



銀齡健康科研 3

長者去體檢，或許比年輕人更關注有無高血糖、高血脂和高血壓（俗稱「三高」）。事實上，其中作為高血糖的典型疾病——糖尿病，一旦確診便需終身服藥，無法根治。

香港大學化學系講座教授孫紅哲接受《大公報》專訪時表示，微量元素鉻在一些地區已被認為是控制血液裏葡萄糖

含量的補充劑，而他的團隊通過合成一種能夠在活細胞內識別鉻結合蛋白的螢光探針，成功監測到鉻結合蛋白質的分布情況。該項研究成果亦在全球首次證明鉻有助治療糖尿病，解開70多年來科學家未能破解的謎團，有助開發治療糖尿病藥物。

大公報記者 余風

港大破解科學界70年謎團

# 糖尿病人新希望 鉻可助降血糖

「鉻與螢光探針的研究花了八年，（研究）學生畢業了走了，然後下一批學生接着來，然後畢業又走了，下面接着來，一直一直八年持續去做，它的意義是我們第一次把鉻整個作用及機制找到了。」孫紅哲說起這段研究的打拚史，臉上露出激動興奮的笑容。

談到漫長的研究過程，孫紅哲表示團隊根據之前的研究工作，成功合成一種能夠在活細胞內識別鉻結合蛋白的螢光探針。該探針由螢光基團香豆素（AC）、金屬螯合基團氨基三乙酸（NTA）和光敏感交聯基團疊氮基三部分組成。當探針進入細胞後與鉻結合，鉻再與蛋白質中的特異氨基酸結合，使得探針穩定地結合在金屬蛋白質上，「用這個鎖定的辦法，進入細胞結合後，用一些可見光照一分鐘，鉻結合的蛋白質就被鎖定，鉻也被鎖定。」孫紅哲進一步解釋在紫外光照射下，疊氮基會與金屬結合位點鄰近的氨基酸形成共價鍵，而該探針能夠幫助研究人員更了解鉻結合蛋白質在活細胞中的位置和功能。

## 新螢光探針揭示運作機制

孫紅哲指出，研究團隊及後使用有關探針在活細胞中監測鉻結合蛋白質的分布，結果發現這些蛋白質主要集中在細胞的線粒體上。及後通過進一步實驗，團隊更確認人體細胞中第一個鉻蛋白組，並發現鉻結合在三磷酸腺苷合成酶（ATP synthase）活性中心後，會取代酶底物的鎂離子，從而降低三磷酸腺苷合成酶的酶活性並啟動下游通道，減緩高血糖對線粒體的損傷，從而改善葡萄糖代謝。

「中文有個諺語叫『眼見為實』，我們能看得見，才認為那是真實的。」孫紅哲表示相關作用模式在二型糖尿病的小鼠中得到了驗證，而相關動物實驗並非只做一隻，「因為個體差異很大，一般是六隻做一組，然後這六隻都有共同的現象，才認為是合理。」孫紅哲又提到相關有效的效果並非完全相同，每樣本或有一點變化，但都屬正常水平，並會就每個樣本的差異有系統地統計。

此外，孫紅哲同時提到這項研

究還解決了鉻如何在分子水平上改善應激性高血糖的問題，而有關探針也可廣泛用於其他金屬離子結合蛋白質的監測。由於確認了多個鉻結合蛋白質，相關研究也為以後深入研究鉻在其他疾病，例如抗神經退化性疾和衰老中的藥理作用提供新視野。

## 有望研製低成本安全藥物

孫紅哲表示，在研究時意外發現，目前臨床上治療糖尿病的藥物二甲雙胍的作用與鉻非常類似，代表這兩種治療方法雖不一樣，卻都是通過下游啟動三磷酸腺苷合成酶的酶活性通路來達到改善葡萄糖代謝的目的。孫紅哲相信，相關研究不僅對下游新的研發提供非常好的程序及基礎，而且定能研發出用量、經濟成本更低及更安全的藥物。

「這很有意義，因為不僅我們知道鉻跟控制人體內糖的水平，就是血液裏糖的水平有關之外，對於衰老的過程會有非常大的提示。」相關研究成果，早前於國際著名學術期刊《自然·通訊》（Nature Communications）上發表。孫紅哲希望特區政府及私人機構能多支持相關的研發，雖然現時仍屬細胞性的科研階段，但希望未來可找出新的治療糖尿病藥物，令人類活得更長壽、更健康。

## 每日攝取鉻的劑量

- 成年人（19-50歲）：35微克
- 長者（51歲以上）：30微克
- 小孩（1-8歲）：11-15微克
- 女士（14-50歲）：24-25微克
- 女士（51歲以上）：20微克
- 孕婦：30微克

資料來源：  
港大化學系  
講座教授孫紅哲



鉻結合蛋白的細胞。  
大公報記者林少權攝



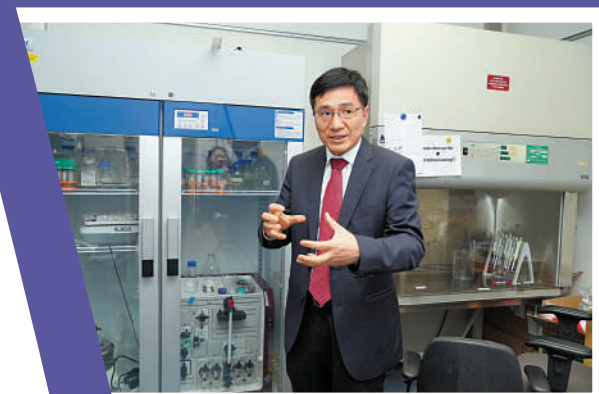
孫紅哲跟研究團隊花了八年時間，終於解開有關鉻的謎團，有助研發新藥醫治糖尿病。  
大公報記者林少權攝

## 糖尿病年輕化 嚴控血糖免器官受損

### 提早治療

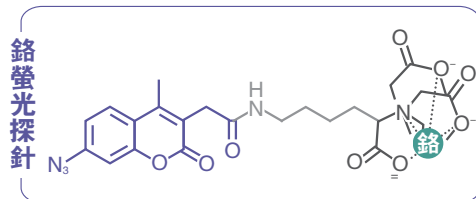
糖尿病一般無明顯徵狀，惟隨着病情發展，會出現各種徵狀或併發症，例如口渴、尿量增多、食量增加、體重減輕、身體疲倦、傷口難以癒合和出現感染，如病情不受控制時更會出現嚴重脫水和昏迷等情況。孫紅哲補充，糖尿病如控制不好，可引起各種併發症，如腎臟、眼睛及心臟等其他器官出現疾病，「例如眼睛會逐漸失去視力，或者視力變得越來越差，這就是糖尿病最常見的併發症。」他指糖尿病患者應着重控制血糖，體內器官受到損害的可能性就會相對降低。

孫紅哲表示，隨着人口老化，糖尿病患者的數量會增加，此為所有社會的共同現象，「長者的確比50歲、60歲更容易患上糖尿病，但現在有些30、40歲也都得了糖尿病，當然有一些是家族遺傳的原因。」孫紅哲指出，雖然目前已經有藥物可控制血糖，但可能病人需要多一種選擇，因有些病人服用一種藥物長時間後，相關藥物效用降低，有些需要換藥，甚至嚴重的時候需接受注射胰島素治療。

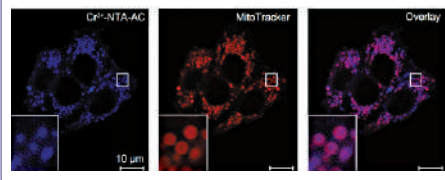


孫紅哲指藥物研發需強強聯手才能成功，希望今次關於鉻的研究能伸延至校內醫學院。大公報記者林少權攝

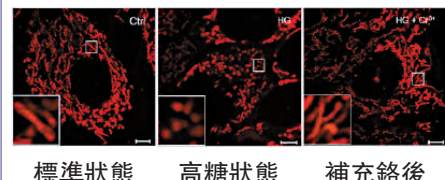
## 螢光探針挖掘活細胞中的鉻蛋白質組



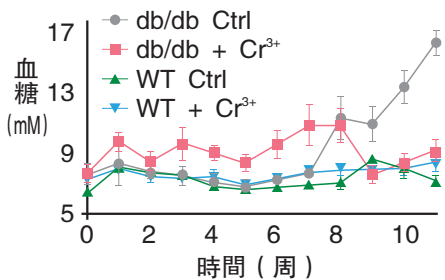
### 螢光探針藍色信號定位在線粒體上



### 不同血糖濃度下的線粒體形態



### 顯著提高了二型糖尿病小鼠的葡萄糖代謝能力



相片轉載自《自然·通訊》2023年

## 全港一成人患糖尿病



### 話你知

糖尿病屬一種慢性代謝疾病。孫紅哲表示，香港目前罹患糖尿病的人約有70萬人，即佔人口的10%，當中35歲以下的人士中，有2%患有糖尿病；65歲以上的人士則超過20%患有糖尿病。孫紅哲又稱以

現時全球5億的糖尿病患者數目，中國有1.4億名病患，佔各地人口大概約在9%至11%，而本港在10%可算屬中游。但孫紅哲同時指出，該病每年全球造成近兩百萬人死亡，且超過95%的糖尿病患者患有二型糖尿病（T2DM），嚴重危害人類的健康。

## 鉻生化作用機制 一直被喻為「聖杯」



### 突破難題

「生命的起源，就是早期各種各樣的礦物質經過高溫高壓演生出來！其中包括鉻（chromium）。」孫紅哲表示，三價鉻是一種營養補充劑，常被用於治療糖尿病、減肥和促進肌肉發育等方面。孫紅哲續說，目前鉻是美國市場上第二暢銷的礦物質補充劑，僅次於鈣。儘管鉻在病理生理學中非常重要，但它是元素周期表中最不容易理解的過渡金屬元素之一，而科學家們70多年一直無法確定鉻在生物體內的蛋白質標靶和作用機制。

長久以來，鉻的生物化學被喻為一個「聖杯」（學者們力求解答的深奧問題）。孫紅哲指出除了血漿中的蛋白質外，在細胞或組織中尚未找到能與鉻直接結合的蛋白質。即使使用各種分離和檢測方法，也很難檢測到鉻結合蛋白質的信號，可能因為它容易與其結合的蛋白質解離，目前亦無方法適合於追蹤活細胞中鉻結合蛋白。而對於與蛋白質結合較弱或瞬態的金屬，利用小分子螢光技術標記金屬蛋白質有助於理解它們在活細胞中的分布和功能調節。

孫紅哲又提到，天然的食物中，如芝士和蛋白質類中便含有鉻，惟其他食品含量較低，而需服用相關的礦物質補充劑，「例如奶粉也去補充一些鉻，就是因為我們平常這個量可能不一定夠，也是想增強人們的防禦能力。」

## 跨學科研究 做到1+1大於2



### 展望未來

對於相關研究會否達至治癒糖尿病？孫紅哲表示現時仍在細胞的研發階段，終極目標希望能研發出根治糖尿病藥物，當然仍需看進展如何。孫紅哲續稱，透過相關研究，看到大學內通力合作，可令科研獲得更大成果。

「藥物研發是最典型的一個強強聯手才能達到的結果，一個跨學科的研究。」孫紅哲進一步解釋，港大化學團隊揭營養補充劑鉻在人體內位置和功能，是降血糖的相關研究，若能伸延至校內醫學院作中下游的研究，例如作藥物研發，通過化學和醫學的合作才能研發出更好的藥物，「單靠醫學，醫生擅長看病，只會給現有的藥物，不會研發新的藥；同樣化學家能合成新的分子，但這些分子要進一步下去去測試，沒有醫學院的同事合作，是做不到。」

孫紅哲又提到本港傳統上過分依賴金融，欠缺藥物治療及生物科技公司等，而現時特區政府正努力建立本土生物科技及生物醫藥公司。孫紅哲指出相關規劃十分正確，只有這樣，本港日後不僅能夠治療疾病，更為社會提供更多機會。他又指因本港生活成本很高，故更需要該些高附加值經濟的行業，相關產業利潤更高，希望特區政府能更致力發展該類高新產業，才能支撐社會的高效化。