

行政院國家科學委員會專題研究成果報告

生物人工血糖控制系統之設計(II)

A system design of bioartificial blood glucose control (II)

計畫編號：NSC 87-2314-B-002-317 M08

執行期限：86 年 8 月 1 日至 87 年 7 月 31 日

主持人：章良涓 臺大醫學院醫學工程研究中心

一、中文摘要

本研究利用自行設計的細胞周流系統，探討蘭氏小島之胰島素分泌與小島周遭溫度波動的關係。系統提供：穩定不振盪、週期 6 分鐘振幅 1°C、週期 12 分鐘振幅 2°C、週期 24 分鐘振幅 4 °C，共四種溫度波動模式，同步操作各裝有 100 顆大白鼠分離胰島群之四周流腔，並利用放射免疫分析記錄二腔之胰島素振盪分泌。實驗結果顯示：規律的溫度波動可帶動胰島素的振盪分泌與之同步，形成一致的週期；但胰島素振盪分泌的振幅則不受溫度波動振幅變化的影響。

Abstract

A perfusion system of isolated rat islets had been modified, especially to improve the accurate control for the temperature conditions. The system provided four mode of temperature alterations: permanent stable, 6 min period 1°C amplitude, 12 min period 2°C amplitude, 24 min period 4°C amplitude, to investigate the interaction between the temperature oscillatory waves and the pulsate insulin secretions. We found that oscillatory insulin secretions could be synchronized in periods by regulating temperature but not in amplitudes.

二、緣由與目的

本計畫利用自行設計的大白鼠分離胰島群

細胞周流系統，試製生物人工血糖控制裝置雛形，並進行一系列胰島素分泌動力分析的體外實驗。在初期研究中，我們使用開-關式電子溫控器(On-off controller)配合 1000 瓦的電熱管及循環風扇，以便保持 37°C 的恆溫，平均溫度值為 37 ± 0.55 °C，最大振幅不超過 0.85 °C。結果胰島素分泌出現「極為規則」而持續的振盪，平均週期 15 分鐘，振幅 5~10 μ U/ml。圖 1 顯示：在完全沒有任何液體交換管道的情形下，置於同一溫控箱但獨立操作的四周流腔之間出現了完全同步的胰島素振盪曲線，而這一對曲線中的每一個分泌高峰竟也與溫度的振盪高峰之出現時機一致，經過多次交叉實驗證實：四周流腔間的胰島素同步振盪，是由同時加諸於四周流腔的溫度變化所引起的。換言之，由於系統溫度的規律振盪，導致周流腔中的胰島產生「人為的」胰島素分泌振盪曲線 (Artificial periodicity)。

溫度波動可以調節胰島素振盪分泌的週期卻不影響其振幅，此一有趣的現象對於生物人工血糖控制系統的設計，可能是一個重要的契機。於是在第二年的計畫中，我們修改系統設計，精確的控制分離胰島群周遭的溫度振盪，詳盡的探討此一效應對胰島素分泌振盪週期與振幅的影響。

三、結果與討論

首先對系統的溫控部份做全面的修

改。包括更換溫控器為 PID 模式 (Proportional plus integral plus derivative)、加強全系統的絕熱(Heat insulation),並重新設計系統內之氣流循環。溫度的穩定性與操控性因而獲得大幅度的提昇,恆溫效果:最大振幅小於 0.1 °C 並於 200 分鐘內未測得任何週期性變化;操控效果:系統可連續提供:穩定不振盪、週期 6 分鐘振幅 1°C、週期 12 分鐘振幅 2°C、週期 24 分鐘振幅 4 °C 共四種溫度波動模式。在此溫控條件下重新操作二平行周流腔實驗,取樣間隔為 1 分鐘,實驗全程共 360 分鐘如圖 2, 3 所示。

實驗結果可歸納為三點:

1. 當溫度由不振盪進入振盪時,二周流腔之胰島素振盪也由不同步進入同步。
2. 當溫度振盪週期改變時,胰島素振盪之週期也跟著改變,二者週期完全一致。
3. 當溫度振盪振幅改變時,胰島素振盪之振幅則不受影響。

實驗結果證明:規律的溫度波動確實會帶動胰島素分泌的同步振盪,在週期小至 6 分鐘、振幅小至 1 °C 的情況下效果亦很明顯。奇怪的是,胰島素振盪曲線之振幅卻完全不受影響,即使溫度振幅大到 4 °C 時亦然。

胰島素會以振盪的方式分泌,實驗證據包括:活體動物、分離胰臟、分離胰島、甚至單獨的 B 細胞,對於發動胰島素振盪分泌的節律器位置(Pacemaker),猜測範圍因而縮小至單一 B 細胞內。另一系列的研究[1-3]證明:B 細胞內的某些代謝產物或離子濃度如 CO_2 、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 、ATP/ADP ratio、Lactate 等,會出現與胰島素分泌相似的振盪頻率。這些實驗數據支持:胰島細胞內具有振盪特性的糖分解作用(Oscillatory

glycolysis)就是發動胰島素振盪分泌的節律器。從本實驗中的動力行為看來,細胞內的糖分解作用之振盪節奏很可能被小幅度的溫度上升「重新啟動」了(Reset)。溫度上升加速了離子的流動速率、細胞膜電位的變化、中間產物的合成與分解,迫使胰島素生產線提早進入高產能狀態,胰島素的分泌高峰因此提早出現。如果溫度一直居高不下,高產能狀態將一直持續,直至溫度下降為止。結果就如實驗中所見:胰島素釋放動力與溫度波動二者,表現出同相位(In phase)的振盪與一致的週期。實驗全程之葡萄糖濃度是保持不變的,根據胰島細胞的「逐級徵召機制」(Dose-dependent recruitment of active B cells)[4, 5],胰島內參與胰島素分泌之 B 細胞總數也應該保持不變。故即使各細胞長時間處於高產能狀態,受制於能分泌胰島素之 B 細胞數目固定,胰島素的振盪峰值依舊無法提高。或許這就是為什麼當胰島素振盪週期受溫度波動同步化時,振幅卻不為所動的原因。

四、計畫成果自評

本研究利用可精確操控溫度的多管組合式細胞周流系統,探討分離胰島群之胰島素振盪分泌與周遭溫度的互動關係。結果證實:溫度波動可以調節胰島素振盪分泌的週期卻不影響其振幅。此一重要的結論對於植入式生物人工胰臟 [6-8](Implantable bioartificial pancreas)的設計,提供了一個全新的思考途徑,在完全不涉及葡萄糖濃度變化的情況下,可利用與外界絕熱良好的小區域微型加熱器(Micro heater)與熱電致冷元件(TE Cooler),定時加熱、冷卻植入動物體內的健康分離胰島群,進而操控胰島素的振盪分泌動力。藉此調節機制所提供的胰島素

振盪週期[9]，對於糖尿病的治療也許會有意想不到的效果。

五、參考文獻

1. Hellman B, Gylfe E, Grapengiesser E, Panten U, Schwanstecher C, Heipel C: Glucose induces temperature-dependent oscillations of cytoplasmic Ca^{2+} in single pancreatic β -cells related to their electrical activity. *Cell Calcium* 11: 413-418, 1990
2. Bergsten, P, Grapengiesser E, Gylfe E, Tengholm A, Hellman B: Synchronous oscillations of cytoplasmic Ca^{2+} and insulin release in glucose-stimulated pancreatic islets. *J Biol Chem* 269: 8749-8753, 1994
3. Chou HF, Berman N, Ipp E: Oscillations of lactate released from islets of Langerhans: evidence for oscillatory glycolysis in β -cells. *Am J Physiol* 262: E800-E805, 1992
4. Hiriart M, Ramirez-Medeles MC: Functional subpopulations of individual pancreatic β -cells in culture. *Endocrinology* 128: 3193-3198, 1991
5. Pipeleers DG: Heterogeneity in pancreatic β -cell population. *Diabetes* 41: 777-781, 1992
6. Reach G, Jaffrin MY, Desjeux JF: A U-shaped bioartificial pancreas with rapid glucose-insulin kinetics, in vitro evaluation and kinetic modelling. *Diabetes* 33: 752-761, 1984
7. Sarver JG, Fournier RL: Numerical investigation of a novel spiral wound membrane sandwich design for an implantable bioartificial pancreas. *Comput Biol Med* 20: 105-119, 1990
8. Lanza RP, Sullivan SJ, Chick WL: Islet Transplantation with Immunoisolation. *Diabetes* 41: 1503-1510, 1992
9. Matthews DR, Naylor BA, Jones RG, Ward GM, Turner RC: Pulsatile insulin has greater hypoglycemic effect than continuous delivery. *Diabetes* 32: 617-621, 1983
10. 姚南光 “大白鼠蘭氏小島激素分泌之動力分析” 臺灣大學電機工程研究所博士論文 May, 1997

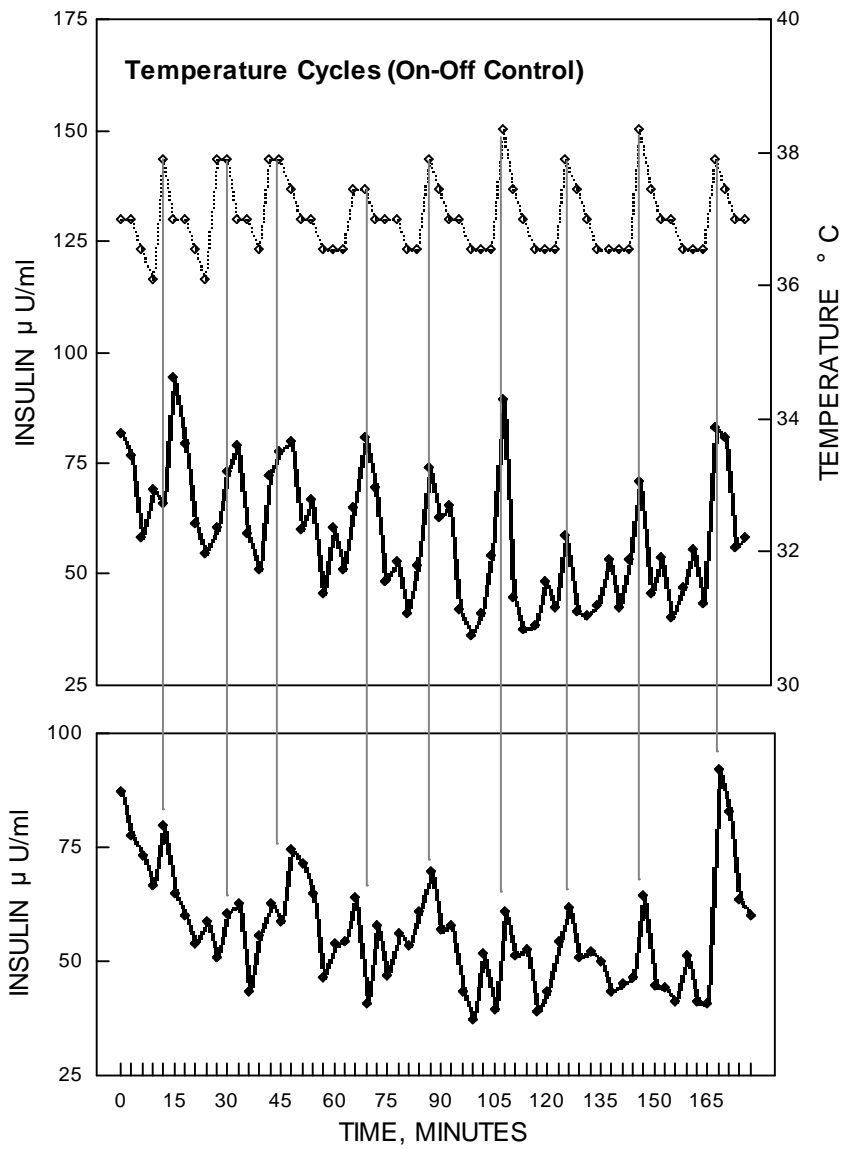


圖 1：規律的溫度波動對二平行周流腔之胰島素振盪的同步化。
 平均溫度值為 $37 \pm 0.55^{\circ}\text{C}$ ，最大振幅為 0.85°C 。上圖為溫度波動與胰島素振盪分泌
 下圖為同時操作的另一周流腔之胰島素振盪分泌

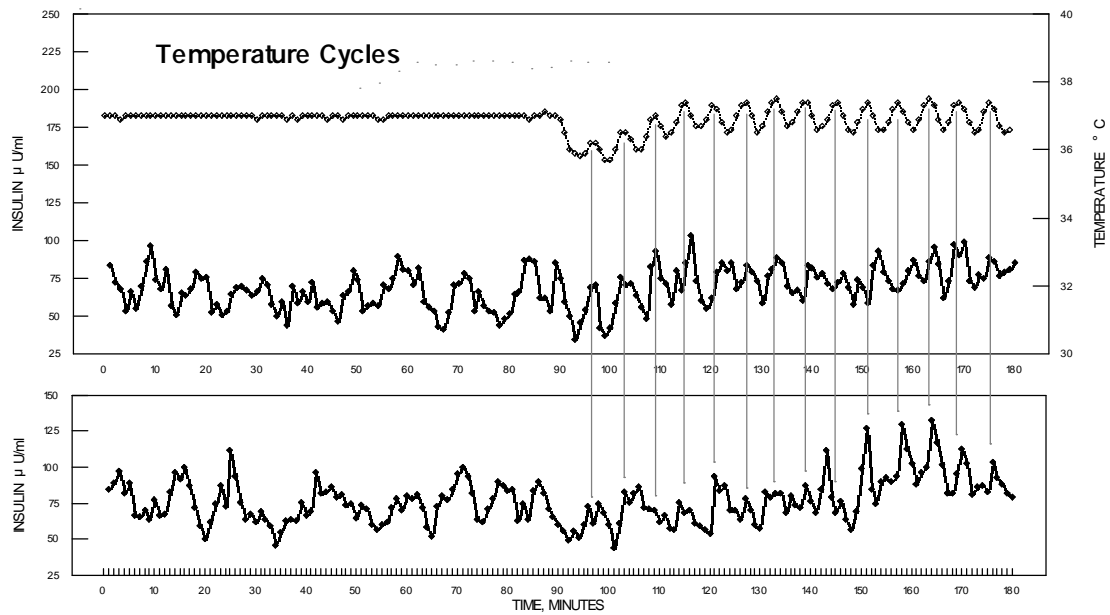


圖 2：預設溫度波動對二平行周流腔之胰島素振盪的同步化
(實驗前半段：0~180 分鐘)。溫度設定依序為：穩定不振盪、週期 6 分鐘振幅 1° C。

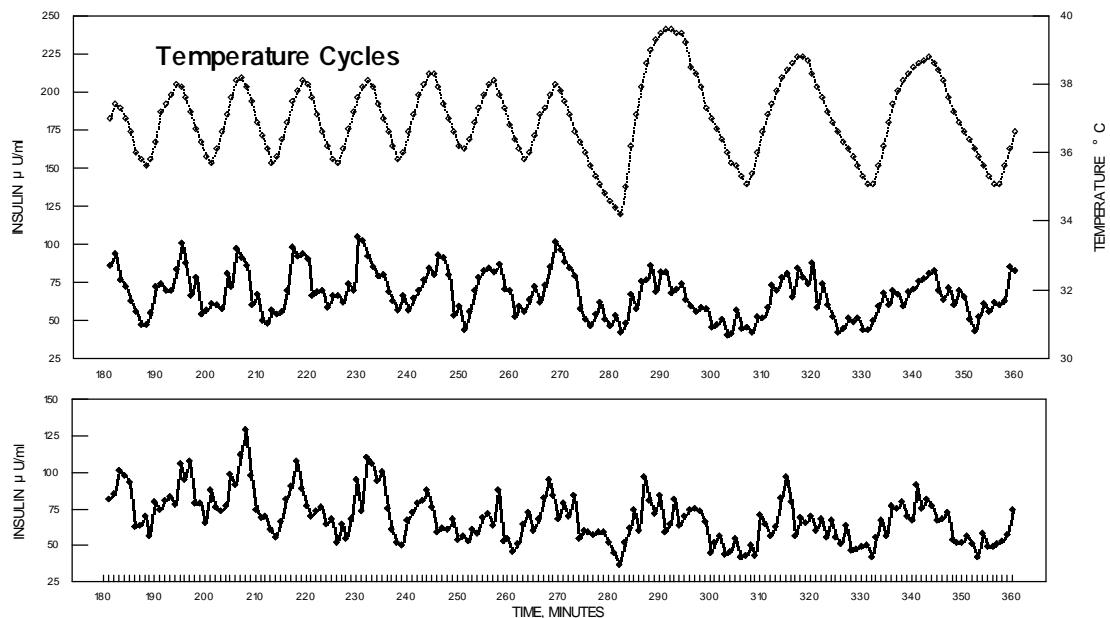


圖 3：預設溫度波動對二平行周流腔之胰島素振盪的同步化
(實驗後半段：180~360 分鐘)。溫度設定依序為：週期 12 分鐘振幅 2° C、
週期 24 分鐘振幅 4° C。