

靈芝對糖尿病患者降血糖之輔助治療

王貞文 陳昇明 許惠恒¹

中興大學生命科學系
台中榮民總醫院 內科部¹ 新陳代謝內分泌科

摘 要

糖尿病已躍居國人十大死因之前五名，且大多數(95%)糖尿病患者屬於第2型糖尿病。依英國前瞻性糖尿病研究(UKPDS)之報告，隨著糖尿病罹患時間漸長，藥物治療效果也漸差。顯然現有降血糖藥物無法有效控制所有糖尿病患者之血糖。使用中草藥作為輔助治療是二十一世紀新趨勢；過去動物研究指出靈芝有降低血糖之作用。本研究主要目的在探討靈芝對第2型糖尿病患者輔助治療前後血糖之變化。本研究採用雙盲隨機，安慰劑對照之臨床藥物試驗法，共46位受試者參與本研究，隨機分成兩組，分別接受靈芝膠囊3000 mg或安慰劑，經輔助治療12週後，靈芝組及安慰劑組空腹血糖、糖化血色素(HbA_{1c})並無統計差異。以二維的變異數分析統計結果顯示，經4小時之飲食耐量試驗後二組間的葡萄糖濃度變化有明顯的差異(p<0.01)，即靈芝對餐後血糖較空腹血糖有明顯之改善。飲食耐量試驗反應面積，靈芝組及安慰劑組分別為-0.2 ± 0.3 mg/dl.h及45 ± 42.1 mg/dl.h (p<0.05) 達顯著差異。若依血糖控制情形分組，靈芝對原血糖控制較差(空腹血糖≥180 mg/dl或HbA_{1c}≥8%)的受試者，於治療後空腹血糖及HbA_{1c}明顯下降達到統計學上之顯著差異(p<0.01)。本研究結果顯示靈芝輔助治療能協助第2型糖尿病患者降低餐後血糖，對控制較差者，靈芝輔助治療可能有部分角色可協助降低空腹血糖與HbA_{1c}。

關鍵詞：第2型糖尿病 (Type 2 diabetes)
靈芝 (*Ganoderma lucidum*)
糖化血色素 (HbA_{1c})
空腹血糖 (Fasting blood glucose)
餐後血糖 (Postprandial blood glucose)

引言

糖尿病是世界各國衛生單位皆重視的慢性病之一，隨著物質文明的發達，醫藥的進步，加

上平均壽命延長，老年人口逐年上昇，使糖尿病的發生率及盛行率快速增加，預估至2010年，全球糖尿病人口將增加2.5倍至2億4千萬人；而其中有90%是第2型糖尿病¹，台灣地區的糖

尿病發生率也逐年增加中²。

糖尿病控制與併發症臨床試驗³(The Diabetes Control and Complications Trial)及英國前瞻性糖尿病研究⁴(United Kingdom Prospective Diabetes Study)皆指出嚴格的血糖控制雖可預防或延緩糖尿病合併症之發生，但並不是所有糖尿病患者皆可以將其血糖控制在正常或接近正常範圍內。UKPDS 研究中指出嚴格控制組其糖化血色素亦逐年增加，發現經6年口服降糖劑治療後失效之發生率亦達44%，顯示目前之口服降糖劑並無法長期有效控制血糖⁴，因此近年來使用其他降血糖方法之糖尿病人愈來愈多⁵。動物實驗上發現有許多自然藥材具有降血糖作用，例如：靈芝、人蔘、地黃、蕃石榴皮及葉等⁶；其中靈芝降血糖作用之研究多集中於有效成分的萃取、分離或動物實驗^{7,9}，但是對於靈芝是否可以降低糖尿病患者之血糖，卻少有標準隨機對照之臨床試驗。有鑑於此，我們以雙盲、隨機、安慰劑對照組之實驗，評估靈芝應用在第2型糖尿病患者之臨床輔助治療效果。

材料及方法

試驗對象：

我們收集50位門診規則就診之第2型糖尿病患者為研究母群體(表一)，經飲食控制及運動指導8週後，空腹血糖值仍然維持在150-250 mg/dl，實驗前經檢測沒有肝、腎及腸胃道功能異常等問題，完成簽署同意書之自願參與者，並通過人體試驗委員會之審查。

實驗方法採隨機、雙盲、安慰劑對照組試驗，合乎收案條件的病患隨機被分配到治療組及安慰劑組。治療組給予靈芝(來源請見下述)，對照組給予相同外觀之安慰劑，每日口服3次，每次服用2顆(每顆含靈芝或安慰劑500 mg)共12週。兩組病患原有之口服降血糖藥物皆維持不變。進入研究之50位受試者中，有4名因發生耳鳴(1例)、胃部不適(1例)、或無法合作(2例)而於服藥4週後退出研究，其餘46位均順利完成為期12週之研究。

這46位受試者服用靈芝組共23人(12男11

表一：靈芝組與安慰劑組兩組病患基本資料

	靈芝組	安慰劑組	p-value
人數	23	23	-
性別(男/女)	12/11	12/11	-
糖尿病罹患時間 (years)	6.5 ± 0.8	8.5 ± 1.2	0.221
年齡 (years)	58.6 ± 2.3	61.8 ± 2.4	0.386
體重 (kgs)	65.5 ± 2.7	65.9 ± 2.6	0.783
身體質量指標 (kg/m ²)	26.5 ± 1.0	25.3 ± 0.7	0.911
FPG (mg/dl)	180.1 ± 6.5	184.7 ± 3.2	0.415
2h PC (mg/dl)	282.9 ± 8.5	264.6 ± 4.7	0.125
HbA _{1c} (%)	8.2 ± 1.3	8.5 ± 1.4	0.401
收縮壓 (mmHg)	127.3 ± 2.9	131.1 ± 3.6	0.466
舒張壓 (mmHg)	74.2 ± 2.0	75.6 ± 1.9	0.461
口服降血糖藥			
Sulfonylurea	13	14	0.988
Metformin	2	3	0.836
Sulfonylurea + Metformin	8	6	0.838

數值的表示方式：平均值 ± 標準差

二組差異性以Student's t-test 或卡方做比較

FPG：空腹血漿中葡萄糖

2h PC：2小時餐後血糖

HbA_{1c}：糖化血色素

女)，以及安慰劑組23人(12男11女)，他們的性別分佈、年齡、罹患糖尿病時間、體重、身體質量指標(body mass index)、空腹血糖、2小時餐後血糖、糖化血色素、收縮壓、舒張壓及用藥的種類兩組之間無差異(表一)。

靈芝來源：

靈芝取自國人順天堂藥廠之產品。此靈芝子實體原料係來自南投縣埔里鎮，經檢送食品工業發展研究所進行菌種鑑定，該菌種與松杉靈芝(*Ganoderma tsugae*) 有較高的類緣性，其 triterpenoids nucleosid 及 polysaccharide 之 fingerprint 與赤芝(*Ganoderma lucidum*) 相似。其原料經煎煮、濃縮、噴霧乾燥成粉末後，經定性、定量，檢驗合格製成膠囊。安慰劑亦取自順天堂藥廠，內含澱粉，外型相同。

血液測定、分析：

以EDTA採血管收集病人血液，每管約10 cc血液，經2000 xg 離心15分，取上層血漿，分裝於小塑膠管，凍於-70 °C 冰箱。測量空腹的血漿葡萄糖、HbA_{1c}。血漿葡萄糖以 enzymatic methods 測定¹⁰。

飲食耐量試驗(Meal Tolerance Test)：

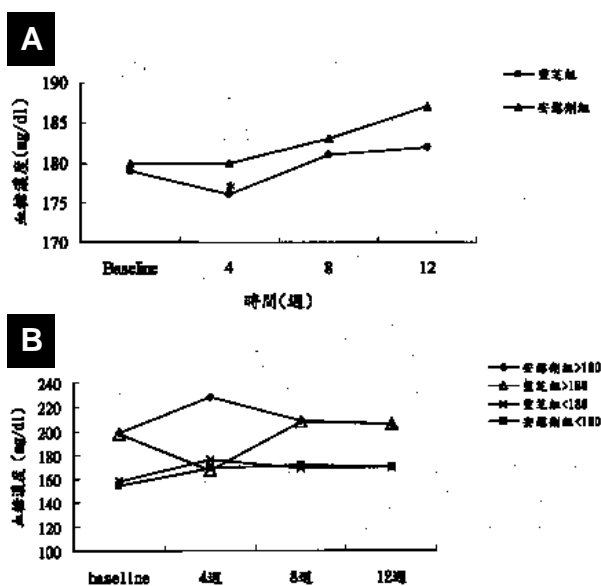
受試者皆給予營養指導，有2天以上之維持體重飲食(30Kcal/kg/day)。飲食耐量試驗當天早上空腹抽血作如上之基礎檢查，提供之早餐(占整天總熱量的1/5，其組成爲碳水化合物55%、脂肪30%與蛋白質15%)；於吃早餐之前與之後1、2、3、4小時各抽血一次測血糖，並計算飲食後血糖面積之反應。

統計分析：

實驗數據以SPSS 8.0統計軟體進行資料建檔與分析，個案個人特性以敘述統計，次數分佈、百分比描述；靈芝組與安慰劑組個人特性的同質性檢定以卡方檢定、t-test；兩組服用靈芝前後血液各項濃度之比較以paired Student t-test 進行分析。

結果

兩組病患分別接受靈芝及安慰劑的輔助治療方式後，空腹血糖於不同時間之變化圖，靈芝組於第4週血糖略下降爾後的8、12週逐漸昇



圖一：A 靈芝組與安慰劑組空腹血糖值之時間點
B 靈芝組與安慰劑組空腹血糖值之時間點(依空腹血糖高低分兩組 ≥ 180 mg/dl 及 < 180 mg/dl)

表二：靈芝組與安慰劑組治療前後 FPG、HbA_{1c}、Glucose Area、2h PC 之改變量

	靈芝組			安慰劑組		
	Before	After	Δ_1	Before	After	Δ_2
FPG (mg/dl)	180.1 ± 6.5	180.9 ± 8.1	0.80 ± .2	184.73 ± 5.2	187.9 ± 49	3.2 ± 3.1
HbA _{1c} (%)	8.2 ± 1.3	7.9 ± 0.6	-0.3 ± 0.1	8.5 ± 1.4	8.5 ± 1.7	0.1 ± 0.2
Glucose Area (mg/dl.h)	897.3 ± 37.7	897.1 ± 38.2*	-0.2 ± 0.3*	901.1 ± 34.4	946.5 ± 56.3##	45.0 ± 42.1
2h PC (mg/dl)	282.9 ± 8.5	292.7 ± 14.0	9.8 ± 8.1	264.8 ± 4.7	280.5 ± 11.0	16.1 ± 7.8

數值表示：平均值 ± 標準差

靈芝組與安慰劑組比較：* $p < 0.05$ ；治療前與治療後比較：## $p < 0.05$

FPG：空腹血漿中葡萄糖

2h PC：2小時餐後血糖

HbA_{1c}：糖化血色素

高，但皆無統計上之意義；安慰劑組於4、8、12週空腹血糖皆無明顯變化（圖一A）。若依空腹血糖控制情形分成較好及不佳二組（空腹血糖 ≥ 180 mg/dl及 < 180 mg/dl）比較靈芝組與安慰劑組兩組不同時間之變化圖，空腹血糖 ≥ 180 mg/dl之受試者，於接受靈芝輔助治療4週後血糖明顯下降，而安慰劑組於不同時間點之空腹血糖皆無明顯變化（圖一B）。

將兩組空腹血糖、糖化血色素、四小時之飲食耐量試驗血糖反應面積及餐後二小時血糖治療前後之改變量進行統計分析，發現空腹血糖及糖化血色素均無差異，而四小時之飲食耐量試驗之血糖反應面積在靈芝組及安慰劑組之改變量分別是（ -0.2 ± 0.3 , 45 ± 42.1 mg/dl.h， $p < 0.05$ ）達顯著差異（表二）。

若將服用靈芝組及安慰劑組依血糖控制情形分成較好及不佳二組（空腹血糖 ≥ 180 mg/dl及 < 180 mg/dl，餐後2小時血糖 ≥ 250 mg/dl及 < 250 mg/dl，飲食耐量試驗之血糖反應面積 ≥ 900 mg/dl.h及飲食耐量試驗之血糖反應面積 < 900 mg/dl.h，HbA_{1c} $\geq 8\%$ 及 $< 8\%$ ）來進行比較（表三）。FPG ≥ 180 mg/dl的受試者中，比較靈芝組與安慰劑組兩組FPG改變量（ -3.3 ± 8.4 , $7.7 \pm$

8.3 mg/dl， $p < 0.05$ ）達顯著差異，而FPG < 180 mg/dl的受試者，比較兩組之改變量則無差異性。至於餐後2小時血糖於治療前後改變量之比較，靈芝組PC ≥ 250 mg/dl或 < 250 mg/dl之受試者，均無差異。飲食耐量試驗之血糖反應面積 ≥ 900 mg/dl.h的受試者中，比較靈芝組與安慰劑組的飲食耐量試驗之血糖反應面積之改變量，靈芝組下降 146.2 ± 42.1 mg/dl.h，安慰劑組上升 70.0 ± 16.4 mg/dl.h， $p < 0.01$ 亦達顯著差異；飲食耐量試驗之血糖反應面積 < 900 mg/dl.h的受試者中，同時比較靈芝組與安慰劑組的飲食耐量試驗之血糖反應面積改變量並無差異。HbA_{1c} $\geq 8\%$ 之受試者中，比較靈芝組與安慰劑組HbA_{1c}之改變量分別為 -0.6 ± 0.3 及 $0.4 \pm 0.3\%$ ， $p < 0.01$ 亦達顯著差異，而 $< 8\%$ 之受試者中，靈芝組與安慰劑組HbA_{1c}之改變量則無顯著差異（表三）。

圖二為靈芝組依血糖控制情形分成2組（HbA_{1c} $\geq 8\%$ 及 $< 8\%$ ）經飲食耐量試驗後葡萄糖濃度之變化圖。葡萄糖濃度在試驗後第1個小時兩組皆上升，分別為 265.4 ± 51.7 mg/dl， 271.9 ± 42.4 mg/dl，於第2、3、4小時後則逐漸下降。以一維的變異數分析統計結果顯示，二

表三：靈芝組依FPG、2h PC、Glucose Area、HbA_{1c}分成高低兩組治療前後改變量（ Δ 值）

	人數	靈芝組	安慰劑組
FPG (mg/dl)			
≥ 180	12	$-3.3 \pm 8.4^*$	7.7 ± 8.3
< 180	11	14.1 ± 9.0	14.7 ± 9.5
2h PC (mg/dl)			
≥ 250	12	9.8 ± 8.1	16.1 ± 7.8
< 250	11	31.4 ± 8.6	30.0 ± 8.1
Glucose Area (mg/dl.h)			
≥ 900	12	$-146.2 \pm 42.1^{***}$	70.0 ± 16.4
< 900	11	90.2 ± 26.1	90.0 ± 26.0
HbA_{1c} (%)			
$\geq 8\%$	12	$-0.6 \pm 0.3^{***}$	0.4 ± 0.3
$< 8\%$	11	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.4

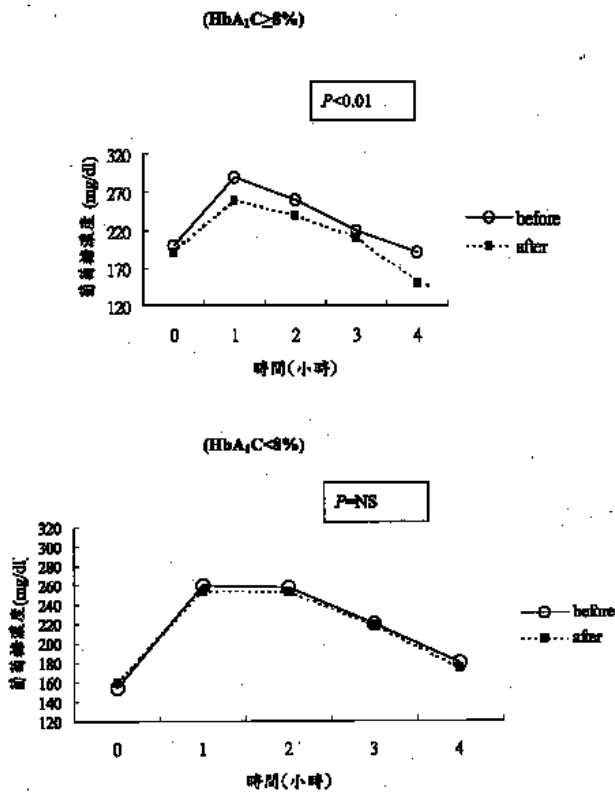
數值表示：平均值 \pm 標準差

兩組差異性以Student's t-test比較： $*p < 0.05$ ， $**p < 0.01$

FPG：空腹血漿中葡萄糖

2h PC：2小時餐後血糖

HbA_{1c}：糖化血色素



圖二：靈芝組之飲食耐量試驗（依 HbA_{1c} 高低分兩組 ≥ 8% 及 < 8%）

組的葡萄糖濃度變化經飲食耐量試驗後均產生明顯的變化 ($p < 0.01$)，但若以各個獨立的時間點（基礎值、1小時、2小時、3小時、4小時）分別來看，則兩組間並無顯著差異。此外，安慰劑組中 HbA_{1c}、空腹血糖、餐後兩小時血糖、葡萄糖反應面積並不受高低分組之影響。

討論

本研究顯示靈芝具有部分降血糖效果，我們實驗的目的比較兩組（靈芝與安慰劑）在治療前與治療 12 週後之空腹血糖、4 小時飲食耐量試驗、糖化血色素等血糖控制指標。實驗第 4 週時靈芝組空腹血糖下降，之後又上昇。在治療結束時的第 12 週後發現兩組空腹血糖、糖化血色素並無顯著差異。在 4 小時飲食耐量試驗反應面積中靈芝治療組明顯下降，亦即靈芝組對於餐後血糖較飯前血糖則有明顯之改善。此為較新的發現，過去陸續有幾篇基礎醫學之研究及動物試驗，大多顯示靈芝能有效降低空腹血糖¹¹⁻¹⁴。至於飯後血糖方面，在動物試驗中發現大鼠在口服

葡萄糖溶液後 10 分鐘，靈芝組之血糖上昇較低，且上昇較緩慢，對照組則急速上昇¹⁵。

本研究發現靈芝對餐後血糖有輔助療效，事實上餐後血糖對糖尿病患者控制的重要性不亞於餐前血糖；Monnier 等人的研究發現在輕度到中度的糖尿病，餐後血糖對 HbA_{1c} 的貢獻多於餐前血糖¹⁶。此外，隨著糖尿病逐漸惡化，餐後血糖也逐漸增加¹⁷。根據一項國際大型糖尿病研究計畫“DECODE”的結果顯示，餐後血糖與心血管合併症的關係比餐前血糖更重要，餐後高血糖是造成第 2 型糖尿病患者死亡率的重要原因之一¹⁸。主要因為飯後高血糖引起一系列血中發炎指標及氧化壓力增加，對心臟血管疾病發生傷害¹⁹。德國的研究也確認飯後血糖值、三酸甘油酯、血壓是影響發生心肌梗塞的重要因子；而飯前的血糖值反而影響不大²⁰。因此糖尿病患者對飯後血糖之監控是不容忽視的，此部分也許靈芝之補助治療，可以提供部分協助。

我們將靈芝組及安慰劑組依血糖控制情形分成較好及不佳二組，實驗結果發現靈芝作用在血糖控制較差的受試者中，亦即空腹血糖值 ≥ 180 mg/dl 的受試者，於治療 4 週後血糖明顯下降，但第 8 週、12 週又逐漸上昇。靈芝的作用無法持續 12 週，可能之原因不清楚，也許與靈芝之效用產生耐性無法持續較久的時間或者是靈芝之種類、劑型等皆會影響其降血糖之效果，值得深入探討。另外，糖化血色素 ≥ 8% 以及飲食耐量試驗血糖反應面積 ≥ 900 mg/dl.h 的受試者，亦有較顯著的進步幅度，相對的空腹血糖平均值在 180 mg/dl 以下時 (HbA_{1c} < 8%)，受試者血糖已控制在穩定範圍時，血糖再進步的幅度就顯得有限。一方面可能是血糖高的受試者願意配合或某些靈芝未清楚之療效，特別對血糖控制不佳者有效果；但也有可能是個案數太少造成 Type I error。

結論

靈芝之輔助療法對糖尿病患者血糖控制，尤其是餐後血糖有改善作用，此作用在原來控制不佳者更明顯。靈芝輔助治療最終目的除了希望達到良好的血糖及糖化血色素控制以外，希望進而減少糖尿病慢性併發症的發生。

參考文獻

1. Jervell J. Type II Diabetes (NIDDM) can be prevented. *IDF Bulletin* 1997; 42: 1-3.
2. Tseng CH, Tseng CP, Chong CK, et al. Increasing incidence of diagnosed type 2 diabetes in Taiwan: analysis of data from a national cohort. *Diabetologia* 2006 ; 49: 1755-60.
3. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Dellbanco TL. Unconventional medicine in the United States. *N Engl J Med* 1993; 328: 246-52.
4. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years .UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet Med* 1998 ; 15: 297-303.
5. Garrow D, Egede LE. National patterns and correlates of complementary and alternative medicine use in adults with diabetes. *J Altern Complement Med* 2006; 12: 895-902.
6. Bell RA, Suerken CK, Grzywacz JG, Lang W, Quandt SA, Arcury TA. Complementary and alternative medicine use among adults with diabetes in the United States. *Altern Ther Health Med* 2006; 12: 16-22.
7. Min BS, Gao JJ, Nakamura N, and Hattori M. Triperpenes from the spores of *Ganoderma lucidum* and their cytotoxicity against Meth-A and LLC tumor cells. *Chem Pharm Bull* 2000; 48: 1026-33.
8. Shiao MS. Natural products of the medical fungus *Ganoderma lucidum*: occurrence, biological activities, and pharmacological functions. *Chemical Record* 2003; 3: 172-80.
9. Zhabg HN, He JH, Yuan L, Lin ZB. In vitro and in vivo protective effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on alloxan-induced pancreatic islets damage *Life Sci* 2003; 73: 2307-19.
10. Kadish AH, Litle RC, Sternberg JC. A new and rapid method for the determination of glucose by measurement of rate of oxygen consumption. *Clin Chem* 1968; 14: 116-31.
11. Hikino H, Ishiyama M, Suzuki Y, and Konno C. Mechanisms of hypoglycemic activity of ganoderan B: glycan of *Ganoderma lucidum* fruit bodies. *Planta Med* 1989; 55: 423-8.
12. Hikino H, Konno C, Mirin Y, Hayashi T. Isolation and hypoglycemic activity of Ganoderans A and B, Glycans of *Ganoderma lucidum* fruit bodies I. *Planta Med* 1985; 51: 339-40.
13. Kino K, Mizumoto K, Sone T, et al. An immunomodulating protein, Ling Zhi-8 (LZ-8) prevents insulinitis in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 1990; 33: 713-8.
14. Zhang HN, Lin ZB. Hypoglycemic effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 25: 191-5.
15. Kimura Y, Okuda H, Arichi S. Effects of the extracts of *Ganoderma lucidum* on blood glucose level in rats. *Planta Med* 1988; 54: 290-4.
16. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003; 26: 881-5.
17. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 263-9.
18. Anonymous. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes epidemiology : collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999; 354: 617-21.
19. Ceriello A, Davidson J, Hanefeld M, et al. International Prandial Glucose Regulation Study Group. Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular complications of diabetes: an update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: 453-6.
20. Hanefeld M, Temelkova KT. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabetic Medicine* 1997; 14: S6-11.

***Ganoderma lucidum* on Metabolic Control in Type 2 Diabetes Subjects — A Double Blinded Placebo Control Study**

Chen-Wen Wang, Johannes Scheng-Ming Tschen , and Wayne Huey-Herng Sheu¹

*Divisions of Endocrinology and Metabolism, Taichung Veterans General Hospital;
Department of Life Sciences, National Chung Hsing University*

Diabetes mellitus has become one of leading causes of death worldwide. Owing to progressive deterioration of current available hypoglycemic agents, *Ganoderma lucidum* , one of the most widely used herbs, was reported to lower blood glucose level in animal studies. We therefore undertook a clinical study to investigate the effect of *Ganoderma lucidum* on blood glucose control in subjects with type 2 diabetes mellitus. We conducted a double-blind, placebo-controlled trial in which 46 patients completed the trial. Subjects were randomized to take dry extract of *Ganoderma lucidum* 3000 mg or placebo in addition to regular oral hypoglycemic agents for a period of 12 weeks. As a group, no differences were found in values of fasting glucose, HbA1c before versus after treatment both in placebo and *Ganoderma lucidum* groups. However, plasma glucose under the curve during meal tolerance test reduced more significantly in those of taking *Ganoderma lucidum* than those taking placebo ($p < 0.01$, 2-way ANOVA). In those subjects with poor glycemic control (fasting glucose ≥ 180 mg/dl, A1c $\geq 8.0\%$), treatment by *Ganoderma lucidum* revealed a greater reduction in values of fasting glucose ($p < 0.05$) and glucose area under curve ($p < 0.01$). Results of this study suggest that *Ganoderma lucidum* might play some role in providing postprandial glucose lowering as supplementary therapy in treating subjects with type 2 diabetes mellitus. (J Intern Med Taiwan 2008; 19: 54- 60)