是因為病毒感染胰島細胞所致。而在藥物方面，許多化學製劑例如鏈島菌素（streptozotocin）、四氧嘧啶（alloxan）和戊雙脒（pentamidine）皆可使胰島細胞受到破壞。戊雙脒是一種用來治療寄生蟲感染的藥物，有時會引發糖尿病；另有些病例則是在服用了含有滅鼠優（Vacor; N-3-pyridylmethyl-N'-P-nitrophenylurea）成分的藥物之後而產生糖尿病。滅鼠優通常是使用於殺鼠劑的藥物，人們可能在自殺時或發生意外的狀況下服用了含有此種成分的藥物，因而引發糖尿病。

### 二、β細胞的免疫傷害

因為絕大多數的第一型糖尿病患者血中有自體抗體會對抗β細胞的抗原，再加上以下所述之發現，所以目前認為β細胞的傷害大多數是自體免疫反應所造成的。

1. 在早期糖尿病患者身上以及動物模式中，可以發現胰島細胞含有淋巴球之炎性浸潤，亦即胰島炎（insulitis）。此浸潤多為CD8T淋巴球、不等數目的CD4T淋巴球和巨噬細胞（macrophage）所造成。CD8T淋巴球的作用是直接殺死β細胞，而CD4T淋巴球則是透過

干擾素- $\gamma$ （interferon- $\gamma$ ; IFN- $\gamma$ ）和腫瘤壞死因子（tumor necrosis factor; TNF）等細胞激素破壞β細胞。糖尿病患者之β細胞並非與正常人之β細胞不同才受到攻擊，因為若將同卵孿生者之胰島細胞移植到糖尿病患者身上，也一樣會受到自體免疫的破壞。而自體免疫性糖尿病動物的CD4T淋巴球，可把糖尿病移轉給正常動物，因此T細胞自體免疫是第一型糖尿病的重要原因。

2. 胰島炎和β細胞上的第一類主要組織相容性複合體（major histocompatibility; MHC）分子以及第二類MHC分子的表現異常有關（第二類MHC的異常表現並非糖尿病必備條件），此異常表現在某種程度上是因為活化的T細胞產生的干擾素- $\gamma$ 所造成。在老鼠模式中，誘導干擾素- $\gamma$ 產生的遺傳調控發生異常，可促使糖尿病產生。然而，MHC分子的異常表現，究竟是胰島炎的原因還是結果，目前尚未明確。不過目前認為，第二類人類白血球抗原（human leukocyte antigen; HLA）分子可能因為抗原結合處的改變，而使T細胞受體的辨識度或變更抗原展現出來，所以第二類HLA分子可影響免疫系統對胰臟β細胞自體抗原的反應度，或是β細胞的自體抗原可促使異常免疫反應的發生。

3. 第一型糖尿病患者中約70-80%體內有胰島細胞自體抗體，可對抗胰島細胞內的抗原，如胰島素（insulin）、麩氨酸脫羧酶（glutamic acid decarboxylase; GAD）、胰島細胞自體抗體512（islet cell autoantibody 512; ICA 512）、phogrin（phosphatase homologue in granules of insulinoma）和神經節糖苷

(ganglioside) 等。其中麩氨酸脫羧酶的作用是參與神經傳導物質γ-氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid; GABA) 的合成；而胰島細胞自體抗體 512 是一種酪氨酸磷酸酶；phogrin 則是一種胰島素分泌顆粒蛋白。這些抗原在β細胞於自然汰換時從細胞釋出而曝露，接著引發細胞媒介 (cell-mediated) 之免疫反應，而造成β細胞的破壞，即產生胰島炎。研究指出，GAD 反應性 T 淋巴球是涉及第一型糖尿病的發生原因，因為即使是第一型糖尿病患者之其他無症狀的家族成員，也可在血中找到此類自體抗體，因此有人利用此抗體作為預測指標<sup>1</sup>。

有研究者注意到，糖尿病的季節性趨勢和一般病毒感染的盛行率一致。的確也有證據指出，有些病毒例如克沙奇病毒 (coxsackievirus)、德國麻疹病毒 (rubellavirus)、巨細胞病毒 (cytomegalovirus)、反轉錄病毒 (retrovirus) 與第一型糖尿病的發生有關。雖然有許多病毒是親β細胞的，但直接由病毒引起的傷害卻很少會嚴重到引起糖尿病。

病毒可以經由三種模式引起免疫反應而破壞β細胞。第一種模式—「旁觀者 (bystander) 假說」：病毒引起的β細胞傷害，可曝露出自體抗原，而活化了自體反應的 T 細胞。第二種模式—「病毒似曾相識 (viral déjà vu) 假說」：早年感染的病毒若存留在胰島細胞組織中，而此人後來又受到別種病毒感染的話，會因為兩種病毒有相同的表位 (epitope) 而使得免疫系統攻擊胰島細胞。第三種模式—「分子擬態 (molecular mimicry) 假說」：如果β細胞蛋白與病毒蛋白有段相同序列的氨基酸，那麼對抗病毒蛋白所產生的免疫反應，也會對β細胞之蛋白質有所反應。例如，胰島細胞麩氨酸脫羧酶和克沙奇 B4 病毒的 P2-C 複製複合體，有 6 個氨基酸順序是一致的。對抗自身的免疫交錯反應，可因為病毒活化先前已存在的自體反應性淋巴球而產生，或因為對病毒

新抗原的免疫反應而起。甚至最近在糖尿病的胰島細胞中發現了一種內源性反轉錄病毒基因組，它可以作為超抗原。這些假設對於病毒引起免疫反應而破壞β細胞的情形提供了合理的解釋，但其中因果關係還尚待證明。

不論有無病毒的參與，患者因其特殊的基因型，容易受環境的誘發而發生自體免疫破壞β細胞，以致胰島素的產量不足。雖然破壞的過程不是很明顯，但當經過數月到數年之久，超過 90% 的β細胞死亡後，胰島素的濃度就會低到無法應付血糖控制所需，而導致第一型糖尿病。所以，用免疫抑制法來治療病童，的確是可減輕第一型糖尿病的症狀。然而，當所有的β細胞被破壞之後，發炎現象就會消失，接著胰島細胞出現萎縮。

大部分的自體免疫反應到底是由什麼原因所引起，目前尚未清楚；但有證據顯示環境因素與此有關。例如在日本、以色列和加拿大的三項研究中，發現移居外國的移民人口，其罹患第一型糖尿病的風險機率比較接近其移民處，而非其出生地，顯示環境因素與此有關，而飲食就是一項重要的環境因素。有研究指出兒童吃乳製品食物、飲用水中硝酸鹽含量高、或者維他命 D 攝取低都會增加第一型糖尿病的風險。另有研究指出四個月大以前就吃牛奶製品的嬰兒，相對於不吃的嬰兒，罹患第一型糖尿病的風險增加了 1.5 倍，這表示牛奶中有交叉反應抗原的可能。此外，太早 (<4 個月) 或太晚 (>7 個月) 才接觸麩質 (gluten) 或穀物都有可能增加胰島細胞自體抗體的產生。

### 三、β細胞功能疲乏

有第二型糖尿病風險的人 (包括病患的親屬)，可能因β細胞對生理性血糖升高的反應性過強，會發生輕度的高胰島素血症 (hyperinsulinemia)，而隨著疾病的發生，胰島素之分泌會產生些微的變化。第二型糖尿病早期的胰島素分泌情況似乎正常，而且血液中胰島素

值並未降低，但已失去正常胰島素分泌的脈動形式。然而，長期下來 $\beta$ 細胞的總量會減少，終究會進展到全面性分泌不足的狀況。因此，在第二型糖尿病病程後期，胰島素會有輕度到中度的缺乏，但是比第一型糖尿病輕微。缺乏的原因並不十分清楚，但有專家認為病人身上的體細胞（包括胰臟 $\beta$ 細胞）在遺傳上容易受到傷害，而導致細胞加速更新以及提早老化，最後造成 $\beta$ 細胞質量上的減少。此外，慢性高血糖症（chronic hyperglycemia）因持續地刺激 $\beta$ 細胞，而使 $\beta$ 細胞的能力耗盡進而失去敏感性或功能不全，此現象被稱為「葡萄糖毒性（glucose toxicity）」。如果改善高血糖的情況，應可改善胰島細胞的功能。

#### 四、胰島細胞周圍組織干擾

澱粉不溶素（amylin）有37個氨基酸，由正常的 $\beta$ 細胞所產生，和胰島素一同存在。當我們攝食後，澱粉不溶素會和胰島素一起分泌，但目前並不清楚澱粉不溶素的正常生理功能。在第二型糖尿病患者身上，澱粉不溶素大多堆積在 $\beta$ 細胞以外的囊狀隙中，緊貼著細胞膜。有可能因澱粉不溶素沉積而造成 $\beta$ 細胞對葡萄糖的反應性減低。

## 引用文獻

1. Taplin CE, Barker JM. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity* 2008;41:11-18.