

魚類因素林 (Insulin) 提煉研究

第一報 黃鰭鮪因素林

臺灣省水產試驗所高雄分所 彭紹楠、李乾壽

一 前 言

因素林因有減低人體血糖作用，故在醫學上對治療糖尿病為不可欠之良藥，同時血糖下降即引起休克 (Shock) 現象，故亦可應用於精神分離症之治療，又因血糖減低會引起空腹感，亦可應用於肥胖療法，其他如肝臟疾患及腎臟疾患，亦可應用。

惟因素林的製造原料，在歐美等畜產資源豐富的地方，概由陸上哺乳動物的胰臟提取，至於畜產資源不足的地方，如日本等勢必由魚類及水產哺乳動物類的蘭氏島 (Island of langerhans) 或胰臟提取因素林。日本于第二次大戰期中，因畜產資源不足，更加外貨中斷故着眼于魚類因素林之提煉，並於戰爭結束後不久，即達到設廠大量生產之境地。

本省由於政府竭力提倡漁業增產，漁獲量日漸增加，站在充分利用水產資源之立場上，調查臺灣的魚類因素林資源，並探究魚類因素林之製造與改良，自仍不失為一值得研究的問題，本所有鑑及此，於本年度開始本項試驗，關於黃鰭鮪蘭氏島之調查研究，已得到初步的結果，茲將其詳情列記於後，以供同業之參考。

本調查試驗，承蘇分所長和傑，高雄醫學院杜院長聰明暨楊振忠、杜祖智兩教授之賜教，並得柯勝雄君之協助，謹此誌謝。

二 黃鰭鮪蘭氏島採取

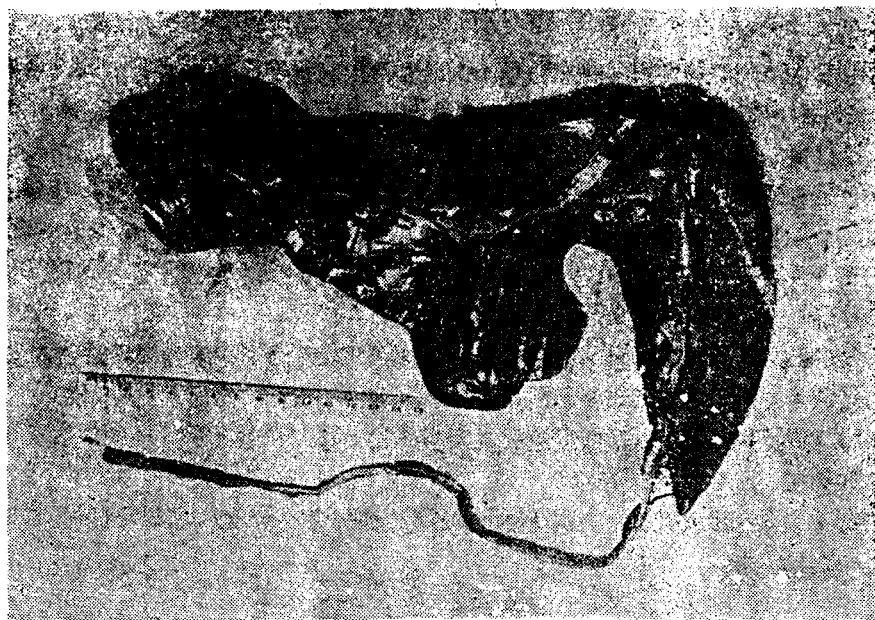
人體，家畜及其他高等脊椎動物之蘭氏島，係散於胰臟組織中，非用顯微鏡殆不易察見。但如鮪、鯷、鰵等硬骨魚類，多與胰臟分離而獨立存在，故可用肉眼察見，常由一個大型的主島及數個小型的副島構成之。惟副島所含因素林之量，遠較主島微少，故在企業上無甚利用價值。蘭氏島之位置常因魚類而異，例如黃鰭鮪主島在半嵌于肝臟裡側先端，並部份附着于膽囊管頸部近邊（如第二圖由夾子張開白色橢圓形者）其形狀為橢圓形，或成圓形，有結締組織之薄膜包被，呈紅白色乃至白色，大小視魚體而異。

黃鰭鮪在高雄方面整年有許多漁獲，因此筆者等首以此魚為試驗因素林原料對象，自開始以來，經常往高雄魚市場調查及採取黃鰭鮪蘭氏島結果發現以高雄港為根據地的鮪延繩釣漁船之漁獲物，均經過 10 天以上日數，故其內臟鮮度不佳，而蘭氏島頗難鑑別，諒係因受含于蘭氏島中之酵素（主為蛋白酵素）或由其他器官中溶出之消化酵素等分解作用，以致消失之故，據文獻之記載，漁獲後僅經 10 數小時，蘭氏島便有自然消失之虞。

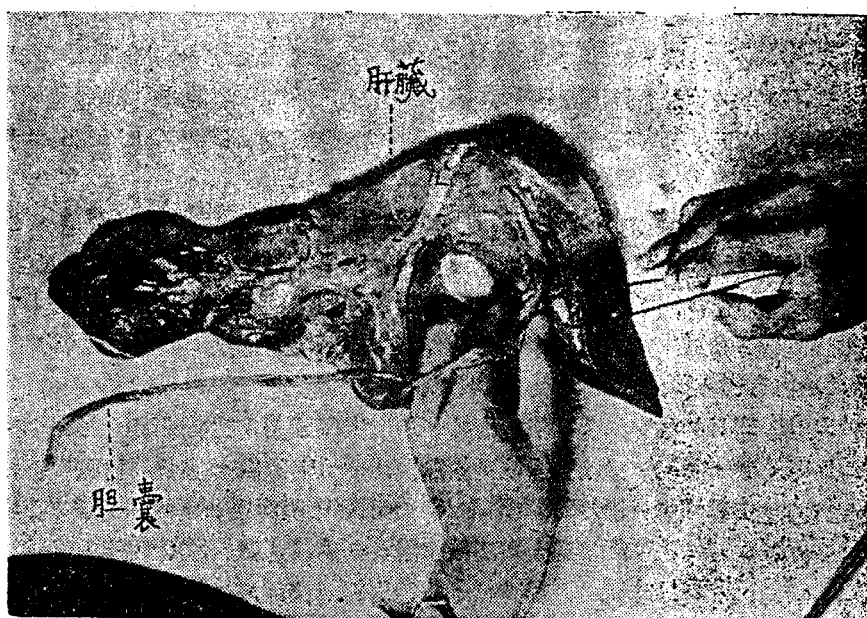
然於去(46)年 9 月 23 日，颱風來襲本省近海時，所有出航漁船均提前歸港，故漁獲之一部鮪魚鮮度極佳，而蘭氏島亦頗顯明易取，依此，採取黃鰭鮪蘭氏島 10 數個。至於本所海慶號鮪延繩釣試驗船，雖有冷卻機併用冰藏設備，自班達海區操業 45 天歸港，所漁獲黃鰭鮪在高雄魚市場卸魚時，其蘭氏島採取可能率僅及 5 %。又中國漁業公司凍結設備具全的鮪延繩釣漁船漁亞、漁歐兩隻漁獲物，雖均已凍結載歸，但其內臟均已採出，且經凍結，故鑑別採取蘭氏島仍甚困難，據此結果，欲採取蘭氏島應在船上，或在沿海尤近根據地點，由所漁獲直後的新鮮漁獲物，立即採取始可達到目的。

惟在東港自小琉球近海漁獲的黃鰭鮪，漁獲後經過時間約 12~24 小時其鮮度極佳，而蘭氏島則

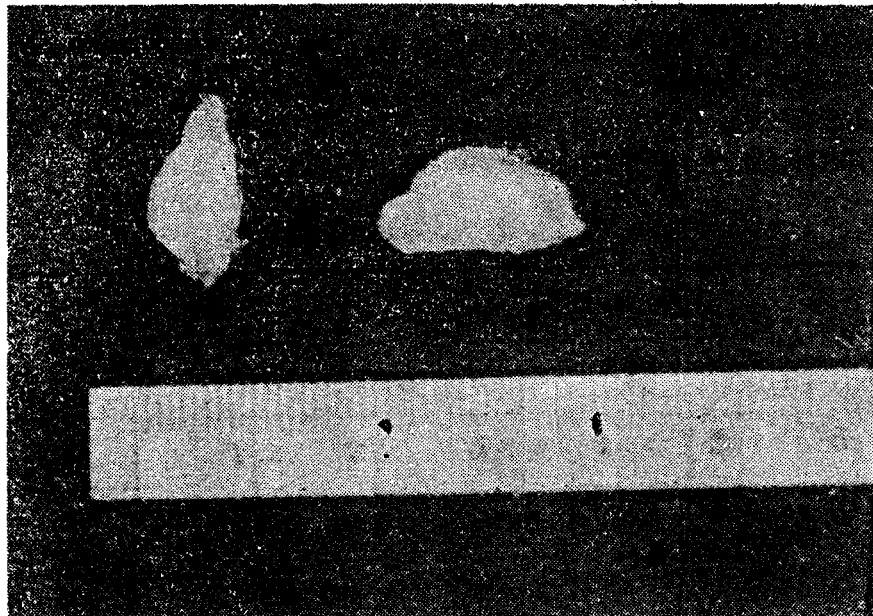
顯明易取，其可能採取率竟達 90% 以上。蘭氏島採取方法，係將黃鰭鮪膽囊與肝臟整個取出，用左手將膽囊握住，次將膽囊與肝臟拉開，即可發見蘭氏島，而以右手持剪刀切取之。此時蘭氏島以外的組織儘量除去，勿使混入。至於蘭氏島處理固定方法，則依抽出方法而異。因魚類蘭氏島一般係以苦味酸抽出，故將已採收之蘭氏島洗除血液後，浸漬於飽和苦味酸中，並貯藏于冷暗所，以供提煉之用。苦味酸液之用量至少須有蘭氏島容積量之三倍以上。然此次在魚市場採取蘭氏島，所感覺者如魚體眼球呈紅色或呈白濁者，其蘭氏島幾乎消失，或者僅剩薄膜而已，此可為原料選擇時之簡易鑑別法。現將去（46）年10月29日至11月1日期間，在東港魚市場所採取之黃鰭鮪蘭氏島（主島）大小，列於第一表：



第一圖 黃鰭鮪內臟(肝臟)



第二圖 黃鰭鮪蘭氏島之採取法



第三圖 黃鰭鮪蘭氏島

第一表 黃鰭鮪蘭氏島大小

		長 徑 mm	短 徑 mm	重 量 mg
最	大	15	8	200
最	小	6	4	30
平	均	9.8	5.6	105

三 因素林提煉

因素林抽出法一般係採用 Dudley 氏的苦味酸法，故此次抽出仍採用本法，即將浸漬於苦味酸中之蘭氏島自容器中取出，並以濾紙或吸引過濾法將附着的苦味酸液儘量除去之，次置入乳鉢內，與精洗之海砂充分磨碎，然後注入 75% 丙酮少量攪拌浸出，抽出液以離心機分取之。如此反復數次浸出後，取少量最後的抽出液移入試驗管加入 4 倍容量無水丙酮，以玻璃棒滴下少量 (1~2 滴) HCl 時，如無呈混濁再加等容量乙醚，如仍無呈混濁反應時，可認為因素林已完全抽出，將是項抽出液併集一起，置于 35°C 水浴上，迅速地以減壓蒸發丙酮後，再以離心機分取沉澱析出物 (黃褐色，粘液狀)，將沉澱析出物以少量鹽酸酒精混液 (酒精 75 分，IN-HCl 25 分) 溶解，再施行遠心分離除去不溶物後，將上液注入 10 倍容量之無水丙酮中，置于冷藏庫 (2°~0°C) 一晝夜，則因素林之鹽酸鹽自行析出，集取沉澱物，再用無水丙酮洗滌，至鹽素反應消失為止，次以無水酒精及無水乙醚洗滌後，置放于真空乾燥器中，乾燥後則成淡黃色粉末。

四 因素林定性確認試驗

將所得抽出物粉末，以顯微鏡觀察結果，除少許呈六角斜方六面體、立方形、楔形之結晶外，其他均為無晶形物，查因素林的化學性狀，係一種近似蛋白質，其分子中含有約 3.3 % 硫黃，雖亦可用

化學的方法定量，但不甚準確，故現今多以生物學方法鑑定之。

其方法係將所得抽出物，注射於家兔皮下而觀察其血糖下降作用。本次所得結果如第二表：即市販標準因素林及黃鰭鮪蘭氏島抽出物，經注射家兔後均發生血糖減低作用（各發生痙攣休克症狀）。然後立即以 50 % 葡萄糖 5c.c. 注射于家兔耳朵靜脈後，頓時恢復。據此定性試驗結果，已可確認此種黃鰭鮪蘭氏島所提煉之抽出物，係屬因素林物質無誤。

第二表 黃鰭鮪蘭氏島抽出物定性試驗

家兔	注 射 液	注 射 量	注射後至 發症時間	症 狀	備 考
A	市販標準 Insulin 注射液 Fiselin (1c.c.中40I.u.)	0.25cc. (10I.u.)	2小時5分	痙攣休克入昏迷症狀	發症時注射50%葡萄糖液 5c.c. 後立即恢復
B	〃	〃	2 小時	同 上	同 上
C	黃鰭鮪蘭氏島抽出物 4mg 溶于 N/100-Hcl 6c.c.	2c.c.	1小時15分	痙攣暴跳入昏迷症狀	同 上
D	〃	〃	2 小時	同 上	同 上
E	〃	〃	2 小時	痙攣休克入昏迷症狀	同 上
F	〃	〃	1小時35分	同 上	同 上
G	N/100-Hcl 溶液	〃	—	無 異 常	—

五 因素林之效力檢定

(一)檢 定 法

由於定性確認的黃鰭鮪因素林，究竟含有多少效力單位，尚係切要之課題。效力檢定通常以家兔之血糖減少率，作為衡量尺度，此種方法有 Marks 法與 Toronto 法兩種。因 Marks 法較簡單正確，故採用此法。

①試驗用動物

用體重 1.8kg~2.2kg 的健康家兔 12 頭，並於試驗前 1 星期在實驗室以適當的一定食物飼養，經 18 小時絕食後分為二群，一群為標準液用，另一群為被檢液用。家兔在試驗前 18 小時，除水以外，其他食物概不給與，又在試驗開始至最後採血完了時間，斷絕一切食物及飲水，並應注意避免家兔惹起無謂的興奮，俾使防止血糖上昇。

②注射液調整

1. 標 準 液

因無因素林粉末標準品，故採用市販因素林 (Fiselin 1c.c. 中 40 I.u. 日本鳥居藥品株式會社製) 為標準，取 0.25c.c. 以 N/100-Hcl (PH3.0) 稀釋至 10c.c. (此液 1c.c. 等于 1 I.U.)。

2. 被 檢 液

取前記所抽出黃鰭鮪因素林粉末 1.4mg、1mg、0.8mg 各分別以 N/100-Hcl (PH3.0) 溶解至 10c.c.。

3. 檢定操作

將經絕食之家兔 12 隻中任意取出 3 隻，注射標準液因素林 1 I.U. (1c.c.) 其餘 9 隻注射大致

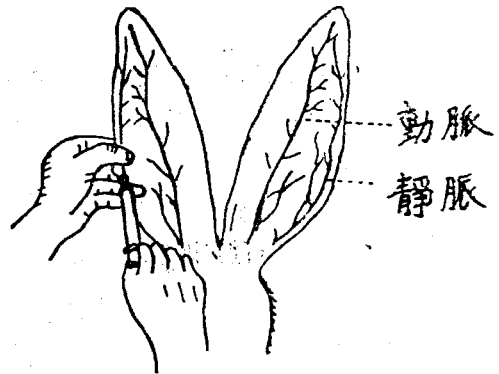
與標準液近似單位之被檢液。隔 7 天，將原注射標準液之家兔改為注射被檢液，至于原先注射被檢液者則改注射標準液（注射位置各在家兔背面背推皮下）。分別比較二群之血糖減少率之和，（在注射前與注射後之第 1.5~3~5 小時，採血並測定血糖）。此試驗如兩者之差在 5% 以上時，則以此結果為基礎，變更用量再行試驗，必需反覆試驗數次，至其差達 5% 以內為止。

(二) 血糖定量法

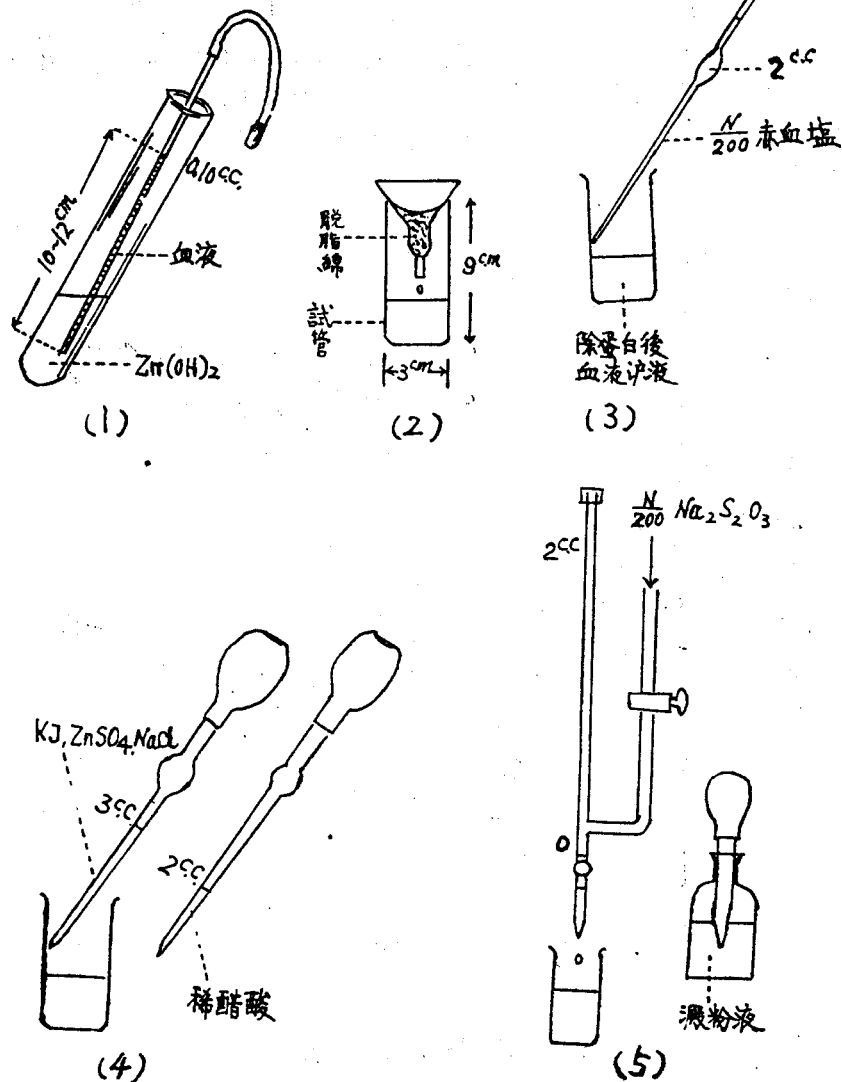
血糖定量法甚多，惟 Hagedorn-Jensen 法目下廣被一般採用，故乃採用此法。

① 採血法

經 18 小時絕食之家兔，以固定器固定之，將耳朵用約 20w 電泡加暖，使血管怒張，次以 70% 酒精綿消毒後，



第四圖 耳朵靜脈採血法



第五圖 血糖定量用器具及操作程序

用1c.c. 注射器向靜脈血流逆行刺針(如第四圖)，抽取血液約0.4c.c. 移于試管，再以微量吸管迅速取0.1c.c. 血液實施血糖定量。

② 血糖定量

血糖定量係屬精細之化學操作，在調整試藥、清淨器具及操作等，應特別注意，否則容易發生誤差(參考文獻(8), (9), (10), (11))。其所需藥品器具及操作序程如第五圖。

(三) 結 果

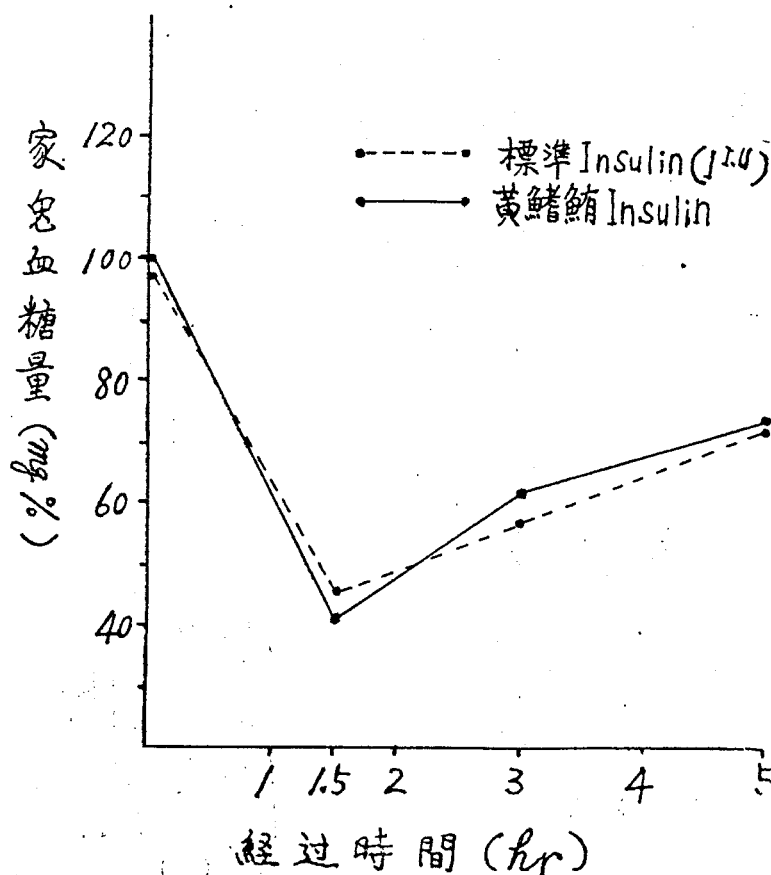
經反覆再三實施測定試驗結果，由黃鰭鮪所提煉之因素林與標準因素林之血糖下降及減少情形，均在容許誤差以內(請參照第六圖及第三表)。

第三表 血 糖 減 少 率

注 射 量	血 糖 減 少 率 (%)				備 考
	1.5小時	3 小時	5 小時	計	
標準因素林 1c.c.(1 I.u)	52.8	40.7	25.2	118.7	$\frac{123.0-118.7}{118.7} \times 100 = 3.6\%$
黃鰭鮪因素林 1c.c.(0.08mg)	58.8	38.6	25.6	123.0	

依上表論之，黃鰭鮪因素林與標準品因素林之血糖減少率相差 3.6%，因係在 5% 以內，故當可認為兩方製品之效力相同，即該黃鰭鮪因素林 1mg 相當于 12.5 I.u。

至於兩因素林製品的血糖下降作用，經觀察結果如第六圖，自注射後漸次減少血糖量，至 1.5 小時最小，然後漸次又增加。



第六圖 黃鰭鮪 Insulin 血糖下降力

六 考 察

據試驗結果，黃鰭鮪因素林其所呈強力的血糖下降作用，對於醫療品方面，似可合於應用。在經濟的立場觀之，雖抽出率較差，但其純度效力單位相當高，亦值得注意。其抽出率及效力單位可綜合如第四表：

第四表 黃鰭鮪因素林抽出率及各相當單位量

蘭氏島使用量	抽 出 率	因素林效力單位 (Iu/mg)	蘭氏島 1g 效力單位 (Iu/g)	黃鰭鮪尾效力單位 (Iu/尾)
4.55 g	0.83 %	12.5 Iu	103.5 Iu	11.0 Iu

據 45 年度漁業統計，黃鰭鮪 1 年漁獲量，東港約為 5,000 尾，高雄約為 55,000 尾，計 60,000 尾，其中可能採取蘭氏島者假定為 $\frac{1}{2}$ 之時，應得蘭氏島 30,000 個，而換算因素林單位時則相當 33 萬單位之譜。依此黃鰭鮪因素林的資源顯然值得注意。

——參考文獻——

- (1) 魚類胰島素製造法 中國水產月刊第27期(1955)
- (2) 魚類インシュリンに関する研究 日本水產學會誌第15卷第8號(1949)
- (3) 海獸インシュリンに関する研究 日本水產學會誌第14卷第6號(1949)
- (4) ビタミンとホルモン 小野豐樹著(1950)
- (5) ホルモン 化學實驗學，天然物取扱法 II (1941)
- (6) インシュリン 有機藥品製造化學(下卷) 龜谷哲治郎著(1956)
- (7) インシュリン注射液 日本藥局方註解第791頁(1951)
- (8) 生化學實驗法(定量篇) 藤井暢三著(1956)
- (9) 標準生化學實驗 文光堂發行(1953)
- (10) 臨床醫化學(實驗篇) 吉川春壽著(1955)
- (11) 臨床検査の實驗 醫學書院發行(1955)
- (12) 糖尿病 診斷と治療社發行(1957)