

淺談

氫分子

預防疾病之原理及應用實證

劉燦榮 教授 編著



淺談氫分子預防疾病之 原理及應用實證



氫氣醫學



劉燦榮 教授

學歷：美國加州大學柏克萊校本部博士

經歷：美國舊金山州立大學臨床科學系終身職正教授

私立長庚大學生物醫學暨檢驗學系創系主任兼教授

私立台北醫學大學癌症中心轉譯實驗室顧問教授

美國國家臨床生化學院院士

美國自由基生物醫學學會院士



Current SFRBM Fellows

Please note self-nominations are not permitted but nominations can be submitted by any SFRBM member. Nominations should be sent to info@sfrbm.org no later than August 1 each year and should include a short statement as to the fellow candidate's significant contribution to field and society as well as their CV. SFRBM will induct no more than three (3) new fellows per year.

Current SFRBM Fellows

Julie Andersen, Ph.D., F-SFRBM
 Ohara Augusto, Ph.D., F-SFRBM
 Joseph Beckman, Ph.D., F-SFRBM
 Ralf Brandes, MD, F-SFRBM
 Tammy Bray, Ph.D., F-SFRBM
 Garry Buettner, Ph.D., F-SFRBM
 Allan Butterfield, Ph.D., F-SFRBM
 Enrique Cadenas, Ph.D., F-SFRBM
 Victor Darley-Usmar, Ph.D., F-SFRBM
 Kelvin J.A. Davies, Ph.D., F-SFRBM
 Phyllis Dennery, MD, F-SFRBM
 Frederick Domann, Ph.D., F-SFRBM
 Aron Fisher, Ph.D., F-SFRBM
 Robert Floyd, Ph.D., F-SFRBM
 Henry Forman, Ph.D., F-SFRBM
 Bruce Freeman, Ph.D., F-SFRBM
 Balz Frei, Ph.D., F-SFRBM
 Irwin Fridovich, Ph.D., F-SFRBM
 Albert Girotti, Ph.D., F-SFRBM
 Barry Halliwell, DSc, F-SFRBM
 Kenneth Hensley, Ph.D., F-SFRBM

Neil Hogg, Ph.D., F-SFRBM
 Harry Ischiropoulos, Ph.D., F-SFRBM
 Balaraman Kalyanaraman, Ph.D., F-SFRBM
 Terrance Kavanagh, Ph.D., F-SFRBM
 Willem Koppenol, Ph.D., F-SFRBM
 David Lambeth, MD, Ph.D., F-SFRBM
 Jack Lancaster, Ph.D., F-SFRBM
 Bill Lands, Ph.D., F-SFRBM
 Rodney Levine, MD, Ph.D., F-SFRBM
Tsan-Zon Liu, Ph.D. FACB, F-SFRBM
 Lawrence Marnett, Ph.D., F-SFRBM
 Ronald Mason, Ph.D., F-SFRBM
 Joe McCord, Ph.D., F-SFRBM
 Lester Packer, Ph.D., F-SFRBM
 William Pryor, Ph.D., F-SFRBM
 Rafael Radi, MD, Ph.D., F-SFRBM
 L. Jackson Roberts, MD, F-SFRBM
 Daret St. Clair, Ph.D., F-SFRBM
 A.L. Tappel, Ph.D., F-SFRBM
 Maret Traber, Ph.D., F-SFRBM
 Christine Winterbourn, Ph.D., F-SFRBM
 Gisela Witz, Ph.D., F-SFRBM



國際自由基生物醫學學會簡介

國際自由基生物醫學學會 (The Society for Free Radical Biology and Medicine; SFRBM; 現已改名為The Society for Redox Biology and Medicine)。其成立的緣由乃是因為1969年Fridovich及McCord首度發現人類或動物的血球裡有一個重要的酵素稱之為超氧陰離子歧化酶 (Superoxide dismutase; SOD)，証實人類體內確實有自由基存在。也就是這個創新的發現，促成了人類對自由基研究的熱潮，也奠定了自由基是百病之源的實證。有鑒於此，自由基研究的有志之士在1987年成立了SFRBM學會，從事於自由基的研究及教育工作，迄今整整30年的歷史。

目前SFRBM是一個國際性的組織，稱之為SFRR International (International Society for Free Radical Research)。目前它的旗下有六個國際性的分會，包括：(1)SFRR-Europe (歐洲分會)；(2) SFRR-Asia (亞洲分會)；(3)SFRR-Australasia (澳洲分會)；(4) SFRR-ASEA (Asia) (東南亞分會)；(5)SFRR-Africa (非洲分會) 及 (6)SFRBM (美國本土分會)。為了表揚傑出貢獻的會員 (研究、服務及教育三合一)，每年在年會時頒發院士證書 (SFRBM Fellows; F-SFRBM) 給一到三位獲獎者 (每年以不超過三名為限)。在SFRBM成立至今，僅有43位會員獲此殊榮，例如：Fridovich及McCord是發現SOD的學者，Barry Halliwell是自由基的先知學者，Kelvin J.A. Davies是自由基生物醫學雜誌的主編，Lester Packer是前國際自由基學會的理事長等等。劉燦榮教授在2013年被選入院士，是目前43位院士中，唯一來自亞洲獲此殊榮的學者 (包括日本，韓國，香港，中國大陸，馬來西亞，泰國等地)，誠屬不易。

自序

我從事學術研究已近半世紀，我常期許自己的一項重要的使命就是推廣大眾對自由基的認知，俾能突顯預防醫學的重要性，進而灌輸預防重於治療的概念，為全民之健康把關。有鑒於此，編印這本淺顯易懂的讀本一介紹僅有短短十年歷史的新興醫學領域，稱之為氫氣醫學 (Hydrogen Medicine)，其目的在使各位讀者能夠好好利用氫分子來預防各種慢性退化病(Chronic degenerative diseases) 的發生，包括癌症、糖尿病、心血管疾病以及阿茲海默症 (或稱老人痴呆症)。而這些疾病在現今老齡化 (Ageing society) 的社會中，更能突顯它們的重要性，因為能夠預防這些疾病的發生，將無形中可替國家節省大量的社會成本及開銷，而國家可好好利用這些醫療所節省的成本，作為其他建設所需的經費。換言之，這個預防重於治療的概念，可使年長者健康老化 (Healthy ageing) 生活過得幸福美滿。吾人為達成上述的目標，就應該懂得如何避免自由基的傷害，不僅在預防慢性退化病之觀點來看極為重要，同時，就延緩人體老化，也是迫切需要的一項重要訣竅。總之，防範自由基對生命與生活的傷害，是你我的責任與義務，而氫分子可能是所有的預防策略中之佼佼者。



“Ask not what National Insurance Policy can do for you, but,ask how you can utilize molecular hydrogen to safeguard your health.”

願共勉之。

匆促成書，難免疏失，倘請社會賢達，不吝指正，則不勝感激之至。特別感謝何俊德博士之編輯及校正，以及氫分子預防疾病之應用實證資料之彙集。

劉燦榮 謹誌 2017年7月

推薦序

預防重於治療之福音

詹世弘（元智大學前校長）

醫療技術的進步，延長人類的壽命，加上少子化的影響，世界已開發或開發中國家，都逐漸邁入高齡化社會時代，慢性退化(老化、高血壓、糖尿病、老人痴呆症、巴金森氏等症)患者隨之增加，造成個人及國家醫療的重大支出。為了減少醫療負擔及促進健康老化，以「預防勝於治療」之「預防醫學」概念已蔚為風潮。本書化概念為行動，具體的介紹近十年發展的重大新興預防醫學——「氫氣醫學」。

摯友劉教授乃是數十年前，一起在加州大學(柏克萊)求學時即已認識的典範學者。在加大時，他便已投入跨領域研究。畢業後，被美國及台灣各大學延攬為教授及創系主任，畢生從事學術研究，在國際期刊，發表權威論文不計其數。尤其是在研究自由基領域，成就非凡，被美國自由基學會選為亞洲迄今唯一的院士。因為自由基乃是百病之源，而氫分子是最佳解除自由基毒害之抗氧化物，劉教授這本書將解開氫分子在預防疾病之奧祕。

此書以淺顯易懂且活潑的文字敘述，引人入勝。第一篇介紹氫分子如何預防諸多疾病之原理，而第二篇例以佐證，即氫分子已用在動物及人體之臨床實証。他首先回顧氫醫學崛起的有趣故事，例如在德國及法國的洞穴泉水，可以用來治療多種疾病的傳奇與傳說。這些泉水紛紛被譽為聖水、神奇水或長壽水。後來該泉水被証實是因含有氫分子的水。2007年，日本太田成男教授發表一篇突破性論文，發現氫分子會選擇性的清除體內，有害又最毒的自由基，却不影響體內有益的自由基。它掘發氫分子可治病的機制，開啟研究新興氫醫學的熱潮。

接著本書介紹人體內自由基的兩種來源：(1)人體內自己在生理運作之自然產物。(2)接觸體外環境的不幸產物。抽菸、二手菸、輻射、紫外線、電磁波、污染的水與空氣、重金屬、農藥、食品添加劑及藥物等不勝枚舉，均會在體內產生自由基。一般而言，自由基是活性特強的分子(或原子)，帶有不成對的電子，會搶奪跟它接觸的其他分子之電子來配對。被搶奪的分子也變成自由基，又去搶其他分子的電子，猶如核子的連鎖反應，分子一一被破壞或突變。人體器官有數兆細胞



，細胞內的自由基是造成細胞及器官老化甚至衰亡的元兇。當吸入氫氣或飲入富有氫分子的氫水，由於氫是最小分子，很容易滲入各器官的細胞，除掉毒性的自由基，防止細胞之凋謝，達到預防疾病之功效。劉教授在本書內有更詳細及清楚的說明，均依據科學的研究報告，細述預防疾病之原理，並整理出氫分子已應用于數十種慢性及非慢性疾病之實証成效。

我個人從事氫能研究數十載，在元智大學也創立了教育部所認定的燃料電池頂尖研究中心，致力于研究以氫及氧，經燃料電池直接發電及產生唯一無害的水。我們也從事逆向反應的研發，以電及水產生氧及最純的氫分子。約兩年前，我尋找多年失去聯繫的劉教授突然現身在我主持的一個會議中，告知我們產氫之技術，已在國內被應用于氫氣醫學上的可吸取氫氣及飲氫水兩用的製氫機上。欣聞佳音，我即開始飲用該機製造之氫水，目的是希望能預防可怕的老人痴呆症。後來無意中發現右手因打高爾夫球等戶外活動，長期曝曬太陽，長出諸多粗糙的黑斑，竟已縮小、退色而消失。更驚訝的是困擾我多年因冬季皮膚乾燥而出現的紅疹，亦不治而癒。此疹症狀，奇癢無比，嚴重到皮膚科醫師開了重藥“類固醇”。今冬已過，紅疹不但未來攪局，且膚色光澤潤滑，令人振奮不已。個人的推測，是氫分子(H_2)進入皮膚內的細胞，中和最毒的自由基($OH\cdot$)，產生唯一的產物—水($H_2+2OH\cdot=2H_2O$)，達到預防細胞老化及維護皮膚細胞水分的雙重效果。

劉教授在國內外屢受邀請，主講無數的氫分子，在預防疾病之機制與理論。我個人多次私下請益氫氣醫學及聆聽他的演講，並敦促他早日將演講的投影片，編集成書，以造福社會大眾。今收到稿本，一睹為快，僅花數小時即吸收到他畢生研究之精華，將終身受益不盡。個人也以自身體驗，誠心推薦這本預防疾病的福音給眾生，希望達到劉教授自我使命的崇高目標：人人得以健康生活、健康老化；國家社會之醫療費用得以遞減，全球最佳的健保得以永續。



目 錄

壹：氫分子預防疾病之原理篇

(一) 氫、氧及水的神奇三角關係	2
(1) 淺談水的功能及其重要性.....	2
(2) 人類如何從水中獲取氫分子呢？	6
(3) 淺談氫、氧被人類重視程度的興衰史.....	8
(二) 「氫氣醫學」(Hydrogen Medicine) 的崛起是有脈絡可 尋的：以2007 年為分水嶺說明真相	10
(1) 氫氣醫學的前身：四個非傳統的觀察及實驗個案激 發研究的火花及熱潮	10
(2) 日本太田成男研究群之大發現(西元2007 年)	12
(三) 何謂自由基？	13
(1) 自由基的定義及特性	13
(2) 如何判斷自由基對於氧化傷害能力的強弱：標準還 原係數	17
(3) 自由基是如何產生的？	22
(i) 人體生理運作	22
(a) 粒線體(mitochondrion)製造能量之副產物	22
(b) 白血球防禦外來病菌之策略	39



(c) 紅血球自行產生	30
(ii) 外界環境影響	32
(a) 抽菸及喝酒.....	32
(b) 輻射、紫外線及電磁波	32
(c) 環境汙染：空氣、水、土壤及重金屬汙染	32
(d) 化學葯物濫用：食品添加劑、農藥及毒品等	33
(e) 精神狀況：壓力過大、急躁、焦慮、鬱悶、精神 緊張等	33
(4) 自由基的危害(看不見的殺手!!)	33
(a) 自由基與脂質氧化之關係(胞膜滲透性改變或發囊 泡現象)	33
(b) 自由基對DNA(遺傳物質) 的破壞(癌化作用)	34
(c) 自由基對蛋白質的破壞(功能喪失)	35
(5) 自由基與疾病之關連性	35
(四) 氧化壓力(或氧化應激) 之定義及其重要性	45
(1) 氧化壓力之定義	41
(2) 肉眼觀察氧化壓力造成細胞傷害之範例	41
(a) 肝細胞；(b) 心肌細胞；(c) 紅血球	41
(3) 氧化壓力是百病之源的實證	46



(4) 氧化壓力與慢性退化病發生之機制	48
(i) 甲硫胺酸/同半胱胺酸循環與慢性退化病之關係	48
(ii) 氧化壓力促成之DNA 結構的改變或突變及致癌發生之關連性	51
(iii) 氧化壓力與糖尿病發生之機制	53
(iv) 氧化壓力與心血管疾病發生之機制	59
(v) 氧化壓力與老人痴呆症發生之機制	61
(5) 抗氧化劑治療的迷失	65
(五) 氫分子之特性	71
(i) 氫分子物理性質	71
(ii) 氫分子化學性質	71
(iii) 氫分子生物特性	72
(iv) 氫分子是完美抗氧化劑的理由	73
(六) 氫氣使用之安全性實證說明	74
(i) 證據一：	74
(ii) 證據二：	74
(iii) 證據三：	75
(iv) 證據四：	75
(v) 證據五：	75
(vi) 證據六：	75
(vii) 證據七：	76



(七) 氫分子的攝取法	80
(1) 淺談攝取法	80
(2) 氫氣在水中的半衰期	83
(3) 吸氫後血中的溶氫量偵測	84
(4) 使用氫水或吸氫氣後各組織之含氫分佈情形	85
(八) 結論	87

貳：氫分子預防疾病之應用實證篇

(一) 氫分子預防肝病之應用實證	90
(二) 氫分子在護膚及瘦身之應用實證	94
(三) 氫分子舒緩骨骼疾病及關節炎症之應用實證	97
(四) 氫分子舒緩粒線體相關疾病的應用實證	100
(五) 氫分子舒緩代謝症候群及心血管疾病之應用實證	104
(六) 氫分子預防腦部慢性疾病的應用實證	109
一. 氫分子預防阿茲海默症之應用實證	109
二. 氫分子預防巴金森氏症之應用實證	110
三. 氫分子預防失智症之應用實證	111
(七) 氫分子舒緩肺部及腎臟系統發炎之應用實證	113
(八) 氫分子舒緩腸胃炎症之應用實證	117



預防疾病之原理及應用實證

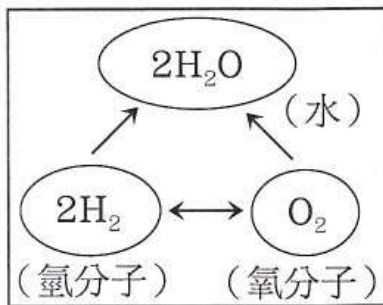
壹

氫分子預防疾病之原理篇

(一) 氫、氧及水的神奇三角關係

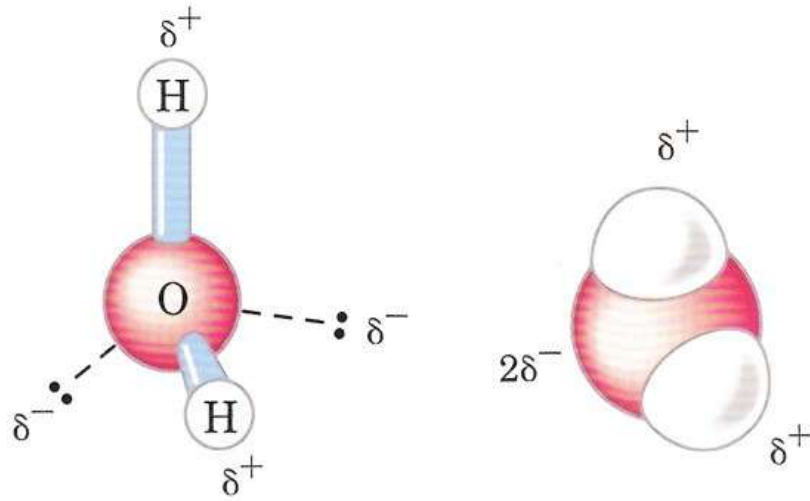
(1) 淺談水的功能及其重要性

由圖一可知，水 (H_2O) 是由二個氫分子 (Molecular hydrogen) 及一個氧分子 (Molecular oxygen) 所組成。水分子約佔人體總質量的75%左右。在我們所居住的地球，也約有75%左右的陸地均覆蓋著水分，可提供人類生命所需的食物及養分。更巧合的是宇宙的總質量，氫約佔75%。



圖一. 氫、氧及水的神奇三角關係：
氧氣的重要性不在話下，但它是產生自由基的元兇，所以是雙面人 (Double-edged sword)。

水分子彼此之間的邂逅是靠所謂的氫鍵 (Hydrogen bonds) 做連結。也就是這種特性，使得水分子在常溫之下，能以「液體」型態存在。另外水分的特性 (圖二) 讓它可使極性的物質溶於其中。同時，水分子具有高溶點 (Melting point)、高沸點 (Boiling point) 以及高氣化熱 (Heat of vaporization)。因此，水分是我們身體不可或缺，以及最理想的溶劑 (參閱表一)。



圖二. 水是雙極性 (dipolar) 的分子。

表一. 各種溶劑、溶點、沸點及氣化熱之比較：

溶劑名稱	溶點 (°C)	沸點 (°C)	氣化熱 (焦耳/克)*
水 (H ₂ O)	0	100	2,260
甲醇 (CH ₃ OH)	-98	65	1,100
乙醇 (C ₂ H ₅ OH)	-117	78	854
苯 (C ₆ H ₆)	6	80	394
三氯甲烷 (CHCl ₃)	-63	61	247

* 氣化熱：使一克液體達到沸點所需要的熱能，此數值越高越不容易蒸發。

除此之外，各種氣體溶於水的程度則視它們是否極性而有所不同。如表二所示，兩種極性氣體 (polar gases) 則較非極性氣體 (nonpolar gases) 溶於水的溶解度 (solubilities) 則有天差地別之異。但非極性物質才可通過細胞膜。

表二.各種氣體溶於水的溶解度之比較：

氣體名稱	極性與否	對水的溶解度(克/升)
氮 (Nitrogen)	非極性	0.018
氧 (Oxygen)	非極性	0.035
二氧化碳 (Carbon dioxide)	非極性	0.97
氨 (Ammonia)	極性	900
硫化氫 (Hydrogen sulfide)*	極性	1,860

* 具有調控神經細胞功能，缺乏可導致健忘症(dementia)。



目前生醫學上發現有三種氣體形式的信息傳遞分子，它們分別是一氧化氮 (Nitric oxide; NO)、一氧化碳 (Carbon dioxide; CO) 及硫化氫 (Hydrogen sulfide; H₂S)。它們均扮演著相當重要的生理功能(詳見表三)。但由於目前研究結果顯示氫氣亦具有相同功能，而且更具特色(容後再述)。因此這個氣體信息分子的三角關係，已儼然成為四角關係(如左圖所示)。



而它們之間顯然是互補作用的。它們在抗氧化方面的作用也是互補的，而且在疾病的預防上，同樣扮演極為重要的任務（詳見表三）。在四種氣體相互比較表中，氫氣是唯一不具毒性的!!這個特性，在應用氫分子於預防疾病上是具有絕對優勢的。

表三.四種氣體形態之信息傳遞分子特性比較表：

特性項目	一氧化氮 (NO)	一氧化碳 (CO)	硫化氫 (H ₂ S)	氫氣 (H ₂)
(1) 顏色；味道	無；無	無；無	無；具刺激性味道	無；無
(2) 可燃性	-	-	+	++
(3) 毒性	+	++	++	-
(4) 體內生產與否	NOS, XO	HO -1	CβS,CSE	體內腸道細菌
(5) 血管舒張效應	++	+	+	-
(6) 抗發炎性	+	+	+	+
(7) 抗細胞凋亡效應	+	+	+	+

縮寫：NOS：一氧化氮合成酶；HO-1：鐵紅素氧化酶；CβS：Cystathionine (同半胱氨酸與serine的結合物) β-合成酶(需要維他命B6做為輔酶)；CSE：Cystathionine 伽瑪分解酶，XO：黃嘌呤氧化酶。

來源：Iida A, Nosaka N, Yumoto T, Knaup E, Naito H, Nishiyama C, et al. The Clinical Application of Hydrogen as a Medical Treatment. Acta medica Okayama. 2016;70(5):331-7.



(2) 人類如何從水中獲取氫分子呢？

眾所皆知，水是氫及氧所組成。但我們一定會好奇的提出問題來，也就是說：可否由水轉變成氫及氧呢？答案則是肯定的。茲列舉下列六種方式，可將水轉換成氫分子。

(i) 人類大腸內具有造氫酵素 (Hydrogenase) 的細菌，可利用未完全消化之醣類產生氫氣。

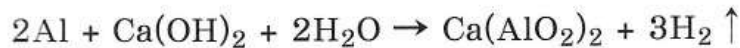
(ii) 電解水分再經質子交換膜產生氫氣。

(iii) 利用鎂棒製造，其化學反應如下：



(iv) 利用水與鋁及氫氧化鈣作用產生氫氣

[註：鋁是有毒重金屬]



(v) 利用珊瑚鈣與水作用產生氫氣。

(vi) 利用水分與鐵加銅作用產生氫氣。

由以上所列的證據顯示，如果我們需要氫氣，則可利用水分做為製造氫氣的原料。在這些可將水分子轉換成氫氣的方法中，最值得一提的是腸道細菌所特有的造氫酵素。祇是很可惜，人類細胞並不具有這種酵素，不能產生氫氣給人體使用。但是因為腸道的細菌能製造氫氣，所以人類其實早就與氫氣有所接觸。



有些學術報告証實，每天在腸道產生的氫氣可達1.5公升[1-2]。在醫院檢驗科亦常利用口氣中的氫含量來評估體內腸道細菌的多寡，這是人類早就與氫氣有所接觸的明証。既然有接觸，可見人類對氫早已有耐受性，並且証實無毒性產生。

參考文獻：

- 1.Xuejun Sun, Shigeo Ohta. Hydrogen Molecular Biology and Medicine, 2015;
- 2.Hammer HF. Colonic hydrogen absorption: quantification of its effect on hydrogen accumulation caused by bacterial fermentation of carbohydrates. Gut, 34 : 818 - 22, 1993.



(3) 淺談氫、氧被人類重視程度的興衰史

首先讓我在這兒淺談一下氧氣受重視的興衰史。眾所周知，地球為什麼適合人類居住，毫無疑問地是因為它有足夠的氧氣，提供人類呼吸之用，換言之，補充細胞粒線體呼吸鏈所需之氧氣，藉以製造我們身體所需的高能量化合物，稱之為腺苷三磷酸 (Adenosine triphosphate; ATP)。長久以來人類以為氧氣是完美的氣體，不會傷害我們。但很不幸地，這個觀念是錯誤的。在1969年，美國杜克大學的兩位學者弗雷多維奇(Fridorich)及他的研究生馬克寇 (McCord) 發現紅血球含有超氧陰離子歧化酶 (Superoxide dismutase; SOD)，證實人體體內確實有自由基(超氧陰離子; $O_2 \cdot^-$) 的存在。也就是這個創新的發現，自由基生物醫學從此蓬勃發展。這個發現後來又被應用於缺血再灌注 (Ischemia and reperfusion) 的研究上。證實氧氣其實是雙面人 (Double-edged sword)。對人類而言，它的存在是“功過參半”，因為氧氣產生自由基過量時，會造成細胞的氧化損傷，甚至凋亡。

其次，讓我來淺談一下氫氣受重視的興衰史。人類過去其實太厚此薄彼。在過往的歲月裡完全把它忽視，也不加以重視，以為它祇是太陽燃燒的原料。再者，氫分子是化學元素週期表排在



第一位的元素，它的質量很輕只有「壹」，而且它是一種無色、無味、無臭的雙原子氣體分子。但是自從2007年後，氫分子像是鹹魚翻身般地開始受到重視，原因是它可能是目前自然界所發現最理想，而且使用安全性是非常高的抗氧化劑。總而言之，我也認為上天很早就將氫氣及氧氣搭配好，暗示著氫氣可能是上天賜給人類的禮物，可以利用它來阻斷氧氣所造成之自由基的氧化損傷。



(二)「氫氣醫學」(Hydrogen Medicine) 的崛起是有脈絡可尋的

(1) 氫氣醫學的前身：

首先讓我在此說明一下所謂氫氣醫學的歷史回顧。我們若以2007年做為分水嶺。在這個分水嶺之前，有關氫氣的研究是非常稀少而且零星的。1970年代，愛德爾氏 (Edol) 等發現使用氫氣之潛水員能有效地防止高壓神經綜合症。另外有關聖水、神奇水及長壽水之傳說故事分享。首先是德國諾爾登瑙 (Nordenau) 洞窟神水的故事。有人從事該洞窟之神水對第二型糖尿病患者治療效果之觀察。研究結果發現，飲用神水組與對照組之比較，前者之治療效果顯然有效，故稱之為諾爾登瑙現象。後來証實該神水中富含氫氣。另外法國盧爾德也發現有聖水的故事。據說1852年2月11日，14歲的牧羊女“貝爾娜岱特”來到河岸的洞窟拾柴，聖母瑪麗亞突然出現在她面前說“請挖開洞穴喝點水，洗洗臉！”，當她挖開洞穴時，泉水噴湧而出。後來多次出現用泉水治療各種疾病(特別是癱瘓)的奇跡事件。盧爾德聖水是目前發現氫含量最高的天然泉水。

在1975年，杜爾氏 (Dole) 等人研究過高壓氫 (Hyperbaric hydrogen) 對抗皮膚惡性腫瘤。使用期間僅二週，結果發現腫瘤變小了[1]。這個研究發表在知名的科學雜誌 (Science) 上。2001年，嘉力普氏 (Gharib) 等人亦利用高壓氫治療血吸蟲感染誘導之肝臟纖維化及發炎現象，也同樣收到極佳的療效[2]。以上兩個以氫治療疾病的案例，在當時的時空背景，無法解答氫氣治病的機制。

以上四個非傳統的觀察及實驗個案，看似可笑且不起眼，但它們卻是奠定往後 (2007年以後) 研究熱潮的興起，作為強而有力推波助瀾的基石。氫氣醫學的革命性熱潮，不正是應證“許多偉大的發現，常常是出自可笑且不起眼的發現嗎？”

參考文獻：

1. Dole M, Wilson FR, Fife WP. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer. *Science*, 190 : 152-154, 1975.
2. Gharib B, Hanna S, Abdallahi OMS, et al. Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasite-induced liver inflammation. *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences III*, 324 : 719 - 724, 2001.



(2) 日本太田成男研究群的大發現

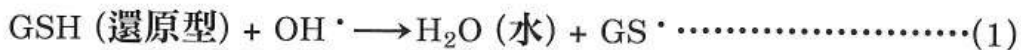
1998年6月13日，日本朝日電視台的“探明真相”節目中，首次播放一集“包治百病—神奇之水的真相”。該節目報導了德國諾爾登瑣洞窟內的水具有治療許多疾病的神奇作用，引起日本學界之注意。2006年，在日本第十五次動物細胞技術學會議上，有一項來自德國和日本學者合作的研究發現：飲用泉水對糖尿病具有比較理想的治療效果。在2003年，日本醫科大學老人病研究所在太田成男 (S. Ohta) 教授領導下，成立氫氣研究中心。經過四年之潛心研究，終於在2007年7月發表一篇突破性的學術論文，刊登在知名的學術期刊“自然醫學 (Nature Medicine)”上，這篇論文有兩項重大的發現：(1)氫分子具有選擇性清除人體或動物體內毒性最強的自由基（羥自由基及過氧化亞硝酸鹽陰離子），而不影響毒性較弱的超氧陰離子，以及自由基的前驅化合物“過氧化氫”（又稱活性氧）。(2)以動物模式及缺血再灌注（模擬腦中風）研究呼吸氫氣（2%）可否保護腦細胞之功能。實際結果証實，氫氣的確可以保護腦細胞不會被缺血再灌注產生之大量自由基所促成的壞死現象 (Necrosis) (更詳細的描述，容後再述)。日本學者的研究報導徹底改變了學界對氫分子的認識，也開啟了革命性的研究熱潮，並迅速引起日本、美國和中國等國家學者的廣泛注意。迄今，短短的十年期間，已累積了將近千篇的研究論文，見證氫氣醫學是實質具有實證科學 (Evidence-based science) 的一個新興的科學領域。太田成男研究群的發現，堪稱為奇蹟及偉大的發現!!



(三) 何謂自由基？

(1) 自由基的定義及特性

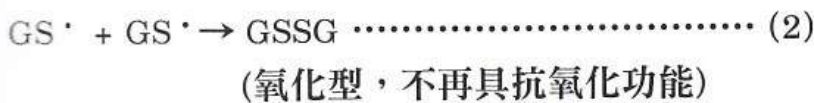
為了瞭解氫分子對預防疾病之神奇效能，首先我們必須要粗淺的認識什麼叫做自由基 (Free radicals)。讓我先在此為自由基下個定義：自由基是指能夠獨立存在的分子或原子團“帶有不成對的電子”，也就是這樣的特性，它們生性活潑，喜好搶奪其他分子的電子來跟它配對。但不幸地，在這個搶奪電子的過程中，它又將別的分分子變成自由基，這種現象稱為連鎖反應(Chain reaction)，例如：我們身體的內源性抗氧化劑—【穀胱甘肽 (Glutathione；GSH)】，它的電子被羥自由基(Hydroxyl radical；OH·)奪取之後，卻無形中將GSH轉變成穀胱甘肽去氫自由基(Thiyl radical；GS·) 如(1)所示：



再者，由於自由基微帶有順磁性 (Paramagnetic character)，我們能夠利用這個特性來監測它的存在。換言之，首先若以探針(probe)跟自由基作用，放入磁場中，會有特別的信號（每種自由基特有的信號都不同），可用電子旋轉共振分析儀【Electron Spin Resonance (ESR) Detector】去偵測而判別。另外，我們亦可利用探針為主軸之共軛焦顯微鏡 (Probe-based confocal microscope)

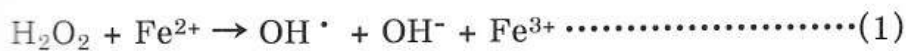
可以直接用目視去判別是否有自由基存在(胞內自由基可將無色的探針氧化成為具有顏色的螢光)。

自由基的另一個特性就是所謂的終結反應 (Termination reaction)，也就是藉由兩個自由基的相互碰撞，形成配對電子的正常元素而終止，例如：



自由基的第三個特性是它們之間可以互相轉換。如圖三所示，氧氣接受一個電子後，就轉變為超氧陰離子 (Superoxide anion) 自由基，隨後經過內源性歧化酶 (Superoxide dismutase; SOD) 之催化轉變為過氧化氫 (雙氧水; hydrogen peroxide) 【H₂O₂不能算是自由基，但它是自由基的先驅物，統稱為活性氧 (Reactive Oxygen Species; ROS)】 (詳見圖三)。

在此，我要簡單的介紹，過氧化氫如何轉變成為毒性較強的羥自由基以及殺菌用的單態氧 (Singlet oxygen; ¹O₂)。首先，H₂O₂ 可以經過所謂的潘頓反應(Fenton's reaction) 產生羥自由基：

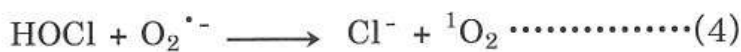


在這個反應中，二價的還原性鐵直接與H₂O₂作用產生羥自由基。

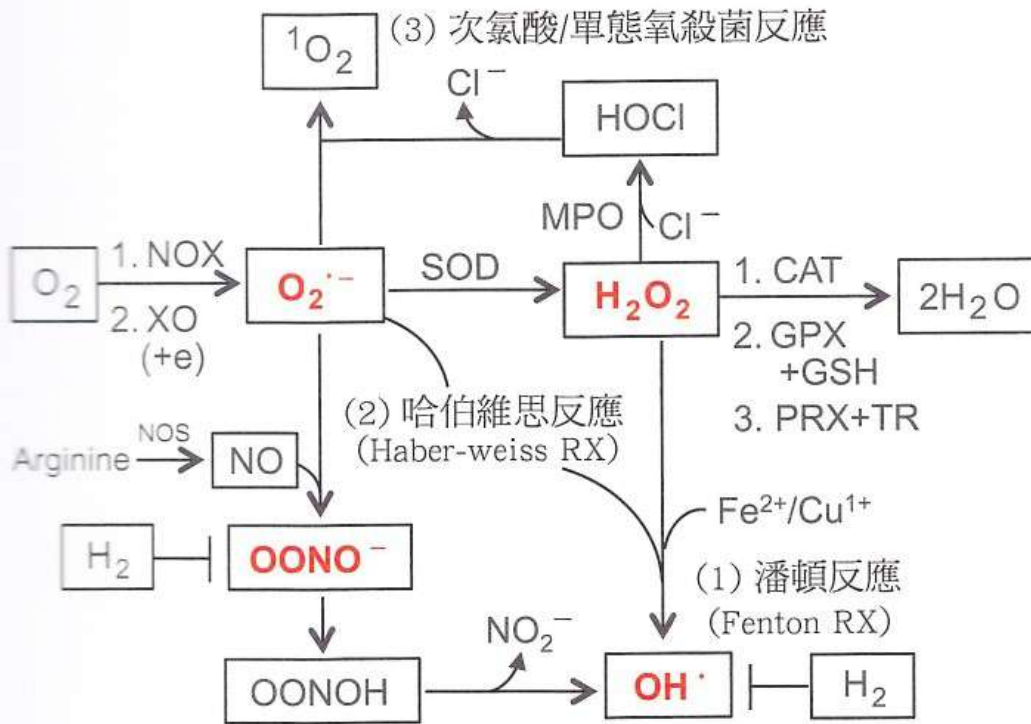


另外， H_2O_2 亦可經所謂的哈伯維思反應 (Haber-Weiss reaction) 產生羥自由基： $H_2O_2 + O_2^{\cdot-} \xrightarrow{Fe^{2+}/Cu^1} OH^{\cdot}$ (2)

在這個反應中，還原性鐵或銅離子僅是扮演催化劑的功能，而不直接參與 H_2O_2 與超氧陰離子作用產生羥自由基。再者，白血球應付外來入侵細菌的策略是首先利用髓質過氧化酶 (Myeloperoxidase；MPO) 的催化作用，將 H_2O_2 及氯離子作用產生次氯酸 (Hypochlorous acid；HOCl)，隨後HOCl再與超氧陰離子 (Superoxide anion； $O_2^{\cdot-}$) 作用產生單態氧 (Singlet oxygen； 1O_2)，直接參與殺菌之功用：



圖三. 各種以氧為中心的自由基相互轉換圖
Interconversion of various oxygen-derived free radicals



縮寫註解：

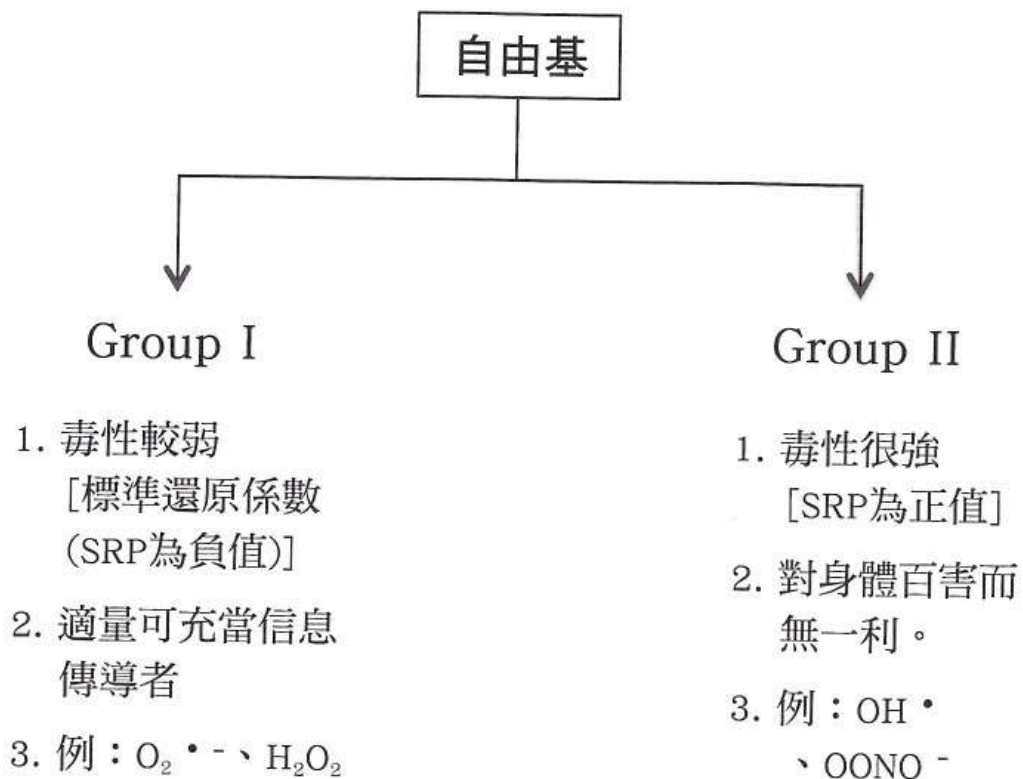
CAT = Catalase (過氧化氫代謝酶) ; GPx = Glutathione peroxidase (穀胱甘肽過氧化酶) ; PRx = Peroxiredoxin (含硫蛋白過氧化酶) ; OH^{\bullet} = Hydroxyl radical (羥自由基) ; $OONO^-$ = Peroxynitrite (亞硝酸過氧化自由基) ; NOS = 一氧化氮合成酶 ; Arginine = 精胺酸 ; HOCl = Hypochlorous acid (次氯酸) ; MPO = Myeloperoxidase (髓過氧化酶) ; XO = 黃嘌呤 (Xanthine) 氧化酶 ; NOX=NADPH 氧化酶 ; 1O_2 : 單態氧。 $\boxed{H_2} \text{---} | \Rightarrow$ 氫分子可清除自由基之代號。



(2) 如何判斷自由基之氧化傷害能力的強弱：標準還原係數 (Standard reduction potential ; SRP)

自由基之產生隨處都有可能，但各種各類的自由基，若依以其毒性之強弱分類，可分成兩大類。

表四. 自由基可分成兩大類



如表四所示，自由基可分為：(1) 毒性較弱，標準還原係數(或稱SRP)之值為負值，例如： $O_2^{\cdot-}$ 及 H_2O_2 。它們適量時可充當信息傳導者(Signaling transducer)。例如實際案例為培育皮膚纖維母細胞(Skin fibroblasts)時，若灌入適量 $O_2^{\cdot-}$ 或 H_2O_2 ，則可啟動信息傳導並刺激其生長。(2) 毒性較強，對身體只有百害而無一利者，例如 OH^{\cdot} 及 $OONO^-$ 。其中，羥自由基產生後，其散播之距離很短，故能即時造成細胞之氧化損傷(Oxidative damages)。

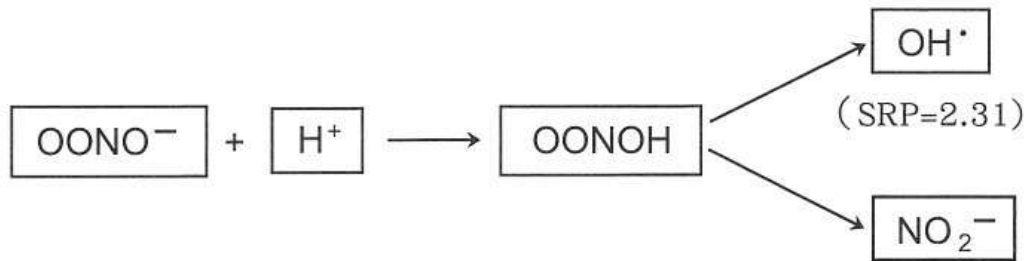
表五. 自由基或活性氧的標準還原係數 (E°')* 比較表

中文名稱	英文名稱	標準還原係數 (E°')(SRP)	氧化或還原趨勢
水/水合電子(e ⁻ _{aq}) (H ₂ O)	Water/hydrated electron	-2.84	極端還原趨向 ↑
二氧化碳/二氧化碳自由基	Carbon dioxide (CO ₂ /CO ₂ ^{•-})	-1.80	
O ₂ , H ⁺ /HO ₂	Hydrogenated superoxide	-0.46	
巴拉圭/巴拉圭自由基	Paraquat/ paraquat ^{•-}	-0.45	
攜鐵蛋白(氧化型)/攜鐵蛋白(還原型)	Fe ³⁺ -Transferrin/ Fe ²⁺ -Transferrin	-0.40 (pH: 7.3)	
氧分子/超氧陰離子 (O ₂ /O ₂ ^{•-})	Superoxide anion	-0.33	
NAD ⁺ , H ⁺ / NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide	-0.32	
儲鐵蛋白(氧化型)/儲鐵蛋白(還原型)	Fe ³⁺ -Ferritin/ Fe ²⁺ -Ferritin	-0.19	
FAD, H ⁺ /FADH	Flavin Adenine Dinucleotide	-0.18	
維生素C (氧化型)/維生素C自由基	Dehydroascorbate/ ascorbate ^{•-}	-0.17	
螯合鐵-Fe ³⁺ / 螯合鐵-Fe ²⁺	Fe ³⁺ -EDTA/ Fe ²⁺ -EDTA	0.26	
維生素E自由基/維生素E	α T, H ⁺ / α TH (α-Tocopherol)	0.50	
尿酸自由基(HU ^{•-})/尿酸	HU ^{•-} , H ⁺ /UH ₂ ⁻ (Urate)	0.59	
過氧化氫(H ₂ O ₂ via SOD)	hydrogen peroxide (O ₂ ^{•-} , 2H ⁺ /H ₂ O ₂)	0.94	
一氧化氮/一氧化氮自由基 (NO ⁺ /NO [•])	Nitric Oxide (NO ⁺ /NO [•])	1.21	
脂質過氧化自由基/脂質過氧化脂酸	Lipid peroxidic acid (ROO [•] , H ⁺ /ROOH)	-0.77-1.44	
過氧化亞硝酸自由基	Peroxynitrite (OONO ⁻)	2.2	
羥自由基	hydroxyl radical (OH [•] , H ⁺ /H ₂ O)	2.31	

※ 以上資料採用自Halliwell氏及Gutteridge氏的自由基生物醫學教科書第41頁。

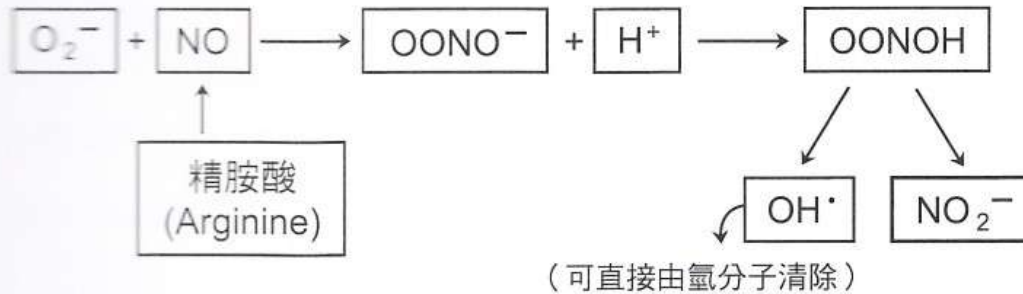


因此抗氧化劑要清除它們，確實有難度。況且很多種抗氧化劑，根本無法進入胞內。相反地，氫分子已證實能直接進入胞內，協助清除胞內之羥自由基。再者， OONO^- 也可被氫分子清除，但效率僅是羥自由基的一半左右。其原因可能是 OONO^- 被氫化後，變成 OONOH ，後者再自行裂解，部份的結構變成羥自由基，再間接由氫分子把它們清除掉，其可能的機制如下：



每一種自由基的最大氧化攻擊能力是依據其標準還原係數 (E°) (表五)，例如： O_2/O_2^- 之 $\text{SRP} = -0.33$ ； $\text{OH}^\bullet, \text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$ 之 $\text{SRP} = 2.31$ ，因此羥自由基 (OH^\bullet) 相較於超氧陰離子 (O_2^-) 則有更強的攻擊 (氧化) 能力。不過連毒性最弱的超氧陰離子及 H_2O_2 ，如果它們的代謝酵素[包括Catalase (過氧化氫代謝酵素)、GPx (穀胱甘肽過氧化酶) 及PRX (含硫蛋白過氧化酶) 功能不彰時，則可經由二個途徑轉變成毒性最強的羥自由基 (詳見圖三)。同時，若一氧化氮合成酶【Nitric oxide synthase (NOS)】之活性增加，亦

可與超氧陰離子產生過氧化亞硝酸陰離子(OONO⁻)：



由上述可知，O₂^{·-}及H₂O₂雖然毒性較弱，而且適量可充當信息傳導分子。但不幸地，如果不好好清除，恐怕會轉換成毒性超強的OH[·]及OONO⁻，對身體之傷害會加劇。羥自由基是目前所知最強的氧化劑，也是最危險的自由基。因為它對細胞之DNA、脂質以及蛋白可為所欲為地攻擊，而加上它的氧化力道最強，不可小覷。因此清除羥自由基是當務之急。



表六.自由基之特性描述一覽表：

特性項目	特性描述	備註
1	原子或分子團帶不成對電子，生性活潑，喜好搶奪其他分子之電子配成對，即可安定下來。	自由基基本定義
2	搶奪別分子之電子後，可將別分子也轉變成自由基，這種現象稱之為連鎖反應。例如： $\text{GSH} + \text{OH}\cdot \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{GS}\cdot$	有增加各種自由基產量之趨向。
3	(1)具有微順磁性與探針作用後，放置於磁場下，會有特殊信號產生。(2)利用共軛焦顯微鏡，可以目視它們的存在。	可用來偵測自由基之存在的兩種方法。
4	兩個相同或異同之不成對電子自由基可相互碰撞而配對成功，此現象稱之為終結反應。例如： $\text{GS}\cdot + \text{GS}\cdot \rightarrow \text{GSSG}$ 。	可將具抗氧化之物質轉變成氧化態，功能亦隨之而消失。
5	自由基毒性之強弱以標準還原係數 ($E^{\circ'}$) 決定之。若 $E^{\circ'}$ 是負值，則具還原性，毒性 (氧化力) 較少；相反地，自由基之 $E^{\circ'}$ 是正值，則呈氧化性，氧化毒性較大。	目前氧化力最強之自由基是羥自由基 [$E^{\circ'} = 2.31$]。
6	各類型之自由基均可相互轉換，亦可由毒性最弱的自由基轉換成毒性最強的羥自由基 ($\text{OH}\cdot$)；另外，由 $\text{O}_2\cdot^- / \text{H}_2\text{O}_2$ 可經二種化學反應轉化為 $\text{OH}\cdot$ 及 OONO^- 。	1.過氧化氫經潘頓以及哈伯維思反應，可產生羥自由基。 2.超氧陰離子與一氧化氮(NO)結合可產生 OONO^- 。

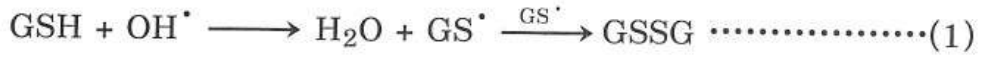
(3) 自由基是如何產生的？

人類身體自由基的來源可分成兩種：(1)人體生理運作(內源性)及(2)外界環境的影響(外源性)。茲將各項自由基來源及其扮演的重要角色，分述如下：

(i) 人體生理運作：

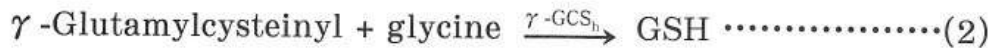
(a) 與新陳代謝有關之來源：【粒線體(Mitochondria)製造能量時之副產物。】粒線體是內源性自由基製造之最大產地。也因為這個原因，我們有必要在這兒認識一下這個神奇的細胞最重要的胞器(圖四)。粒線體是人類製造能量分子【腺苷三磷酸(Adenosine triphosphate；ATP)】的重鎮。當ATP水解時，會產生熱量，提供人類生理活動所需。例如：肌肉的收縮活動，以及一些功能性蛋白的合成。但是值得注意的是粒線體是非常脆弱的胞器，主要原因是經過電子傳遞鏈(Electron transport chain；ETC)電子傳送會有大量電子堆積在複合體III，進而造成電子的洩漏，提供氧分子電子而產生 $O_2^{\cdot-}$ 。人類吸入體內氧氣總量的98%都是粒線體在利用；但其中0.2至2.0%的氧氣會變成 $O_2^{\cdot-}$ (超氧陰離子)，並經SOD的催化，以及潘頓或哈伯維思反應作用，可使 $O_2^{\cdot-}$ 轉變成毒性超強的 OH^{\cdot} (羥自由基)(參考圖三)。

這些內源性的羥自由基僅靠少量存聚於粒線體的內源性抗氧化劑，稱之為穀胱甘肽，做解毒或清除之責。如下所示：

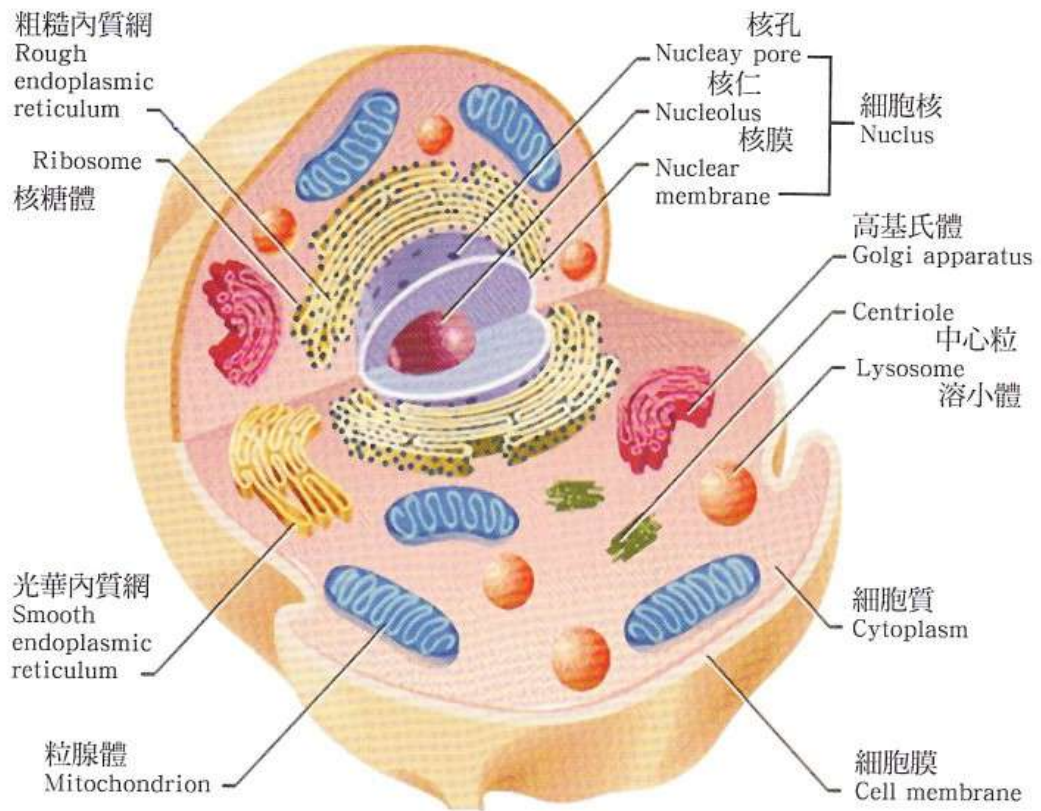


但不幸地，粒線體本身並不會製造穀胱甘肽(GSH)，而GSH主要是在細胞外製造 [由伽瑪穀胱甘肽合成酶重鏈 (γ -Glutamylcysteinyl synthase heavy chain; γ -GCS) 負責]。

如下所示：



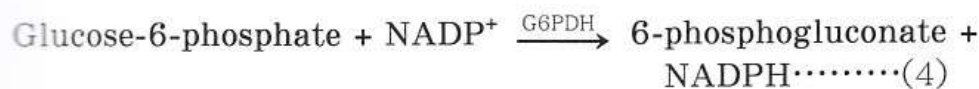
圖四. 細胞內之胞器圖



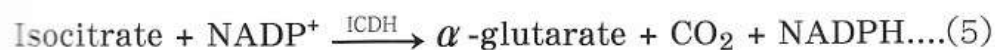
當GSH在胞外製成之後，需要經粒線體轉送蛋白（稱之為Bcl-2）的幫忙才可進入粒線體，因此其量有限，對抗胞內產生之OH[·]自由基能力不佳。如果胞內OH[·]過多，則粒線體胞內之GSH馬上被耗損，進而變成不俱抗氧化能力的氧化型GSSG。不過，GSSG可以經粒線體內GSH還原酶（GSH reductase）之催化而再生（Regeneration）。這個再生的步驟則需要NADPH的參與（如下列反應所示）。



而NADPH的來源有二：(1)外源性由葡萄糖六磷酸脫氫酶（Glucose-6-phosphate dehydrogenase；G6PDH）製造（如下列反應所示）。



另外NADPH亦可由粒線體的檸檬酸異構脫氫酶（Isocitrate dehydrogenase；ICDH）所製造（如下列反應所示）。



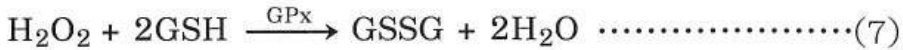


當NADPH不足時，[例如：蠶豆症病患 (G6PDH deficiency)]，GSH的再生出了問題時，則會導致大量自由基堆積在粒線體，因此就會氧化損傷破壞自己，最終粒線體無法行使製造ATP的任務，因而整個細胞就此凋亡。

另外，值得我們注意的是粒線體代謝過氧化氫(H₂O₂) 的能力，也是有缺陷的，其原因有二：(1)大部份哺乳動物的細胞都是沒有過氧化氫水解酶 (Catalase；CAT) 存在的。CAT的催化反應如下：



另外，粒線體內有另一種代謝H₂O₂的酵素，稱之為穀胱甘肽過氧化酶(GSH peroxidase；GPx)。它的催化反應如下：



在這個反應中，GPx的活性掌控在GSH含量的多寡，而且我們也知悉粒線體GSH之含量不多，很容易被其內部產生之自由基耗盡，因此也會間接影響到GPx的活性。

由以上兩個關鍵的催化反應的缺陷，我們不難想像粒線體代謝H₂O₂之功能明顯不彰。

所謂保護粒線體就是保命，可見粒線體的重要性！為了解決這個困境，尋求能直接進入粒線體的抗氧化劑就是上上策，氫分

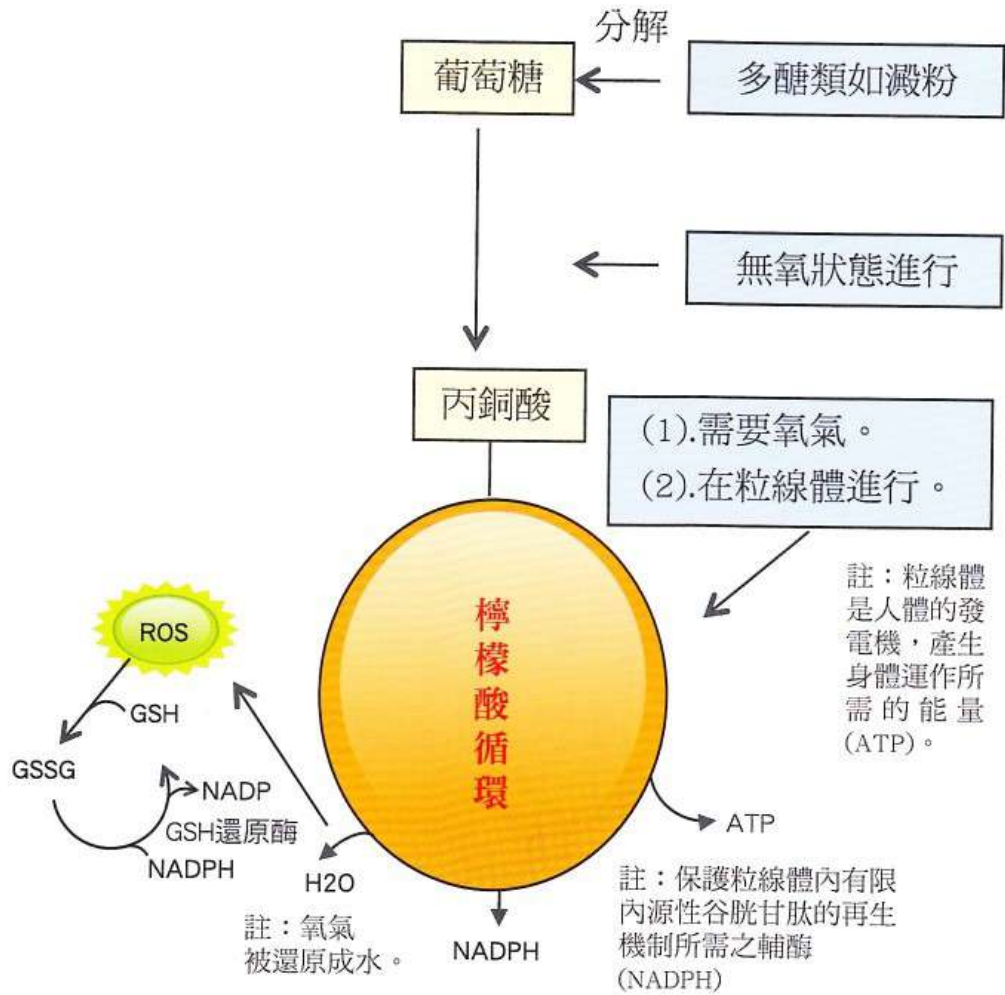
子就有這種特性。換言之，氫分子可以有效地保護粒線體不被其自行產生的內源性羥自由基所氧化損傷，因為它可以自由進入粒線體，達到選擇性清除羥自由基的任務。

總而言之，粒線體之三大功能分別為：

- (1) 製造能量代謝所需之化合物 (ATP)。
- (2) 製造還原型之NADPH，提供氧化型之穀胱甘肽之再生 (Regeneration) 所需的輔酶。
- (3) 還原氧氣變成水 (H_2O) 的過程會產生自由基(最終產物為羥自由基)。

以上三種產物 (ATP、NADPH及 H_2O) 均在有氧情況下進行產生 (以檸檬酸循環為主軸) (圖五)。而眾所周知，一個葡萄糖代謝成二個丙酮酸 (Pyruvate) 進入TCA cycle (或稱檸檬酸循環) 可製造30個ATP，供身體使用。

圖五. 粒線體之三大功能



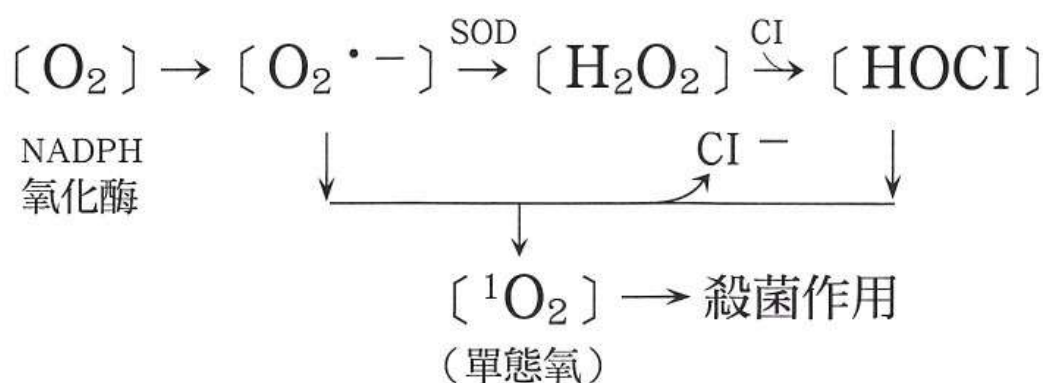
表七. 粒線體(或線粒體)之重要功能一覽表：

功能項目	功能描述	備註
1	粒線體是人類的發電機，因為它能經過電子傳遞鏈製造人體運作所需之能量分子[腺苷三磷酸(ATP)]。	ATP 提供能量供生理作用運作，例如：肌肉伸縮所需之能量。
2	負責製造還原型的 NADPH，提供粒線體內源性抗氧化劑—穀胱甘肽(GSH)再生時，做為 GSH 還原酶之輔酶： $\begin{array}{c} \text{GSH還原酶} \\ \downarrow \\ \text{GSSG} + \text{NADPH} \longrightarrow 2\text{GSH} + \text{NADP}^+ \\ \text{(氧化型穀胱甘肽抗} \quad \quad \quad \text{(還原型穀胱甘肽} \\ \text{氧化作用能力喪失)} \quad \quad \quad \text{具抗氧化能力)} \end{array}$	粒線體不能自行製造 GSH。由胞外合成後，輸入粒線體內部之量有限。
3	多醣體分解經糖原酶解產生丙酮酸(pyruvate)，後者進入檸檬酸循環(TCA Cycle)產生 ATP、NADPH及 H ₂ O。在氧氣被還原成水的步驟裡，會產生二種自由基(O ₂ ^{•-} 及 OH [•])以及 H ₂ O ₂ (活性氧)如下所示： $\text{O}_2 \xrightarrow{+e} \text{O}_2^{\cdot-} \xrightarrow{+e} \text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{+e} \text{OH}^{\cdot} \xrightarrow{+e} \text{H}_2\text{O}$ (還原步驟方向) 由於這種特性，因此氧氣是雙面人(Double-edged sword)。所以自由基是粒線體製造能量時的副產物，也是人類內源性製造自由基的最大產地。但由於此胞器抗氧化能力脆弱，很容易被自由基傷害。	人類呼吸的氧氣，98% 均由粒線體使用，其中氧氣在TCA Cycle被還原成水。但在這過程中，氧氣接受四個電子最終還原成水。 大部分的抗氧化劑，無法進入粒線體，故粒線體很容易被氧化損傷。但氫氣可自由進出粒線體，可做為保護粒線體的抗氧化劑。



4	<p>粒線體代謝過氧化氫(H_2O_2)之能力很差，主要原因是大部份細胞均無過氧化氫分解酶 (Catalase ; CAT)，另外，它也有 GSH 過氧化酶 (GSH peroxidase ; GPx)，但需要 GSH 做為輔酶，但粒線體內之 GSH 存量不多，耗損快，故 GPx 之活性會受很大的影響。</p>	<p>(1) $H_2O_2 \xrightarrow{CAT} H_2O + 1/2O_2$ (2) $H_2O_2 + 2GSH \xrightarrow{GPx} GSSG + 2H_2O$ 以上兩個反應是 CAT 及 GPx 催化反應。</p>
---	---	--

(b)人類內源性自由基的第二大來源是白血球為了防禦外來入侵物，因而產生自由基做為殺菌用的武器：

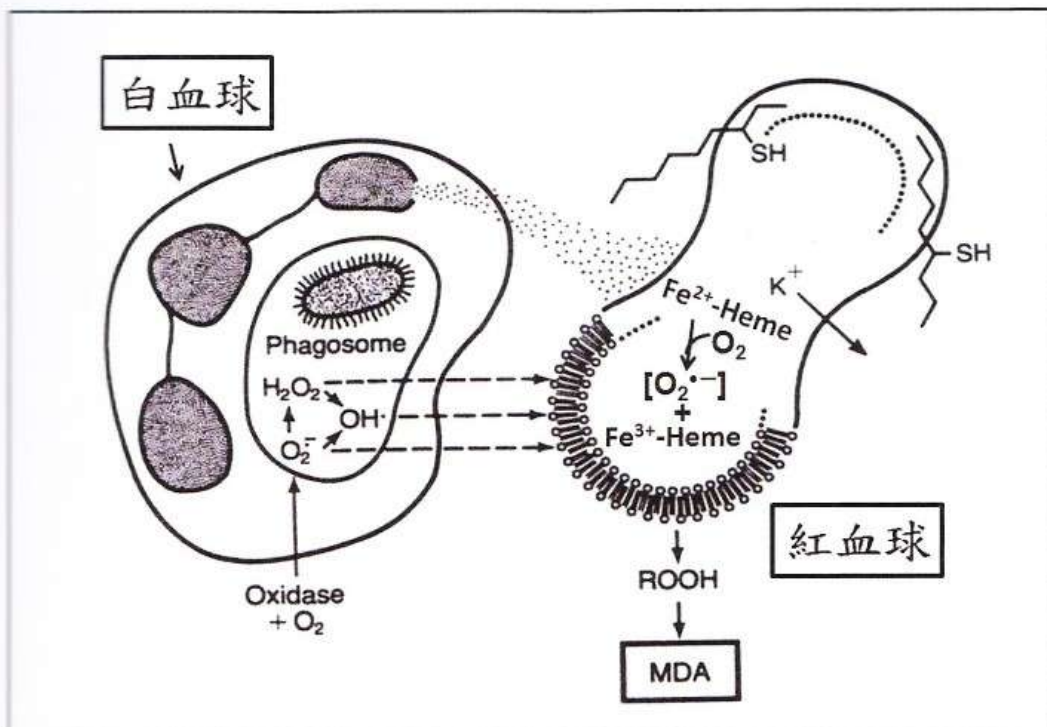


如上圖所示，氧氣經NADPH氧化酶 (NADPH oxidase) 之催化，產生 $O_2 \cdot -$ ，後者再經超氧陰離子歧化酶催化轉變成 H_2O_2 。 H_2O_2 再經髓質過氧化酶 (MPO) 催化，以及氯離子 (Cl^-) 為輔酶，形成次氯酸 (HOCl)。最後HOCl再與 $O_2 \cdot -$ 配對作用 (去氯離子反應) 而產生毒性很強的單態氧 (Singlet oxygen; 1O_2)。由以上分析，可知過氧化氫 (H_2O_2) 並不是主要殺菌武器，而是次氯酸與 $O_2 \cdot -$ 合作產生的單態氧才是真正殺菌武器。

(c) 人類內源性自由基的第三大來源是經由紅血球自身產生：

眾所周知，紅血球的功能是攜帶氧氣到週邊組織利用。而紅血球攜氧的蛋白核心是血紅素 (Hemoglobin ; Hb)，它可提供電子給氧氣而產生 $O_2^{\cdot-}$ (圖六)，再經過轉變，最終亦可產生羥自由基。如果不能有效清除，羥自由基亦可氧化損傷紅血球，而造成發囊泡的現象 (Vesiculation) (圖七)。故利用掃描電子顯微鏡 (Scanning electron microscopy)，可以肉眼看到此現象的發生。

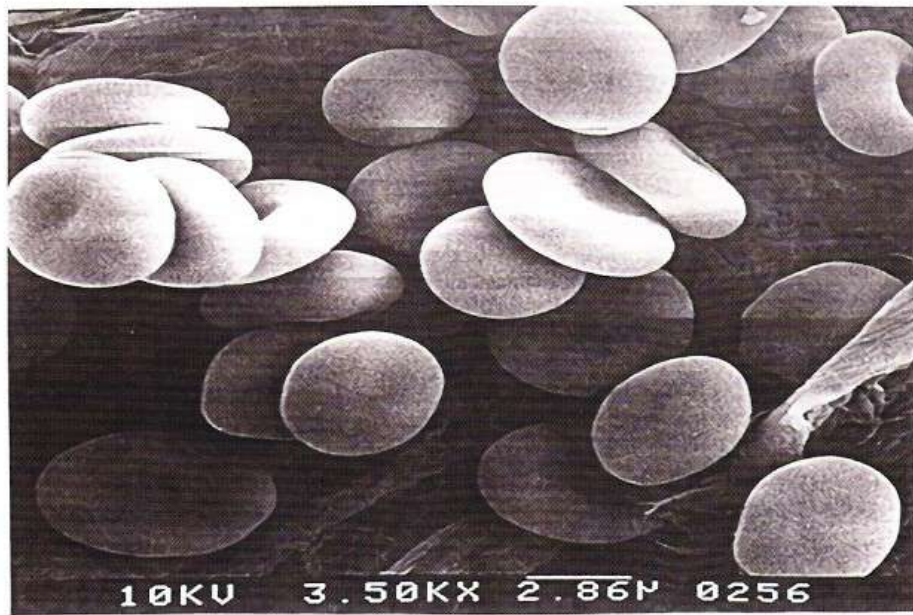
圖六. 紅血球常會被白血球釋放的自由基傷害



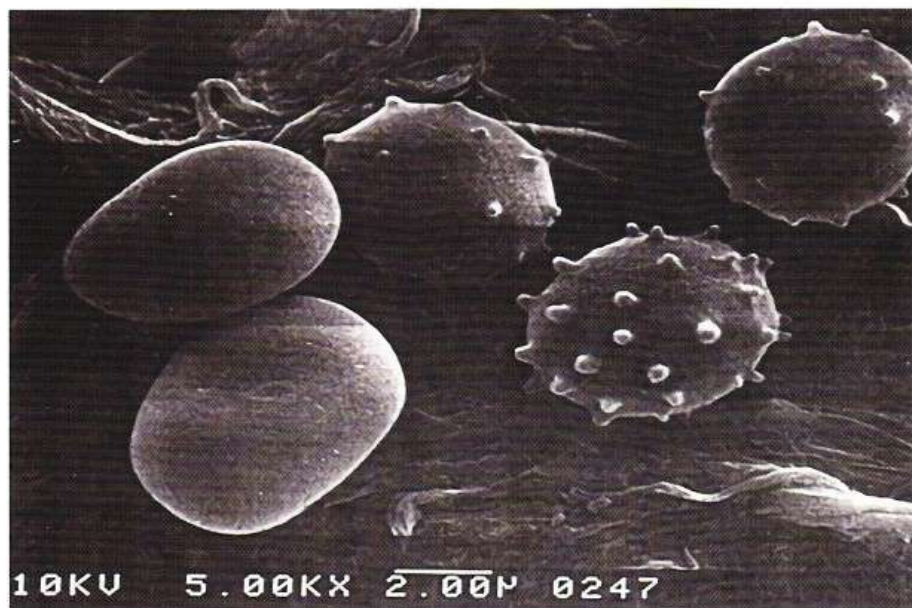
(本圖為長庚大學趙崇義教授之原圖改版)

故紅血球經自由基的自行攻擊，產生發囊泡現象(Vestibulation)，可做為氧化壓力(或氧化應激)的生物指標。最後，值得一提的是檢驗室常利用HbA1c來監測正常人或糖尿病患在過去一、二個月的血糖控制狀況。低值表示血糖控管得宜。

圖六. (A) 正常的紅血球在電子顯微鏡下呈現的形態



圖七. (B) 紅血球被氧化劑攻即後呈現發囊泡的現象

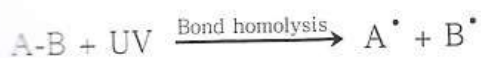


(ii) 外界環境影響：此類自由基的產生是屬於外源性的，其源頭超多樣化。

(a) 抽菸或二手菸：據文獻報導，每根菸可產生一萬兆個自由基。

(b) 輻射、紫外線、電磁波以及超音波

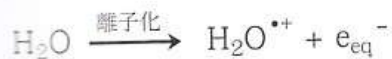
● 紫外線(Ultraviolet light ; UV) 可使一般化合物的化學鍵裂解而產生自由基：



● 離子輻射 (Ionizing radiation ; IR) 亦可產生自由基

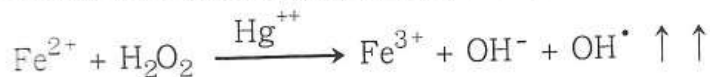


● 水分裂解 (Water radiolysis)



(c) 環境汙染：包括空氣、水、工業廢水以及土壤重金屬之汙染。

值得一提的是重金屬 (例如水銀)，可以催化潘頓反應 (Fenton reaction) 產生超量的羥自由基 (如下列反應所示)：





- (d) **化學藥物濫用**：食品添加劑、農藥、蔬果汙染、毒品以及藥物濫用，均可產生自由基。
- (e) **精神狀況**：壓力過大、急躁、焦慮、鬱悶、緊張等情緒問題，均可產生自由基。

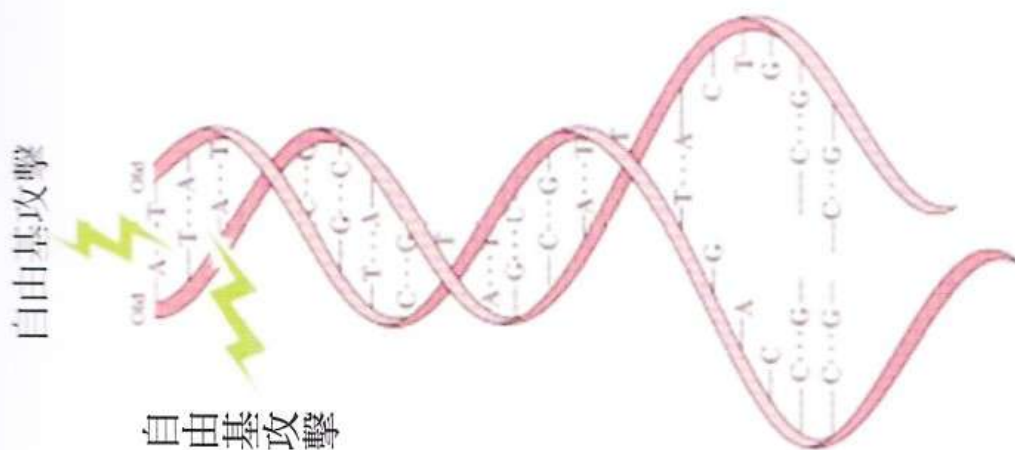
(4) 自由基的危害 (看不見的殺手)！

自由基會攻擊細胞，到底會造成那些傷害呢？這是非常貼切與重要的問題，讓筆者逐項的分述如下：

- (a) **自由基與脂質氧化**：眾所周知，細胞膜是由兩層脂肪所組成，故僅是非極性的物質及養分可以穿透細胞膜進入細胞。但膜上脂質含有不飽和脂肪酸的雙鍵結構，導致其很容易被氧化，尤其是自由基的攻擊。如果膜上脂質被自由基所氧化，會導致細胞膜的流通性 (permeability) 改變，水分急速灌入胞內，產生腫脹現象 (Swelling phenomenon)，細胞會因此脹破，造成細胞壞死 (Necrosis)。假使細胞膜被破壞的速度大於細胞再生的速度，組織器官的功能就會受到影響而產生老化。

(b) 自由基對DNA (遺傳物質) 的破壞：DNA具有雙股的結構，股與股之間是以四種鹼基 (A→T；G→C) 規則的配對而成。自由基主要是造成DNA股的斷裂或鹼基的修飾等。一旦DNA遭到切斷，在人體修補的過程中，可能因為無法正常修補而產生突變 (Mutation)，就可能會造成癌症。另外，自由基攻擊鹼基後會衍生一些副產品。這些副產品會使基因發生錯誤序列而有致癌的可能性 (圖八)。另外，值得一提的是一些學者建議“癌症是一種粒線體的疾病” (Cancer is a mitochondrial disease)，其理論根據是在臨床研究上發現癌症病患粒線體DNA的突變率較正常人來得嚴重，主要的原因是癌症病患粒線體產生較多的自由基，氧化損傷自己的DNA所造成突變率的增加。

圖八. 自由基攻擊DNA示意圖：斷股及切鹼機兩種方式



(本圖源自於台灣自由基學會)

(c) **自由基對蛋白質的破壞**：自由基攻擊蛋白質，會改變胜肽上胺基酸上的功能基，使蛋白質失去功能或形成聚合大分子，甚至斷裂，引起病變，會令皮膚失去彈性、筋骨僵硬等現象。許多體內的酵素也會因為自由基的氧化損傷而失去其功能性。

總之，人體若長期遭受這一連串的傷害，所造成的後果就是各種慢性退化病的發生和老化現象，不能等閒視之，應採有效之預防措施。氫分子是所有預防策略中之佼佼者。因為它可選擇性的清除羥自由基以及過氧化亞硝酸陰離子，因而舒緩這些毒性最強的自由基氧化損傷細胞膜的結構、生理功能的蛋白結構以及DNA斷股。

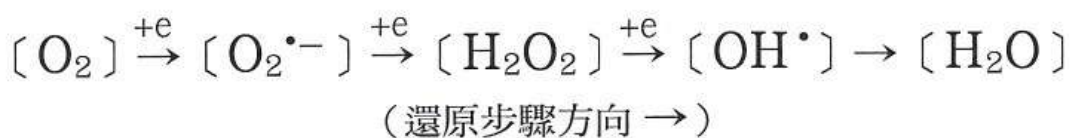
(5) 自由基與疾病之關連性說明：

談到這個重要的主題，筆者將以氧氣、氧化壓力、缺氧情況及心臟衰竭為例，在此說明之。首先眾所周知，心臟之存活 (Cardiac viability) 以及功能，必須要依靠充分氧氣的供給方可。但氧氣與氧相關的步驟是相當複雜的，它們可以說是有正負兩面的，也就是說氧氣是雙面人 (double-edged sword)。正因為氧氣是心臟基因表現所需；但另一方面也是產生自由基的最主要的決定因子 (Determinant)，因此能夠瞭解氧氣的功能，才能認清ROS扮演著心臟功能失調的成因。

哺乳動物的心臟是絕對需要氧氣的器官 (Obligate aerobic organ)。在休息情況時，它需要大約8-15c.c. O_2 /min/100克組織重的氧氣量。這個需求比腦部要多得多 (3c.c. O_2 /min/100克組織重)。不幸地，當我們做急烈運動時，其所需要的氧氣則大增至70c.c. O_2 /min/100克組織重。這時哺乳動物的心臟在缺氧的情況下，不能提供足夠的氧氣，因此心臟的功能就會失調。再者，心臟的基因表現需要氧氣，果若氧氣不足[例如缺氧現象 (Hypoxia)]，心臟基因表現就會改變。例如氧氣不足會影響到一氧化氮 (Nitric oxide ; NO) 之分泌量，因此會影響到血管健康 (Vascular tone)、心肌收縮 (Cardiac contractility) 以及其他的功能。除此之外，氧氣則會產生活性氧 (Reactive oxygen species ; ROS)，提供信息傳導因子以及過量時，造成氧化損傷。

心臟能夠利用一些代謝物，做為燃料 (fuel) 之用。它們包括脂肪酸 (Fatty acids)、葡萄糖、乳酸 (Lactic acid)、酮體 (ketons) 以及胺基酸 (Amino acids)。在足夠養分吸收狀態下，脂肪酸是用於製造能量的首選【大約有90%的乙醯輔酶A (Acetyl-CoA) 可提供心臟粒線體利用。】

脂肪酸的代謝是經貝他氧化作用 (β -Oxidation)，其三大產物為：(1) Acetyl-CoA、(2) NADH (菸草醯胺腺嘌呤二核苷酸還原型) 以及 (3) FADH₂ (黃素腺嘌呤二核苷酸還原型)。因為TCA循環需要氧氣 (我們呼吸進入身體的氧氣，98%是粒線體在利用)。如果缺氧時，ATP產量大減，則心臟使用ATP量亦隨之大減。同時，粒線體可利用NADH以及FADH₂進入電子傳遞鏈 (Electron transport chain ; ETC) 去產生ATP。當缺氧情況下，心臟就不能有足夠的能量去從事它的功能 (參考圖五)。至於心臟之活性氧或自由基是如何產生的呢？簡單的講，是因為氧化磷酸化 (Oxidative phosphorylation) 而產生 (僅限於粒線體內)。當氧氣在粒線體轉換成水的過程裡，需要經過四個接受電子的步驟。



在這個過程中，有三種活性氧(ROS)會產生，其中包含兩個自由基以及過氧化氫 (自由基先驅物，或稱活性氧，因為它不是自由基)。另外，在電子傳遞時，電子可以洩漏出來，提供氧氣電子而產生超氧陰離子 (Superoxide anion ; O₂^{•-})。除此之外，一些酵素亦可產生自由基 (心臟內)，例如黃嘌呤氧化酶、NADPH

氧化酶、Cytochrome P-450蛋白，或兒茶酚自體氧化，及一氧化氮合成酶(NOS)。而後者可與超氧陰離子作用產生過氧化亞硝酸陰離子(Peroxynitrite, OONO^-)



再加上一些細胞質素 (Cytokines) [TNF- α 以及血小板生長因子(Platelet growth factor ; PDGF)] 以及荷爾蒙血管加壓素 II (Angiotensin II ; ATH) 均可產生自由基。

至於這些自由基產生後所帶來的後果為何呢？(1)所謂氧化激爆 (Oxidative burst) 現象是吞噬細胞 (Phagocytes) 所造成的。自由基有時充當信息傳導因子，可調控一些轉錄因子之表現 (例如：NF- κ B, AP-1)。而這些轉錄因子所釋放之細胞素 (例如TNF- α , IL-8, IL-6以及IL-1 β) 均可產生大量的自由基。換言之，這些自由基之大量產生，調控發炎現象 (Inflammation)，而它們又可回饋刺激轉錄因子的再產生，這個惡性循環，可使自由基的產量無形中增加更多，對細胞之傷害會加劇，亦就是所謂的心臟過度損傷而造成程式凋亡 (Apoptosis)，最後導致心臟衰竭 (Cardiac failure)。



目前，自由基過多（氧化壓力或氧化應激）造成之疾病甚多，不勝枚舉，筆者僅列出部份疾病與自由基關係甚為密切之疾病，俾供參考（表八）。在表八中，至少有七種是最常見的慢性退化病，與老化有正相關的關係，值得我們警惕!!

再者，根據台北市衛生局的資料，2014年台北市十大死亡病因中，惡性腫瘤、心血管疾病、腦血管疾病、肺炎及糖尿病分居前五名，而十大死亡原因中，慢性退化病（Chronic degenerative diseases）共佔七項。換句話說，每100名台北市民中，有66人死於慢性退化病，這是個可怕的警訊。更甚者，這些慢性退化病的元凶是氧化壓力（自由基過多症）。因此，從預防醫學（Preventive Medicine）的觀點而言，能夠有效的降低氧化壓力必能預防這些慢性退化病的發生。氫分子俱有超優質的特性（能直接穿透細胞膜進入細胞內部，加上它能直接進入粒線體，以及穿越腦血障礙），抗發炎、抗細胞凋亡以及抗敏感，是這些慢性退化病預防策略中之佼佼者，再也沒有任何抗氧化劑可以跟它抗衡的，值得我們有效地去利用它，證實它的效能，俾能有效地預防慢性退化症的發生，健康老化。

表八. 與自由基相關之部份代表性疾病一覽表

疾病名(中文)	疾病名(英文)
老化	Aging/Ageing
老人痴呆症(失智症)	Alzheimer's disease
冠狀動脈硬化症	Atherosclerosis
心血管疾病	Cardiovascular disease
糖尿病	Diabetes
發炎症	Inflammation
發炎性關節炎	Inflammatory joint disease
神經退化症	Neurological disease
肥胖症	Obesity
巴金森氏症	Parkinson's disease
肺部纖維化症	Pulmonary fibrosis
關節炎	Rheumatoid arthritis
血管有關疾病	Vascular disease

※ 上表資料來自Halliwell氏及Guttridge氏合著之自由基生物醫學教科書。



(四) 氧化壓力 (氧化應激) 之定義及其重要性

(1) 氧化壓力之定義 (Oxidative stress)

有鑒於身體產生自由基，會對細胞及組織造成氧化損傷或甚至凋亡，我們的身體也不是省油的燈。它們會發展出一系列的抗氧化系統，建構抗氧化的防禦網，包括儲備一連串的大分子抗氧化酵素：超氧陰離子歧化酶、過氧化氫代謝酶 (Catalase、GSH peroxidase及Peroxi redoxin) 等 (詳見表九)，以及攝取一些外源性的小分子抗氧化劑，例如維生素C、E及 β -胡蘿蔔素。因此，可以說我們身體有兩股力量在拉扯 (拔河比賽)；一種是製造自由基的能力(A)，另外一種是抗氧化防禦系統的能力(B)。當這兩股力量失衡時，而且是製造自由基的力量戰勝我們身體的抗氧化系統時，這種狀況，就是我們統稱的所謂「氧化壓力」(或稱氧化應激) (Oxidative stress) (詳見圖九)。

(2) 肉眼觀察氧化壓力造成細胞傷害之範例

由於大部分的讀者未曾讀過生物化學，對這個所謂氧化壓力 (或氧化應激) 的名詞，沒有概念，因為它太抽象。為了讓讀者瞭解什麼叫做氧化壓力的基本概念，以圖解說明，可以收到一目了然的效果。

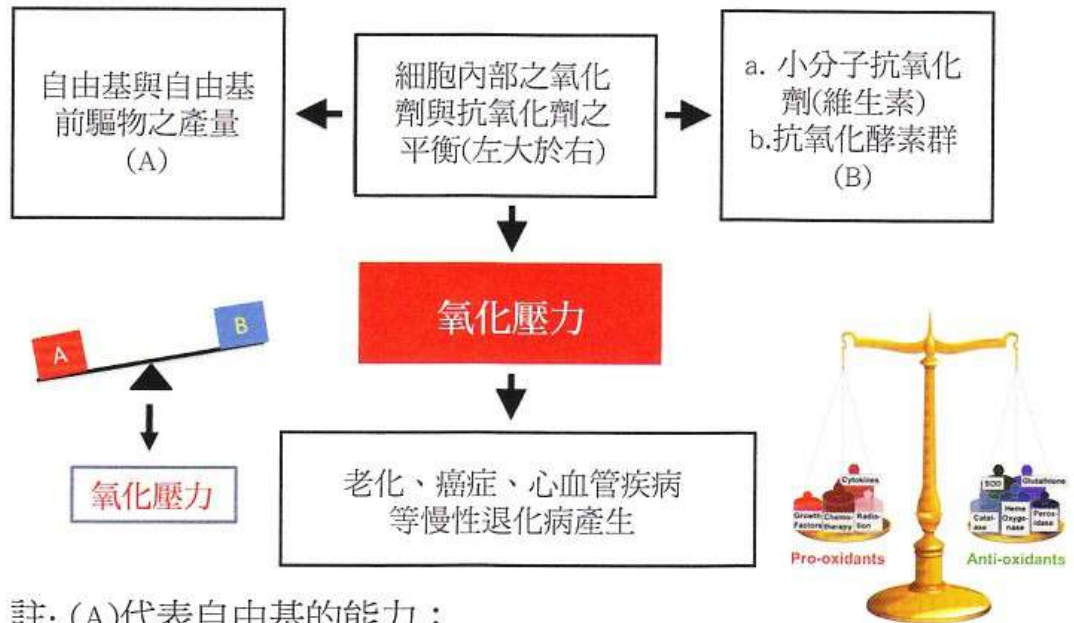
表九. OXIDANTS (A) 【以氧為中心】[身體的一股綜合產生自由基的力量]
【Free Radicals + reac-ve oxygen species (ROS)】

英文縮寫	英文全名	中文全名	反應式或形成反應	註解
$O_2^{\cdot-}$	Superoxide anion	超氧陰離子	$O_2 + e \rightarrow O_2^{\cdot-}$	Radical
H_2O_2	Hydrogen peroxide	過氧化氫	$O_2^{\cdot-} + 2H \xrightarrow{SOD} H_2O_2$	Non-radical (ROS)
OH	Hydroxyl radical	羥基	$H_2O_2 + O_2^{\cdot-} \xrightarrow{Fe^{2+}} OH^{\cdot} + OH^{\cdot}$ $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow OH^{\cdot} + OH + Fe^{3+}$ $O_2^{\cdot-} + HOCl \rightarrow O_2 + OH^{\cdot}$	(Harber-Weiss RX) (Fenton RX) Radical
ROO	Peroxyl radical	過氧化基	$\text{>>C=C<< + O}_2 \rightarrow \text{>>C(OO)-C<<}$	lipid peroxidation product
RO	Alkoxy radical	烷基氧基	雙鍵被氧化之產物	Radical
HO_2^{\cdot}	Hydroperoxyl	過氧化氫基	$O_2^{\cdot-} + H^+ \rightarrow HO_2^{\cdot}$	(Membrane permeable) Radical
HOCl	Hypochlorous acid	次氯酸	$H_2O_2 + Cl^- \xrightarrow{MPO} HOCl + OH^-$ $HOCl + H^+ + Cl^- \leftrightarrow Cl_2 + H_2O$	Neutrophils 殺菌之機制用 Non-radical
1O_2 ; $^1\Delta_g$	Singlet oxygen	單態氧	$O_2 + hv \text{ (photosensitization + Rose Bengal)} \rightarrow ^1O_2$	Chloroplast 之光合作用會產生 Radical
$OOONO^{\cdot}$	Peroxynitrite	過氧化亞硝酸基	$O_2^{\cdot-} + NO \rightarrow OONO^{\cdot}$ $OONO^{\cdot} + H^+ \rightarrow HOONO$	HOONO是強氧化劑； OONO可硝基化蛋白質

表九. ANTI-OXIDANT ENZYMES (B) (身體的另一股綜合抗氧化的力量)

英文縮寫	英文全名	中文全名	反應式	註解
SOD	Superoxide dismutase	超氧陰離子歧化酶	$O_2^{\cdot-} + 2H^+ \xrightarrow{SOD} H_2O_2$	ZnCu-SOD (cytosol) Mn-SOD (Mito-SOD)
CAT	Catalase	過氧化氫水解酶	$2H_2O_2 \xrightarrow{CAT} 2H_2O + O_2$	不需輔酶；存於 peroxisomes
GPx	Glutathione peroxidase	谷胱甘肽氧化酶	$H_2O_2 + 2GSH \xrightarrow{GPx} GSSG + 2H_2O$	需要GSH做輔酶
GR	Glutathione reductase	谷胱甘肽還原酶	$GSSG + NADPH \xrightarrow{GR} 2GSH + NADP^+$	需要NADPH做輔酶
PRX	Peroxiredoxin	含硫氧化還原蛋白氧化酶	$2H_2O_2 + TR_{(ox)} \rightarrow TR_{(red)} + 2H_2O$ (TR = Thioredoxin)	需要Thioredoxin做輔酶
G-6-PDH	G-6-P dehydrogenase	葡萄糖六磷酸脫氫酶	$G6P + NADP \xrightarrow{G6PDH} 6\text{-}^4\text{P-gluconate} + NADPH$	Cytosolic source of NADPH equivalent
ICDH	Isocitrate dehydrogenase	異檸檬酸脫氫酶	$Isocitrate + NADP \xrightarrow{ICDH} NADPH + \alpha KG$	Mitochondrial NADPH provider
γ -GCSH & γ -GCSI	γ -glutamylcysteinyl synthetase (heavy chain) + (light chain)	谷胱甘肽合成酶重鍊及輕鍊	$\gamma\text{-glutamylcysteine} + \text{glycine} \xrightarrow{\gamma\text{-GCSH}} GSH$	GSH provider for GR

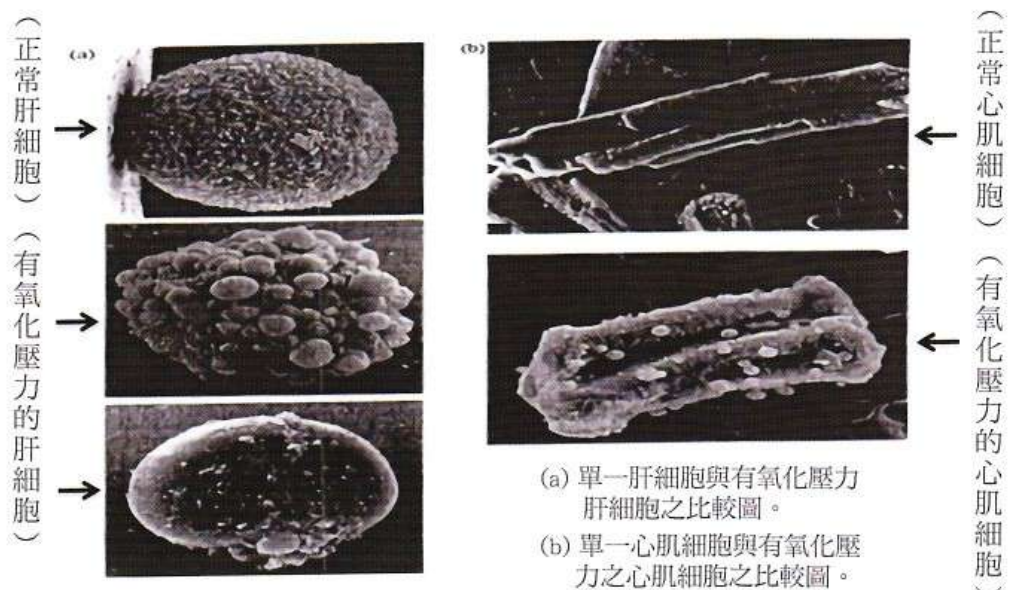
圖九. 什麼是氧化壓力 (氧化應激)?



註: (A)代表自由基的能力;
(B)代表抗氧化系統 (表九)。

平衡表示無氧化壓力

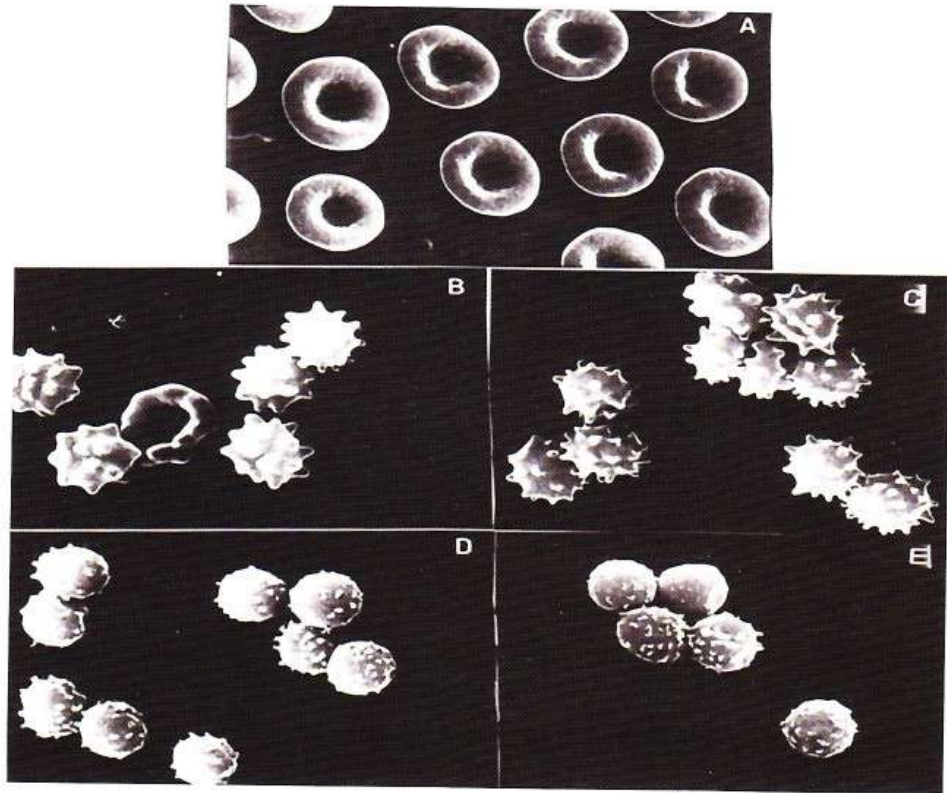
圖十. 自由基對肝細胞及心肌細胞的傷害
(電子顯微鏡之直接觀察)



※以上各圖採自Barry Halliwell及John Gutteridge自由基生物醫學教科書。

在圖十，(a)我們可以看到一個肝細胞在沒有遭受自由基(或氧化壓力)之侵襲的情況下，在電子顯微鏡之掃描下，所呈現之型態是平滑的。但一旦有氧化壓力的侵襲下，它的形態則變為粗糙，同時長了泡泡（或稱發囊泡的現象），過不久整個細胞就會凋亡。同樣地，一個正常的心肌細胞，在未遭受氧化壓力的情況，也是平滑的，但一旦受氧化壓力侵襲，也同樣地產生發囊泡的現象[參閱圖十(b)]。另外，人類或動物的紅血球（Erythrocytes；RBC），由於內外源性自由基的產生，倘若抗氧化劑不足，則也會產生氧化壓力的現象，如圖十一所示，(A) 是正常RBC在電子顯微鏡下所呈現之型態，類似甜甜圈（Donut shape），但一旦遭受氧化壓力時，則不同程度的發囊泡現象（Vestibulation）會發生，最後囊泡會掉落而爆破造成溶血的現象（B、C、D、E）。

圖十一. 人類紅血球遭受氧化壓力時所呈現之形態比較圖
(電子顯微鏡觀察)



氧化 / 氮化壓力
是
百病之源

目前有科學根據的百種以上的疾病，
均直接或間接與氧化壓力有關

(3) 氧化壓力是百病之源的實證

根據目前的資料彙總，已有實證超過百種以上的疾病，均直接或間接與氧化壓力(或自由基過多現象)有關。這個資料已由固特雷奇(Gutteridge)等人整理彙總，發表在著名的自由基研究(Free Radical Research)之國際期刊上。而作者是依據氧化壓力促成之機制，將這些疾病分成八大類別。其中每一大類，我僅舉出兩個範例作為參考之用(請參閱表十)。從這些分類中，讀者可見證到一些重要的慢性退化病(Chronic degenerative diseases)，例如：癌症、糖尿病、心血管疾病以及老人癩呆症(或稱阿茲海默症)均與氧化壓力有關。因此如何採取有效策略，防止氧化壓力之產生，是我們所必須面對的當務之急。在所有現存的策略中，筆者認為氫分子或氫氣醫學是最有效，也是最便宜的策略。但是讀者必須要明白預防氧化壓力是長期性的，而不是短暫性的。有恆心地使用氫水才能長期性戰勝氧化壓力，預防疾病之發生。



表十. 與氧化壓力有關所促成之疾病，按照其發生機制分類一覽表：

類別	促成機制之分類	範例
1	由於活化之吞噬細胞產生過量之自由基 (O_2 , H_2O_2 及 $HOCl$) 促成之疾病。	老人痴呆症或血液透析併發症。
2	由於藥物或毒素 (Toxin) 所造成之過量自由基所促成之疾病。	四氯化碳 (CCl_4) 或農藥巴拉圭中毒之疾病。
3	由於過渡性金屬 (Transition metal) 轉移過量的電子於氧氣而促成之疾病。	大腸癌或威爾遜疾病 (銅離子中毒症)。
4	由於過量氧化物質 (如：葡萄糖) 或改變氧氣之濃度所引起之疾病。	糖尿病或女性懷孕造成高血壓症 (Pre-eclampsia)。
5	由於過渡降低抗氧化系統或者亢進現象，引發之疾病。	冠狀動脈硬化症 (Atherosclerosis) 或唐氏症 (Down's syndrome)。
6	由於細胞結構改變促成之過量自由基產生所引發之疾病。	鋁中毒現象 (可引起老人痴呆症) 或腸道息肉 (Corneal ulceration)。
7	由於體內組織被高或低放射線照射所引起之疾病 (放射線產生大量自由基所引起的氧化壓力)。	白內障 (Cataractogenesis) 或新生兒高膽紅素血症 (Hyperbilirubinemia)
8	由於基因缺陷 (Gene defects) 所引起之自由基傷害引發之疾病。	慢性肉芽腫 (Chronic granulomatous disease) 或鐮刀型細胞貧血症 (Sickle cell anemia)。

以上資料出自Gutteridge等人所編彙之資料。

(4) 氧化壓力與慢性退化病發生之機制

(i) 甲硫胺酸/同半胱胺酸循環與慢性退化病之關係：

慢性退化病包括癌症、糖尿病、心血管疾病以及老人痴呆症等，均與氧化壓力有關（自由基產量與抗氧化系統之失衡，而前者大於後者的情況）。至於氧化壓力是如何發生的，筆者想以甲硫胺酸與同半胱胺酸循環（Methionine/Homocysteine Cycle）來作為模式，加以說明之。由圖十二所示，甲硫胺酸（Methionine）是所有20種胺基酸中，唯一帶有甲基（ CH_3 ）功能基的，故有甲基提供者之美名，但要行使它的功能，首先必須要活化，換言之，它必須要連結到ATP的腺苷功能基（Adenosine）才能有甲基提供者的功能。當甲硫胺酸與腺苷結合之後的化合物，俗稱SAM（S-Adenosyl-methionine），因此SAM就可把甲基提供給DNA、RNA等受體，這個反應稱之為轉甲基化反應（Transmethylation）。SAM行使這個功能之後，所剩之結構，俗稱SAH（S-Adenosyl-homocysteine）。當SAH之腺苷功能基被切斷之後，即成為所謂的同半胱胺酸（Homocysteine）。其實同半胱胺酸與甲硫胺酸之結構異同只是前者少了一個甲基功能基而已（因為甲基已轉給DNA等分子）。同半胱胺酸（以Hcy簡稱之）倘可以再生（Regeneration），僅需要甲基提供者（即為葉酸、B群維生素中的一種），以及做



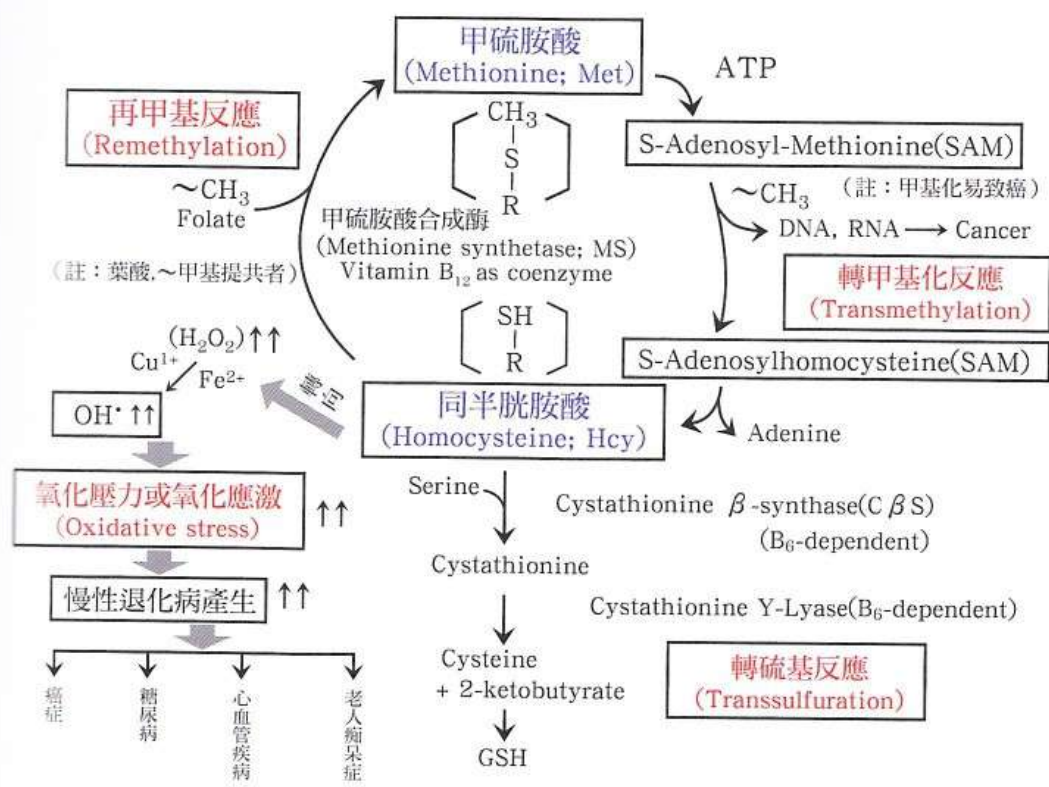
催化酵素，稱之為甲硫胺酸合成酶 (Methionine synthetase; MS，需要維生素B₁₂做為輔酶，才有活性)。以上的再生反應，稱為再甲基化反應 (Remethylation)。另外Hcy亦可經過兩個需要維生素B₆的酵素催化代謝，稱為轉硫基反應 (Transsulfuration)。其中第一個酵素是負責把Hcy跟另一種胺基酸叫絲胺酸 (Serine) 接合產生Cystathionine。這個酵素稱為Cystathionine β -synthase (簡稱CBS)。CBS的另一個功能是它可催化下列反應，產生硫化氫 (Hydrogen sulfide; H₂S)：



而當CBS活性下降時，硫化氫之產量隨之下降，因此，會引發健忘症 (Dementia)。在患有老人痴呆症的病患，常有健忘症之現象，可能與H₂S及CBS低下有關聯。

由以上所描述，如果甲硫胺酸/同半胱胺酸循環功能不佳 (例如維生素B₁₂、B₆以及葉酸缺乏)，則Hcy容易堆積，因此會產生大量的自由基 (H₂O₂及OH[·]等)，引發氧化壓力，進而產生慢性退化病。目前這個關聯已經有足夠的證據証實。故筆者想借用這樣的思維，來探討氧化壓力造成四種重要的慢性退化病發生之簡單機制，俾供參考。

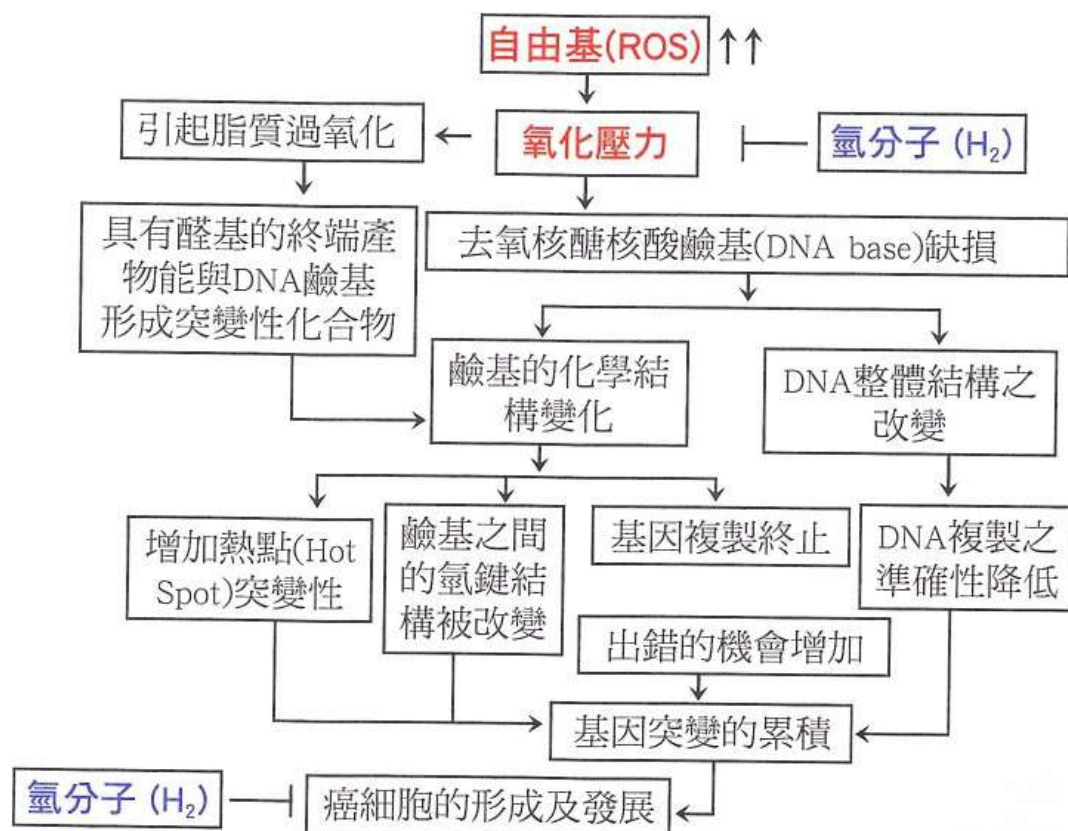
圖十二：甲硫胺酸/同半胱胺酸循環與慢性退化病之關係
Methionine/ Homocysteine Cycle: Critical etiological culprit of chronic degenerative diseases



(ii) 氧化壓力促成之DNA結構改變或突變及致癌發生之關聯性：

由於過多的自由基所引發的氧化壓力(或氧化應激)會對DNA造成二種不同的損傷。第一：氧化壓力會導致脂質的過氧化作用(Lipid peroxidation)，其最終產物具有醛基(Aldehyde; CHO)容易跟DNA的鹼基產生連結成俱有突變趨勢的化合物(Mutagenic adducts)。第二：過量的活性氧及活性氮可以造成DNA鹼基的損傷。這兩種損傷可導致鹼基的化學結構變化以及DNA整體結構之改變。接續下來，鹼基的化學結構改變，可導致三種後果：(1)增加熱點(Hot Spot)突變性；(2)鹼基之間的氫鍵結構被改變；(3)DNA之增生被抑制。再者，若DNA整體結構被改變，則可促成DNA複製之不準確性(Inaccurate replication)，這些因素綜合，將可導致細胞的突變性，增加最終產生癌化的機會。為了舒緩DNA被活性氧及活性氮之氧化損傷，使用氫分子可降低氧化壓力，進而降低突變性及罹癌之風險(詳見圖十三)。

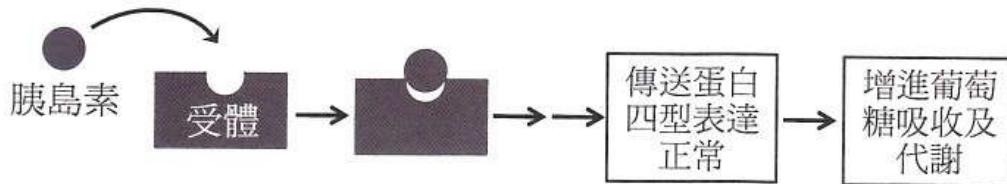
圖十三. 流式圖表說明氧化壓力 (氧化應激) 與癌症致病機制



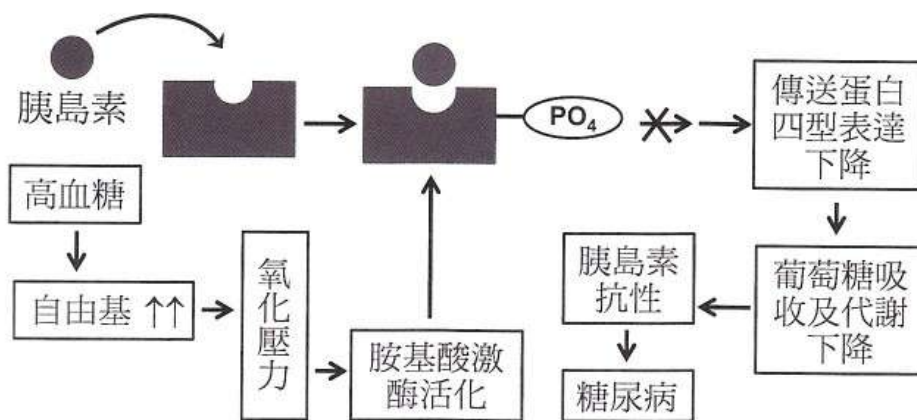
以上資料採用自Halliwell氏及Gutteridge氏的自由基生物醫學教科書地697頁(1998)年版。

(iii) 氧化壓力(或氧化應激) 與糖尿病發生之機制：

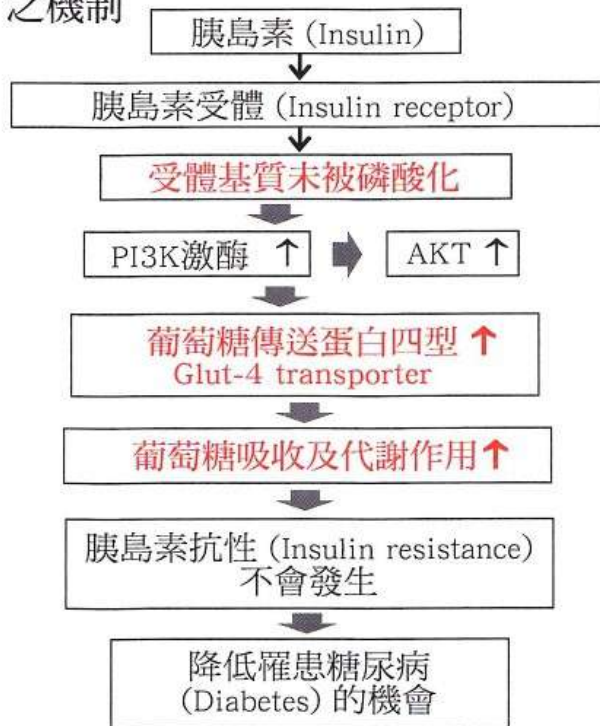
如圖十四 (A) 所示，通常的胰島素信息傳導之途徑為：胰島素首先作用於它的受體，在正常情況下（無氧化壓力），其受體的基質不會被磷酸化 (phosphorylation)，整體信息傳導得以順暢進行，最終產生足夠的葡萄糖傳送蛋白四型 (Glu 4 transporter)，增進葡萄糖之吸收及代謝，俾能避免胰島素抗性 (Insulin resistance) 之產生，以及糖尿病的發生 (如下圖所示)：



但在高血糖 (Hyperglycemia) 情況下，會導致大量自由基的產生，進而促成氧化壓力，並能因此啟動轉錄因子 (transcription factors) 之大量表達，以及活化一些胺基酸激酶 (Ser/Thr Kinase)，造成胰島素受體基質被磷酸化，使得正常信息傳導途徑被抑制，導致葡萄糖傳送蛋白四型表達下降，引發葡萄糖之吸收及代謝異常，以及胰島素抗性及葡萄糖之耐受性下降，最終產生糖尿病 (如下圖所示)：

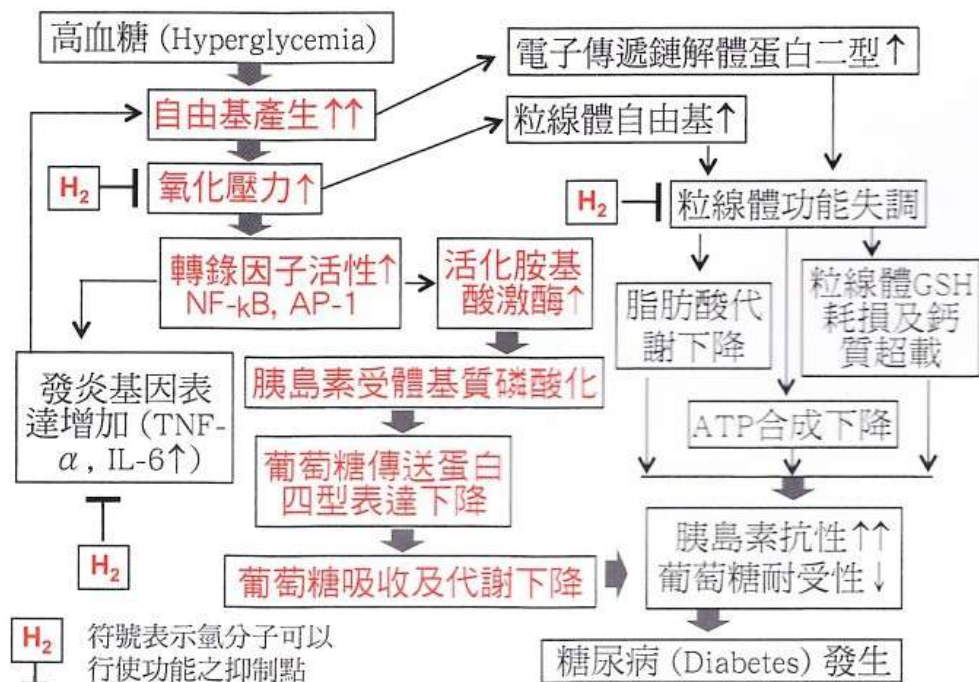


圖十四(A). 流式圖表說明氧化壓力 (氧化應激) 引發糖尿病之機制



(A) 正常途徑

圖十四(B). 流式圖表說明氧化壓力 (氧化應激) 引發糖尿病之機制



(B) 糖尿症病患

至於氫分子為何能夠扮演預防糖尿病的功能，在此簡單說明如下：首先，氫分子能夠抑制氧化壓力，進而阻止各種轉錄因子的表現。這個現象可以達成兩種阻止糖尿病可能致病的目的：(1)降低胺基酸激酶的活性，因而胰島素受體被磷酸化的程度下降，葡萄糖的代謝得以順暢；(2)細胞發炎因子之表現量降低，因而自由基的表現亦隨之下降，導致氧化壓力舒緩，而不致於干擾正常胰島素信息傳導途徑的功能 [如圖十四(B)]。

另外，氧化壓力造成糖尿病的另一個危險因子是它能引發粒線體 (或線粒體) 的功能失調，其機制有二：(1)粒線體內之自由基增加；(2)電子傳遞之解鏈蛋白二型 (Uncoupling protein 2；UCP-2) 之表達增加。因此，粒線體之功能失調，可誘發ATP的合成下降，脂肪酸代謝 (氧化作用) 降低，內源性抗氧化劑GSH之耗損加速以及粒線體鈣質超載，最終引發合成胰島素的貝他細胞 (β -cell) 的凋亡，導致糖尿病的發生。

另外值得一提的是睡眠不足 (Sleep loss) 也可能是引發糖尿病的危險因子之一。它的理由是睡眠不足，會使我們控制食慾的荷爾蒙失調：(1)食慾抑制因子 (Leptin) 下降，而食慾增進因子

(Ghrelin上升)；(2)晚間的皮質醇 (Cortisol) 及生長激素 (Growth hormone) 均會上升。這些荷爾蒙的失調，會造成我們攝取食物量增加。這樣的結果會導致下列兩種現象：(1)肥胖 (Obesity) 及(2)發炎細胞素的量增加 [例如：甲型腫瘤細胞壞死因子 (TNF- α)]。以上兩種現象的發生均會引發氧化壓力。因此，其後續的結果是產生胰島素的抗性以及對葡萄糖之耐受性減低，最終產生糖尿病 (參閱圖十五)。至於氫分子能夠如何地調控這些現象，以達到預防糖尿病之功能，分述於下：

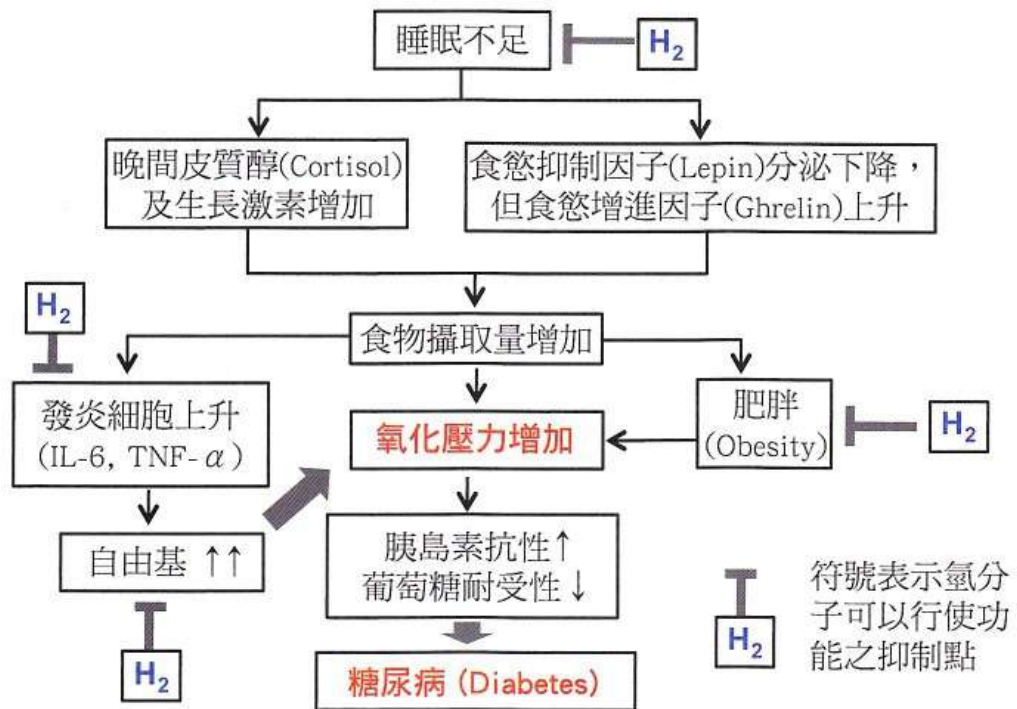
- (1) 文獻亦有報導，喝氫水或吸氫氣可以增加睡眠品質。
- (2) 文獻也有報導，氫分子可以經過纖維母細胞生長因子二十一型 (Fibroblast growth factor-21; FGF-21) 的調控而自然減重。
- (3) 氫分子可以抑制發炎細胞素的分泌，自由基之產量得以舒緩。
- (4) 氫分子能夠有效清除自由基，因而舒緩或降低氧化壓力，達到預防糖尿病之效果。

最後，高同半胱氨酸血症 (Hyperhomocysteinemia) 所促成之氧化壓力 (由於缺乏葉酸、維生素B₁₂以及維生素B₆) (表十一)。



可以促成內質網壓力 (Endoplasmic reticulum stress)，隨後引發胰島腺合成胰島素的細胞程式凋亡 (Apoptosis)，以及胰島素合成及分泌停頓，而產生糖尿病。氫分子可以舒緩及清除自由基，並且阻止程式凋亡 (Anti-apoptotic effect)，對於預防糖尿病可做出貢獻。

圖十五. 以流式圖表說明睡眠不足可能引發糖尿病之機制



表十一.促成高同半胱胺酸血症(Hyperhomocysteieimia)之部份決定因子一覽表

決定因子類別	成因簡述	備註*
(1) B群維生素缺乏	(a) 葉酸缺乏 (b) 維生素 B ₁₂ 缺乏 (c) 維生素 B ₆ 缺乏	無法提供Hcy再甲基化的原料 Hcy再甲基化催化酵素需B ₁₂ 做輔酶 代謝Hcy的酵素需要B ₆ 做輔酶
(2) 健康狀況	(a) 腎功能失調或嚴重腎病 (b) 心臟或其他器官移植 (c) 甲狀腺功能低下症	
(3) 生活型態	(a) 抽煙；(b) 酒精中毒；(c) 缺乏運動；(d) 喝過量咖啡。	
(4) 遺傳性酵素缺陷	(a) 甲硫胺酸合成酶缺陷 (Methionine synthetase; MS)	不能催化再甲基化功能
	(b) Cystathionine β-合成酶缺陷 (Cystathionine β-synthase)	不能利用轉硫基反應代謝 Hcy

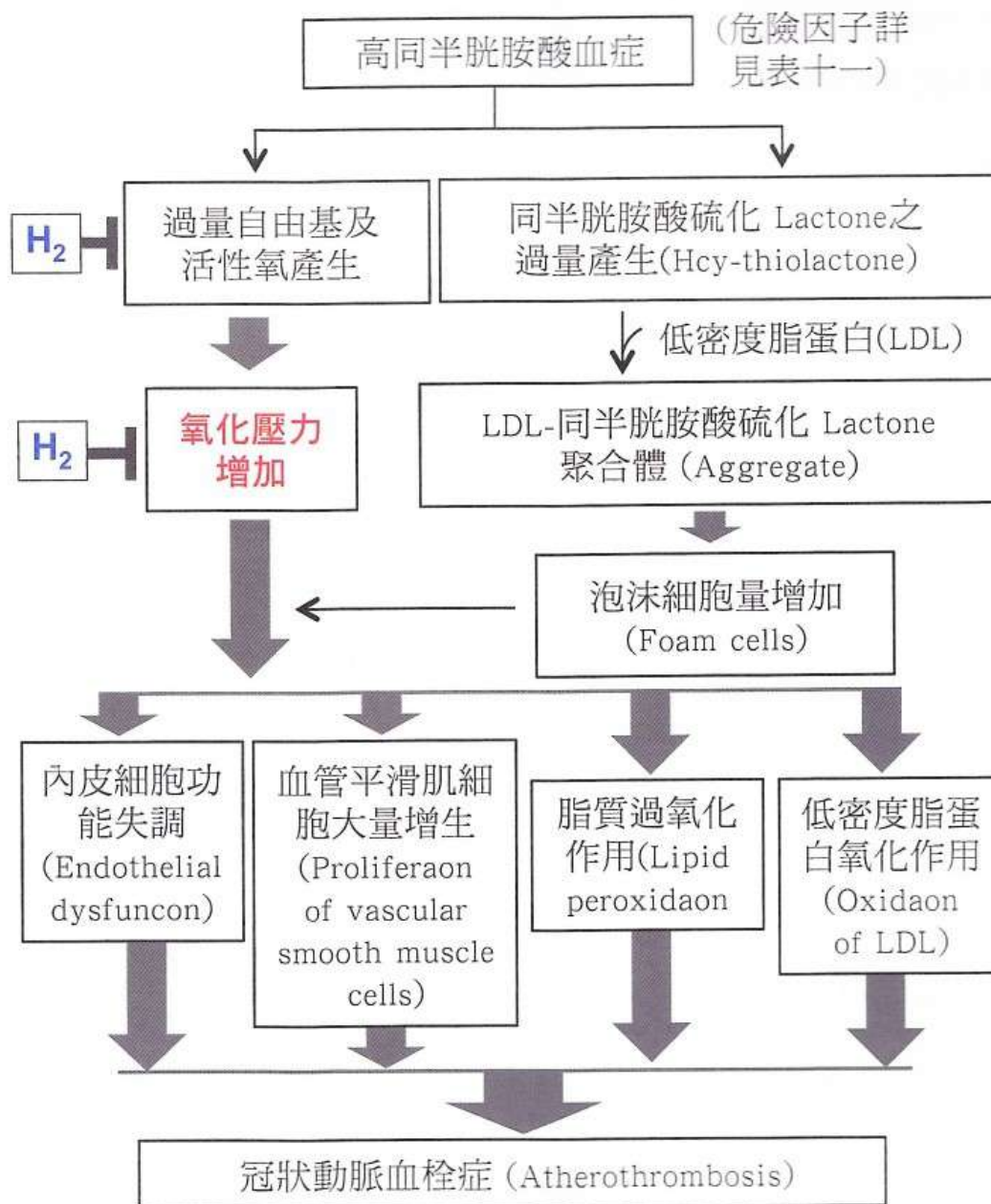
* 縮寫：Hcy= 同半胱胺酸 (Homocysteine)

(iv) 氧化壓力 (或氧化應激) 與心血管疾病發生之機制：

為了闡明氧化壓力促成心血管疾病之機制，筆者想以高同半胱氨酸血症 (Hyperhomocysteinemia) 造成心血管疾病中氧化壓力所扮演的角色為例，做一個全盤的說明，並且在流式圖表的各個機制的環節中，說明到底氫分子能扮演何種角色，來預防心血管疾病的發生。

如圖十六所示，高同半胱氨酸血症 (危險因子，詳見表十一) 會導致下列兩種現象發生：(1)過量的自由基及活性氧產生；(2)同半胱氨酸的環狀結構，稱之為homocysteine thiolactone會大量產生，容易跟血液中的低密度脂蛋白 (Low density lipoprotein, LDL；壞的膽固醇) 結合成聚合體 (Aggregate)，進而產生泡沫細胞 (Foam cell)。同時，因為高同半胱氨酸產生過量之自由基及活性氧 (Reactive oxygen species；ROS)，會促成氧化壓力的提高。氧化壓力提高可促成四種心血管相關的不良後果：(1)內皮細胞功能失調 (Endothelial dysfunction)；(2)血管平滑肌細胞大量增生 (Proliferation of vascular smooth muscle cells)；(3)心血管壁脂質過氧化作用 (Lipid peroxidation of vascular membrane)；(4)低密度脂蛋白氧化作用 (Oxidation of LDL)。

圖十六. 以流式圖表說明氧化壓力 (或氧化應激) 引發心血管
疾病之機制



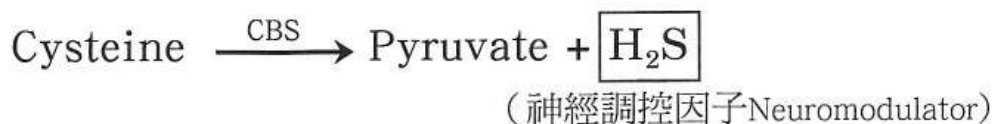


這四種因氧化壓力而產生的不良後果，最終可導致冠狀動脈血栓症(Atherothrombosis)。那麼氫分子到底能扮演何種角色，以預防心血管疾病的發生呢？首先，氫分子已證實，可以有選擇性的清除因高同半胱胺酸血症所產生的羥自由基，以及過氧化亞硝酸陰離子，因此舒緩自由基的產生總量，藉以降低氧化壓力，阻止內皮細胞的功能失調，血管平滑肌細胞增生，低密度脂蛋白之氧化作用以及血管壁之脂質過氧化作用，降低泡沫細胞之產生。因此，心血管疾病之發生率可以降低，以達成預防的效果。再者，如果能判定患者之高同半胱胺酸血症是由於缺乏B群維生素所引起(例如：葉酸、維生素B₆及B₁₂)時，利用維生素的補充，以及使用氫水，應可以達到加倍預防因氧化壓力所促成之心血管疾病之效果。

(v) 氧化壓力 (或氧化應激) 與老人痴呆症發生之機制：

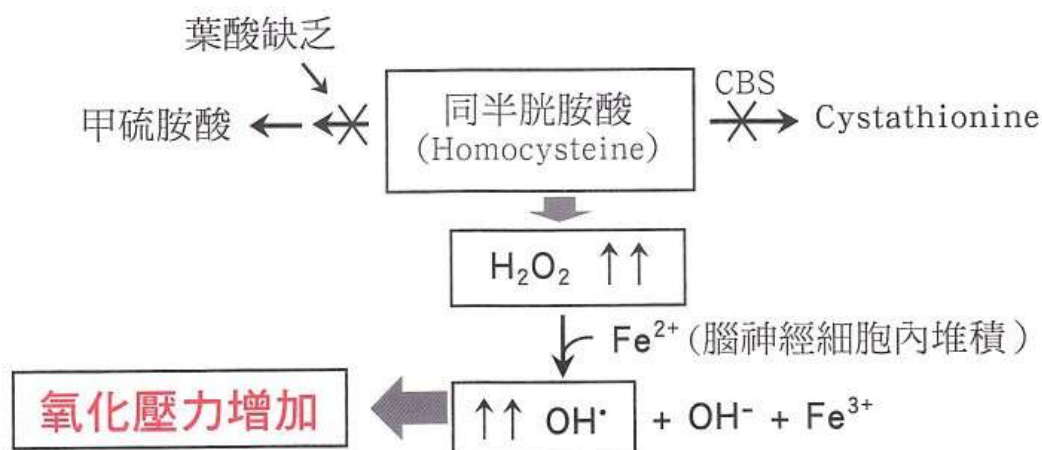
雖然老人痴呆症 [或稱阿茲海默症 (Alzheimer's disease)] 的成因，迄今尚未定論，但追根究底，還是離不了“氧化壓力”這個環節。那麼到底什麼原因造成神經細胞的氧化壓力呢？整體而言，老人痴呆症的發生是漸進式的，而且是隨著年齡的增加，而循序推進。

在初期症狀不明顯時，可能患者已有代謝方面的改變 (Metabolic changes)，到了中期，患者會適時應變且調適，但同時也會有氧化改變，引起神經功能的失調 (Loss of function)，例如：甲硫胺酸/同半胱胺酸循環 (詳見圖十二)，甲硫胺酸 (Methionine) 轉換成硫化腺苷甲硫胺酸 (S-adenosyl-methionine；SAM) 的產量極速降低，因而引發代謝同半胱胺酸的酵素 CBS (Cystathionine β -synthase) 的活性下降，而後者也是利用胺基酸 Cysteine 製造神經傳導氣體，稱之為硫化氫 (Hydrogen sulfide；H₂S)。



倘若 H₂S 的產量極速降低，最終可以引發健忘症 (Dementia)。當患者隨著年齡的增加進入末期，由於葉酸的缺乏 (吸收不良造成的)，以及 CBS 活性的降低，會引發高同半胱胺酸血症 (Hyperhomocysteinemia)。當同半胱胺酸進入腦神經細胞時，鐵質氧化還原狀態會改變，還原型的鐵質量 (Fe²⁺) 會大量增加，而且會使與老人痴呆症相關的 Amyloid- β 以 Tau 蛋白改變；同時，因為大量同半胱胺酸的堆積，產生過量的過氧化氫及活性氧。

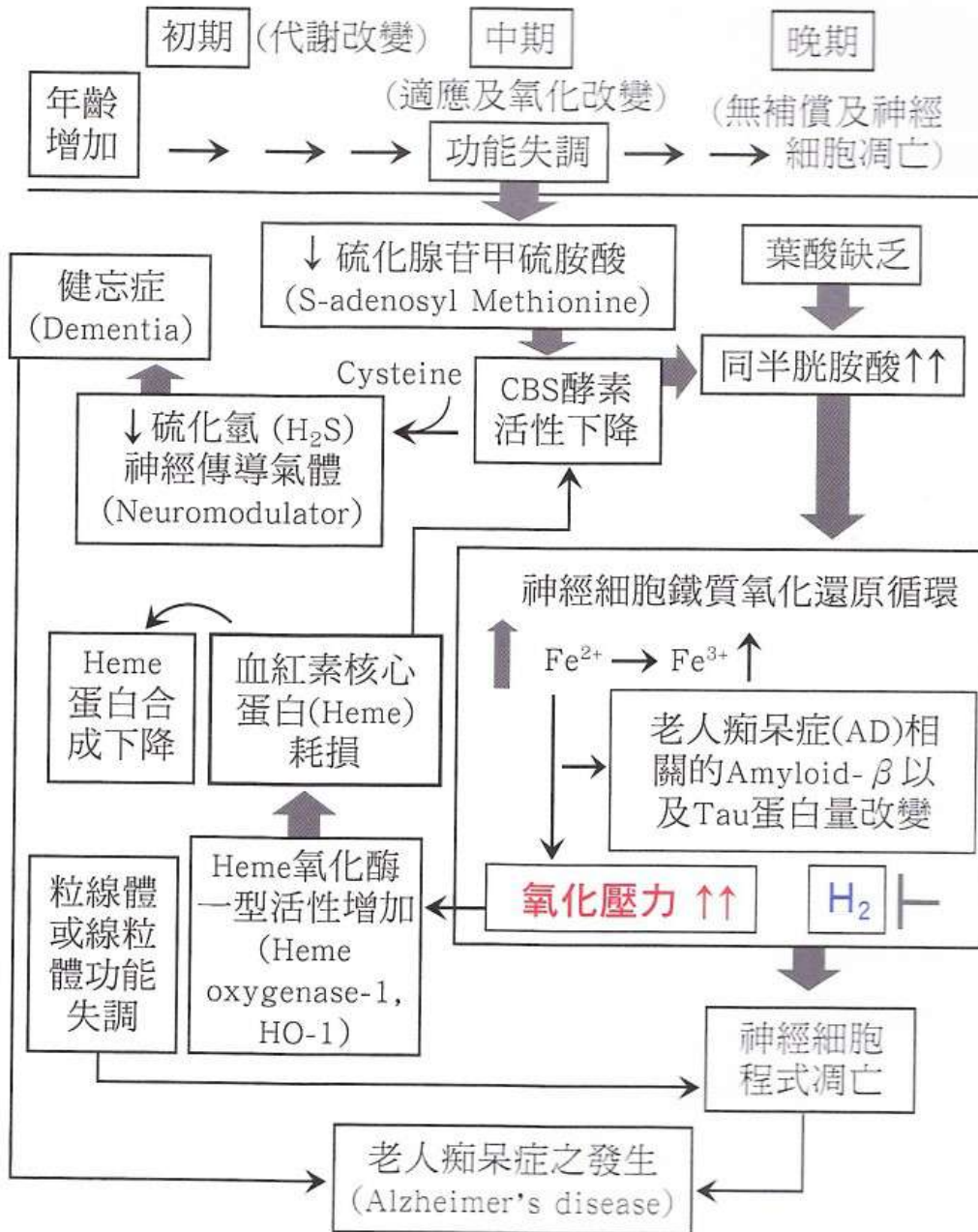
此時腦神經中的還原型鐵質會與過氧化氫作用產生大量的羥自由基，進而造成氧化壓力提升，如下所示：



當腦神經細胞內的氧化壓力增加時，他們會適時啟動保護機制，其中一種機制是血紅質氧化酶一型 (Heme oxygenase-1; HO-1) 活性增加，因而產生血紅質 (Heme) 的耗損過多，製造含血紅質蛋白之合成下降，引發粒線體 (或線粒體) 之功能失調。另外加上氧化壓力過劇，腦神經細胞會程式凋亡，最後導致老人痴呆症的發生 (請參見圖十七)。

由於氫分子可以選擇性清除羥自由基，並且能夠直接穿越腦血障礙 (Blood-brain barrier; BBB) 進入腦神經細胞 (註：一般抗氧化劑不能穿越BBB或直接進入腦神經細胞)，達成舒緩氧化壓力的目標。加上氧化壓力的源頭是因為葉酸缺乏，以及CBS活性下降 (註：該酵素需要維生素B₆做為輔酶)。因此預防老人痴呆症的最佳策略可能是呼吸氫氣 (或飲用氫水) 搭配B群維生素之攝取 (葉酸、B₁₂及B₆)。同時，不抽煙及不喝酒也是絕佳的預防之道。

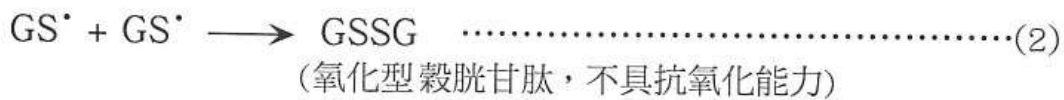
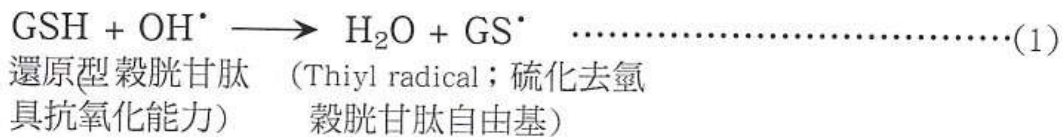
圖十七. 高同半胱胺酸、鐵質之氧化還原循環及老人痴呆症之可能機制圖



(5) 抗氧化劑治療的迷失 (Paradox of antioxidant therapy) :

茲因 (Oxidative stress) 可能是造成一些慢性退化病 (Chronic degenerative diseases) 包括癌症、糖尿病、心血管疾病以及老人痴呆症的元凶。因此，利用抗氧化劑治療 (Antioxidant therapy) 藉以舒緩氧化壓力，則被認為是理所當然的治療方式。但諸多大型臨床研究結果顯示，以抗氧化劑治療癌症、心肌梗塞 (Myocardial infarction ; MI)，以及粥狀動脈硬化症 (Atherosclerosis) 的病人，卻發現治療的效果並沒有想像中的好，甚至有相反的結果。因此，抗氧化劑治療疾病的臨床研究是失敗的。檢討失敗的原因有下列因素：(1)很多抗氧化劑是水溶性 (極性)，故無法穿越細胞膜而進入胞內，有效地協助清除內源性自由基，因此內部堆積之大量自由基，就可去氧化損傷DNA、脂質以及蛋白質，造成細胞凋亡。(2)眾所周知，粒線體是人體的發電機，製造高能量的腺苷三磷酸供身體所使用。但它卻也是我們身體內源性製造自由基的最大產地，加上它的抗氧化能力不是那麼強，所以粒線體是相當脆弱的胞器。穀胱甘肽 (由三個簡單的胺基酸接合成具有兩個巯基的小蛋白) 是粒線體的內源性抗氧化劑，但因為粒線體本身不能合成穀胱甘肽，必須從外部合成後，再由特殊的傳送蛋白送入粒線體，因此具抗氧化功能性之還原型穀胱甘肽 (GSH) 的數量有限。

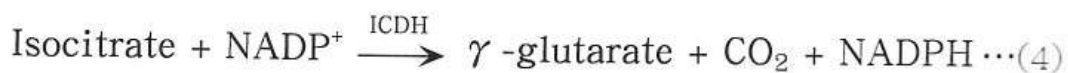
如果粒線體內部的自由基增多，其內部的還原型穀胱甘肽 (GSH) 就會被快速耗盡而變成氧化型穀胱甘肽 (GSSG)，其抗氧化作用(清除自由基的能力)，隨即消失。



所幸，GSSG可以經由穀胱甘肽還原酶之催化而再生，但需要NADPH做輔酶 (Cofactor)，如下所示：



粒線體內提供NADPH的來源是異構檸檬酸脫氫酶 (Isocitrate dehydrogenase ; ICDH)，如下所示：



由此看來，粒線體清除自由基的能力必須仰賴有足夠的GSH，順暢的GSSG再生系統以及NADPH的製造能力，缺一不可。至於外源性的抗氧化劑是否能輔助粒線體，清除其內部的自由基，

則是取決於這些抗氧化劑可否能進入粒線體。目前所知，絕大部份的抗氧化劑是無法直接進入粒線體的，也就是這個原因，以外源性抗氧化劑治療疾病未能達到預期的效果，可能是無法有效地輔助粒線體清除內部的自由基所致。(3)絕大部分的外源性抗氧化劑不能穿透腦血屏障 (Blood-brain barrier ; BBB)，故無法達成護腦之功能，對預防腦中風或老人痴呆症則無效能。(4)許多水溶性之抗氧化劑無法作標的治療 (Targeting strategy)，主要是這些抗氧化劑沒有受體 (Receptors) 的幫忙，無法做標的，故其治療的效果，當然會變差。(5)使用高劑量，可改變或干擾氧化還原的恆定作用 (Redox homeostasis)，導致抗氧化劑治療無效的結果。

基於上面所述的抗氧化劑臨床治療研究失敗之經驗，找尋一種理想的抗氧化劑，必須具備有下列的特性：

- (1) 抗氧化劑本身必須具備清除細胞內外自由基的特性。換言之，抗氧化劑本身必須具有穿透細胞膜，自由進入粒線體以及穿越腦血屏障的能力。

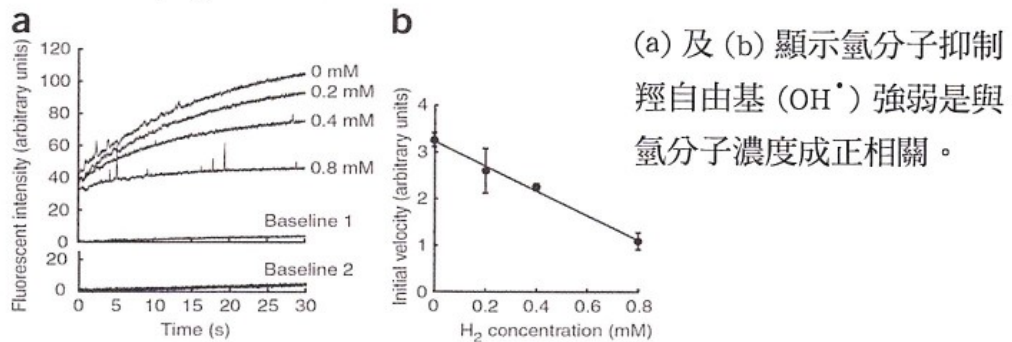
- (2) 抗氧化劑本身具有選擇性清除毒性較強的自由基(OH·及OONO⁻)，但不會影響毒性較弱的信息傳導自由基(O₂·⁻及H₂O₂)。
- (3) 抗氧化劑本身不會影響氧化還原恆定作用 (Redox homeostasis)。
- (4) 抗氧化劑本身能夠迅速傳送至細胞或組織，有效地利用它來清除細胞內外的自由基。

事實上要找尋俱有上列四項特性的抗氧化劑，絕對不是一件容易的事。還好，上天不負苦心人，日本氫氣研究中心的太田成男教授 (Professor S. Ohta)，經過四年的潛心研究，終於發表了一篇突破性的論文於國際知名的自然醫學 (Nature Medicine) 學術期刊，首度証實氫氣確實是一種近乎完美的天然抗氧化劑，而且它具有我們夢寐以求的上列四種特性。這篇論文的抬頭為「Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals」(Ohsawa I et al. Nat Med 13 : 688-694, 2007)。在這篇論文內，有兩項重大的發現，簡述如下：

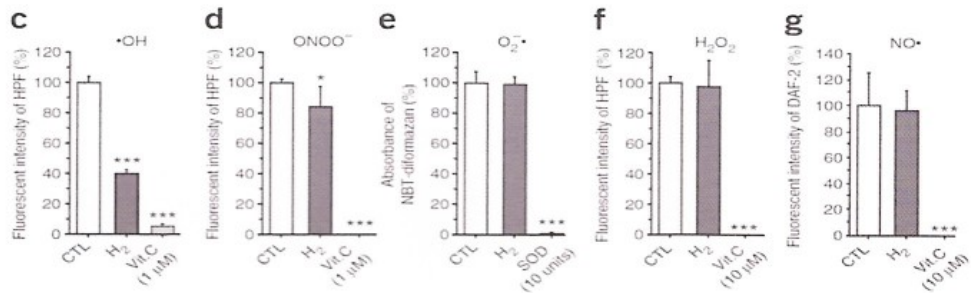


(1) 首度證實氫氣能選擇性(Selectivity)及有效清除羥自由基 (Hydroxyl radical OH^{\bullet}) 以及過氧化亞硝酸陰離子 (Peroxynitrite ; OONO^-)，但對超氧陰離子 (Superoxide anion ; $\text{O}_2^{\bullet-}$) 以及過氧化氫(Hydrogen peroxide ; H_2O_2) 則不影響(詳見圖十八)。

圖十八. 氫分子能選擇性清除身體最毒 ($\text{OH}^{\bullet} + \text{OONO}^-$) 而不影響較弱毒性 (具有信息傳導功能) 的自由基($\text{O}_2^{\bullet-} + \text{H}_2\text{O}_2$)



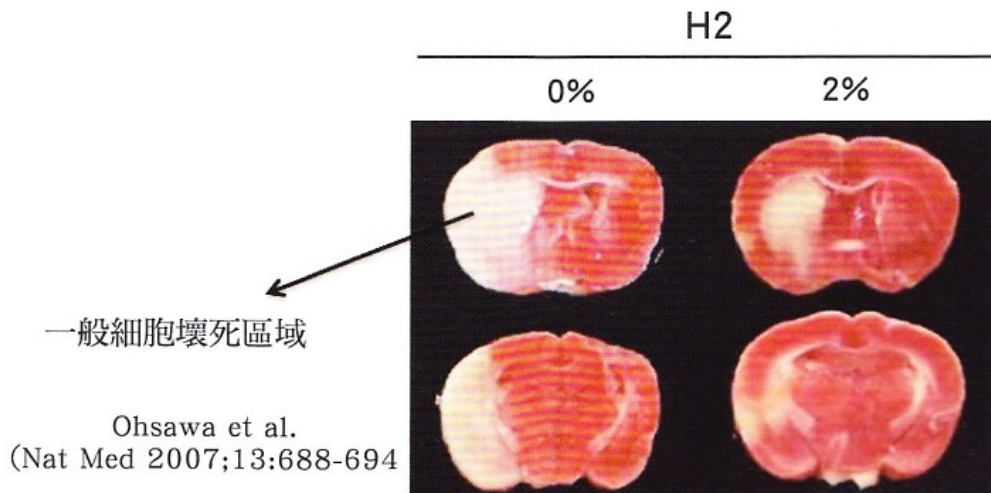
(c) 及 (d) 顯示氫可以選擇性清除羥 (OH^{\bullet}) 及過氧化亞硝酸陰離子(OONO^-)



值得一提是氫分子清除 OONO^- 的效率僅是 OH^{\bullet} 的一半，到底它的機制為何，迄今倘未有答案，但筆者的解釋可能如下所示： OONO^- 接受一個氫離子轉變成酸 (OONOH)，而後者可裂解成羥自由基以及二氧化氮自由基。隨後羥自由基即可被氫分子所選擇

性的清除(就因為 OONO^- 部份結構轉為羥自由基而已，所以我認為氫分子清除部份 OONO^- 之能力較羥自由基效率差，可能是基於這樣的原因)。

(2) 氫分子可以有效保護腦神經細胞因缺血再灌注(模擬腦中風之實驗模式)產生之氧化損傷。在這個新的發現裡，太田成男教授的研究群是以動物做為實驗模式。實驗的對照組不給氫，另外一組給予2.0%的氫氣呼吸，實驗結果顯示不給氫的動物，腦部會因為大量自由基的傷害而壞死(Necrosis)；相反地，動物吸氫(2%)則腦部細胞安然受到保護(詳見附圖)。



總結以上的實驗步驟，研究所使用之氫分子濃度均小於4.7%。在這樣的濃度下，它是非常安全的(註：氫分子濃度介於4.7-75%)



，而且在有氧的情況下，點火才會燃燒)。因此，他們建議氫氣是一種安全及有效的抗氧化劑，並且不會有不良的副作用（詳見表十三）。這樣的結果顯示氫分子的使用可以進一步拓展到其他疾病的預防及治療上。

(五) 氫分子的特性

(i) 氫分子的物理性質：

氫氣是無色無味及無臭的雙原子氣體分子。它的密度非常小，是自然界相對分子質量最小的氣體（約空氣質量1/14）。

氫氣的滲透性很強，在常溫下可透過橡皮及乳膠管，而在高溫下可透過鈮、鎳、鋼等金屬薄膜。

氫氣的擴散速度快，在液體或人體組織中，氫的擴散速度為氮的3.74倍，氮的1.41倍。

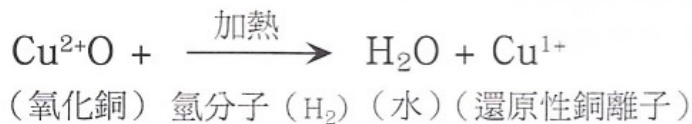
氫氣只能在溫度超過527°C才會燃燒；同時它的濃度在4-75%(v/v)才會跟氧氣混合，產生爆炸。水中只能溶氫<4%，因此氫是安全的。

(ii) 氫分子的化學性質：

氫分子是化學週期表中的第一個元素。宇宙的質量大約75%化學元素是由氫所組成。但非常奇特的是在地球大氣中，氫氣

的含量卻低於1ppm (百萬分之一)，因此在這樣的環境非常適合人類居住，因為不會發生燃燒或爆炸現象。但在距離地球25公里外的太空氣層中，則是充滿了氫及氫氣。氫分子具有很強的還原性。

。例：



目前，我們可以利用這個氫的還原性能力，來偵測氫的存在。最流行的方法是利用甲基藍(Methylene blue ; MG)。



(iii) 氫分子的生物特性：

氫分子具有很好的滲透分佈特性 (Diffusion distribution characteristic)，所以能自由穿透細胞膜至細胞質 (Cytosol)，因此能保護細胞內的胞器，包括粒線體(Mitochondrion)以及核仁 (Nuclei)。另外，氫分子亦可直接進入粒線體，並且能夠穿透腦血屏障 (BBB)。以上三種生物特性是其他的天然抗氧化劑所不能及的。



(iv) 氫分子是完美抗氧化劑的理由：

- 氫氣對血中生理指標如溫度、血壓、pH值及氧氣分壓均無影響。
- 氫氣對代謝性的氧化還原反應 (metabolic redox reaction) 及細胞信息傳遞無影響。
- 人類對高濃度的氫氣耐受力強，且無其他副作用。
- 氫氣具抗氧化能力，抗發炎，可抑制細胞凋亡及抗敏感性。
- 氫氣可穿透腦血障礙 (Blood-brain barrier; BBB) 並能夠直接進入粒腺體，防護自由基之傷害。
- 氫氣具有選擇性 (selectivity) 的清除兩種毒性最強的自由基 ($\text{OH}\cdot$ 以及 OONO^-)，但對 $\text{O}_2\cdot^-$ 及 H_2O_2 則不反應。
- 氫分子之滲透性以及擴散速度很強，可以快速傳送至各組織有效的利用。



(六) 氫氣使用安全性之實證說明：

根據文獻報導資訊，筆者彙總了七大項證據証實氫分子的使用是安全無慮的。茲分述如下：

(i) 證據一：

人類腸道俱有一些含造氫酵素 (Hydrogenases) 的細菌，它們可以利用未消化的碳水化合物作為基質 (Substrates) 而產生氫氣。根據文獻報導，採用化學分析法去量測氫分子每日的產量，約有1.5公升之多，故人類確實早已跟氫分子有所接觸，亦養成了對氫分子的耐受力，而且並未發現對人類有毒害作用。很多醫院的檢驗室早已利用口氣中所含之氫氣量來分析腸道細菌的多寡，可見人類早知體內有細菌製造的氫氣存在，但不知它是對身體有益的。

(ii) 證據二：

氫氣運用於潛水醫學已有兩百多年的歷史。通常潛水人員利用呼吸高劑量之氫氣 (54-98%) 來預防及舒緩潛水壓力對人體產生的高壓神經綜合症 (decompression sickness)。可見高劑量之氫分子進入人體並不會產生其他的副作用，因為氫分子俱有很強的穿透性及滲透力，很快地由體內排出體外。



(iii)證據三：

根據危險物質研究資料庫(MSDS)的資料顯示，證明氫氣並無特異性的毒性反應 (Specific toxic responses)。因此，這個證據更能突顯氫分子是安全的。

(iv) 證據四：

據文獻報導，飲用飽和氫水 (2% H_2 ，pH7.4) 之實驗證實氫水不但不具有突變性 (Mutagenicity)，而且無基因毒性(Genomic toxicity)。

(v) 證據五：

又據另一文獻報導，以富氫生理食鹽水 (Hydrogen-enriched buffered saline solution) 施打於急性腦中風的病人的實驗證實，在施打後90天，發現病人安全而且無副作用，並且能配合一般治療程序來使用。這是個令人振奮的發現，而且是証實氫分子安全的明證。

(vi) 證據六：

根據實驗證實，氫氣溶於水的最大溶解度 (Solubility) 很小，僅有1.6ppm (0.8mM；<4%)，這是符合安全的標準。其理由是氫氣濃度4-75% 之範圍，加上有氧氣的存在，點火才會燃燒



(溫度要超越 500°C)。因此，氫水是絕對安全的。也就是因為這個理由，氫、氧能夠分離的製氫技術才是最佳的機型。

(vii) 證據七：

2014-2015年，歐美、日本及中國均公告氫氣為安全的食品添加劑，並且明文公告氫分子溶於水中或飲料歸類為GRAS等級 (Generally recognized as safe ; GRAS)，表示飲用氫水是安全無慮的。

以上所彙總之七大證據，均足以證明使用氫分子是絕對安全的。筆者也將它們整理成一表列，供讀者快速瞭解氫分子的安全性，俾供參考 (表十二)。

表十二. 氫氣使用安全性之實證表列

項目序號	實證描述
1	氫氣是一種內源氣體 [經由人類腸道含造氫酵素 (Hydrogenase) 之細菌，利用未消化之碳水化合物為基質，製造氫氣]。據文獻報導，每日約1.5升的氫氣產生 (補入來源文獻)。醫院檢驗室早已利用口氣中所含之氫氣分析腸道細菌之多寡。故人類其實早已跟氫氣有所正面接觸。



2	氫氣運用於潛水醫學已有兩百多年之歷史。通常潛水人員利用呼吸氫氣 (54-98%) 以預防及舒緩潛水壓力對人體產生之高壓神經綜合症。
3	根據危險物質研究資料庫 (MSDS) 的資料顯示，證明氫氣並無特異性的毒性反應。
4	實驗證實飲用飽和氫水 (2% H ₂ , pH:7.4) , 不具突變性 (Mutagenicity) 及無基因毒性 (Genomic Toxicity) 。
5	實驗證實以富氫生理食鹽水 (Hydrogen-enriched buffered saline solution) 施打於急性腦中風的病人。90天後發現病人安全而且無副作用，並能配合一般治療程序來使用。
6	氫氣溶於水的最大溶解度 (solubility) 僅有1.6ppm (0.8mM ; <4%) , 符合安全的標準[註：氫氣濃度在4~75%之範圍，加上有氧氣等助燃物的存在，點火後才會有爆炸的疑慮]，故氫、氧分離之製氫技術是最佳之機型。
7	2014-2015年的歐美、日本及中國均公告氫氣為安全的食品添加劑，並且明文公告氫分子溶於水中或飲料中，被歸類為GRAS等級 (Generally recognized as safe ; GRAS) , 表示飲用氫水是安全無慮的(表十三)。



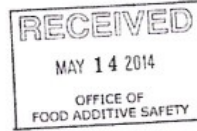
在2014年4月28日，兩位MitoGene飲料公司的共同創辦人庫克 (Cook CC) 以及瓊斯 (Jones DR) 函送美國食品及藥物管理局 (Food and Drug Administration ; FDA) 之食品添加物安全署 (Office of Food Additive Safety ; OFAS) 之文件中有提到下列：氫分子溶於水中應當歸屬GRAS等級，而且也不必經過未上市前審查程序 (Premarket approval requirement) (適用於食品、藥物以及化妝品條款)。他們所持之根據以純氫 (99.995%) 利用高壓技術 (~100 psi) 所製成富氫飲料中 (氫水、果汁以及飲料) (類似以CO₂打入水中之氣泡飲品)。發現氫分子溶於這些飲品中的量僅有0.0214c.c. H₂/c.c. H₂O (大約2%H₂)。這個濃度是大大小於氫分子的燃燒最小界限 (lower flammability limit)。同時，溶解的氫分子是完全無毒性以及不可燃性 (Non-flammable)。筆者亦將該英文函件列表，俾供讀者參考(表十三)。



表十三. 純氫氣打入水中(飲料) 的步驟被公告歸類為GRAS 安全之實證文獻(2014)

April 28, 2014

Office of Food Additive Safety
Division of Biotechnology and GRAS Notice Review. (HFS-255)
Center for Food safety and Applied Nutrition
Food and Drug Administration
5100 Paint Branch Parkway
College Park, MD 20740



GRN 000520

In accordance with the 21 CFR 170.36 (62 FR18937; April 17, 1997), MitoGene Beverage Company, LLC hereby provides notice of a claim that the use of **molecular hydrogen (H₂) solubilized in water** is generally recognized as safe (GRAS) and therefore exempt from the premarket approval requirement of the Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

Hydrogen (H₂)-enriched beverages (including drinking water, flavored water, and soft-drinks), are produced by introducing high purity (99.995%) hydrogen gas into purified drinking water under high-pressure (~ 100 psi), loosely analogous to the carbonation process for carbonated beverages. This process solubilizes hydrogen gas at the saturation limit of water. Due to the chemical solubility of hydrogen in water, the concentration in such beverages reaches up to 0.0214 mL H₂ (gas)/mL H₂O (liq). In contrast, carbonated beverages may contain up to 1.72 mL CO₂ (gas)/mL H₂O (liq). The resulting product contains hydrogen at a concentration well below the lower flammability limit. In this form, dissolved hydrogen is completely non-toxic, and non-flammable.

04/28/2014

Dr. Cody C. Cook, Ph.D., M.D.
Founder, MitoGene, LLC
Cody.Cook@Gmail.com
501-258-3079

(b) (6)

Apr. 28, 2014

Dr. Drew R. Jones, Ph.D.
Co-Founder, MitoGene, LLC
DrewRJones@Gmail.com
505-250-9921



(七) 氫分子的攝取法

(1) **淺談攝取法**：氫分子的攝取方法，大致可分為下列四種：
(i) 通過呼吸給氫法；(ii) 飲用富氫水；(iii) 利用點滴傳送現做的富氫生理食鹽水，以及(iv) 利用氫浴直接吸收氫分子。茲分述這些方法的優缺點，俾供參考。

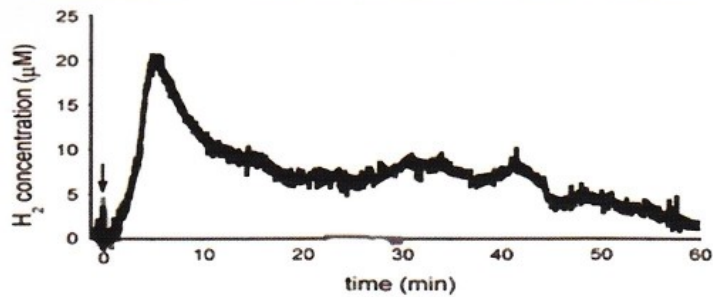
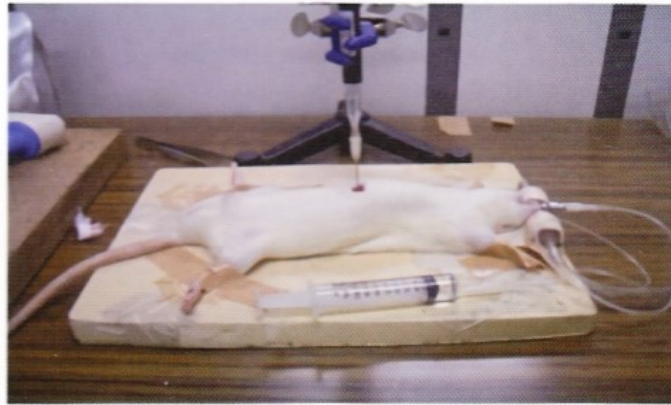
(i) 通過呼吸給氫(Inhalation of hydrogen gas)：

我們攝取氫分子最簡單的方法是利用三種不同的裝置，直接吸入氫分子。這些裝置包括(a) Ventilator circuit (呼吸器管路) (b) Facemask (面罩) 以及(c) Nasal cannula (鼻孔吸氣器)。由於氫分子俱有超強的擴散性及滲透性，吸氣之後能快速到達組織，扮演它獨特的抗氧化功能，這就是吸氫法的最大優點。因此，吸氫法是非常適合防禦急性氧化壓力 (Acute oxidative stress) 所造成之氧化損傷。吸氫法另一個優點是氫分子不會影響血壓，因此它用於治療心肌梗塞 (Myocardial Infarction) 非常有用，因為在灌注藥物時，如果引起血壓的變化，對病患會造成不良的後果。再者，吸氫之濃度通常是小於4%，在此濃度之下，氫分子與空氣或者純氧混合，完全不會有爆炸的疑慮，所以是安全的。另外，根據動物實驗的資料顯示，吸氫分子之後，通常在靜脈氫分子的濃度遠比動脈低很多，這就是氫分子有效地進入組織之明證。



通常要偵測標的組織或器官的氫含量，是以測氫微電極直接插入標的組織或器官量測的（圖十九）。

圖十九. 強制灌注富氫水（15c.c./公斤，0.8mM H₂）後，以氫電極直接插入肝臟(上)偵測氫含量(下)



（取自太田成男教授發表於Current Pharmaceutical Design 有關於氫分子最近進展之綜說論文，2011）

(ii) 飲用富氫水 (Oral intake of hydrogen-enriched water) :

由於吸氫法的最大缺點，是不方便適用於每天例行，及長時期的使用。同時，如果製氫的機器太重也不方便於攜帶。

因此，吸氫法不是一種便利以及實用的攝氫法。有鑒於此，飲用以純氫打入水中的富氫水，不失為一種簡便及實用的攝氫法。同時，也有文獻證實，使用富氫水與吸氫法之有效性大致是相同的。不過，因為氫分子很容易從水中逃脫，不易保存，所以筆者建議能夠利用純氫製造機，將純氫直接打入飲用水中製成之氫水，即產即喝，才是上上策。

(iii) 利用點滴傳送現做的富氫生理食鹽水 (Injection of Hydrogen-enriched saline) :

由於氫分子容易逃脫的特性，飲用富氫水到達腹部以及腸道時，消失快速，因此，做實驗時，不太容易掌控氫分子的濃度。有鑒於此，以注射富氫生理食鹽水的方法，才能有效地監測氫分子的含量。所以目前有關研究氫分子效應的動物實驗，大部份都採取注射富氫生理食鹽水的方法。

(iv) 利用氫浴直接吸收氫分子法 (Direct absorption of hydrogen via hydrogen bath) :

由於氫分子能快速穿透皮膚，並經由血液可傳送至全身，因此，我們可利用溫水氫浴，讓全身快速攝取到氫分子。根據文獻報導，利用微電極偵測皮膚排氣所含之氫分子濃度，證實在短短十分鐘浸泡氫浴，氫分子即可分佈到全身，因此，利用氫浴攝取氫分子的方法是非常有效率及簡便的方法，在日本相當流行及受



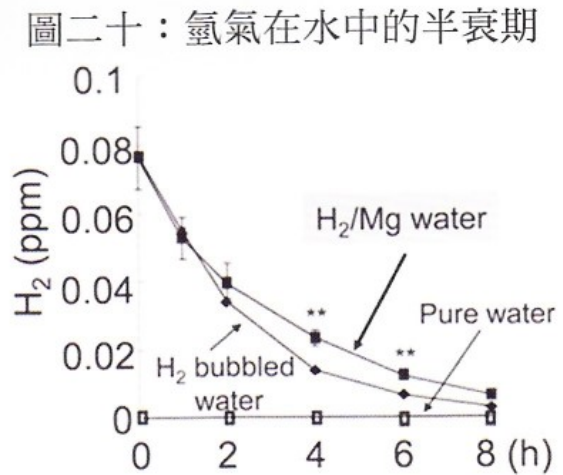
歡迎。但這種方法的缺點是它需要大型的製氫機，因此難於普遍化。另外值得一提的是，溫水氫浴已在韓國盛行，用來治療孩童罹患紅腫皮膚炎 (Atopic dermatitis) 的案例，成果相當不錯。

(2) 氫氣在水中的半衰期：

為了更有效的利用氫分子來舒緩體內的氧化壓力，我們必須要瞭解到底氫分子在水中能保存多久，才能適時的再補充氫水，以達到氫分子清除體內自由基的最大效能。根據2009年發表在 PLoS ONE 的論文，氫分子存在於水中的半衰期 (氫濃度消失50% 所需的時間) 大約是2小時 (圖二十)。這個數據的取得是由縱軸 H_2 濃度的一半值 (即0.4ppm)

，劃一條線交於兩條曲線 (由鎂棒製氫或將 H_2 直接打入水中所製成的氫水)，然後再劃一條垂直線相交於橫軸，所得的值為2.0小時，即為氫分子存於水中的半衰期 (Half-life)。氫在水

中的半衰期2.0小時的含意就是氫氣每2.0小時消失一半，因此，我們如果能適時 (例如4-6小時) 補充氫水，則體內含氫的濃度就不會耗盡，因此能達成有效的保護效果。

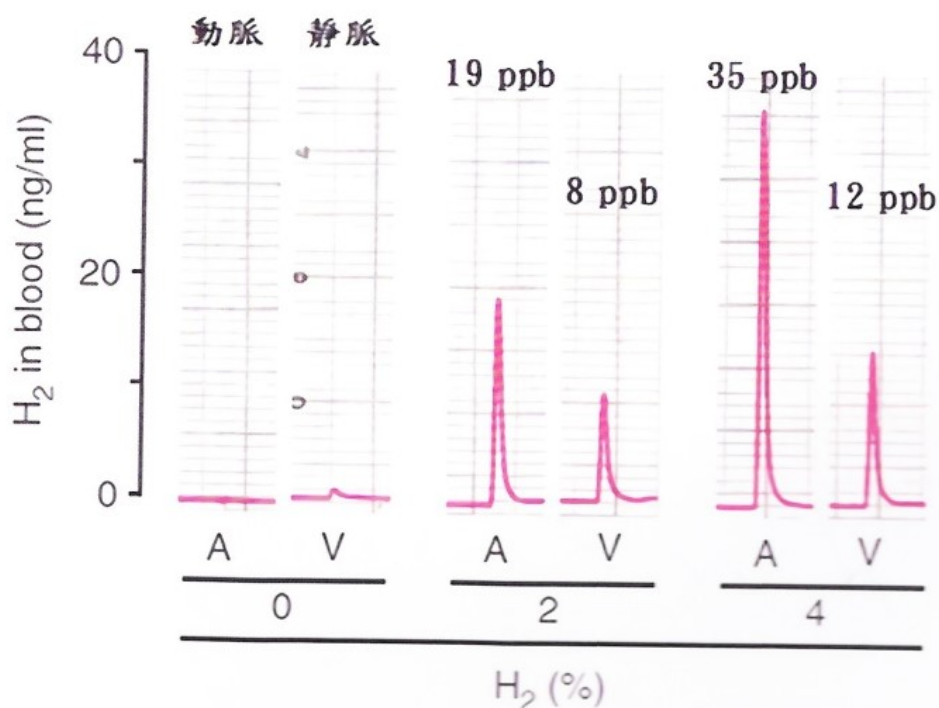


本圖取自：PloS ONE 4(9):e7247, 2009

(3) 吸氫後血中的溶氫量偵測：

如圖二十一所示，利用缺血再灌的實驗模式，動物在麻醉的情況下，給予0至4.0%的氫分子。一小時後，利用氣相層析法 (Gas Chromatography) 偵測動脈 (Arterial) 及靜脈 (Venous) 血中之氫含量圖譜。由圖中可以明顯地看到動脈血中的氫濃度都較靜脈血中之氫濃度要來得高很多，這是證明氫分子已被輸送至組織的一個現象。

圖二十一. 吸氫保護以缺血再灌 (Ischemia- reperfusion) 模式造成腦部損傷之動物實驗偵測氫分子濃度之實証圖式



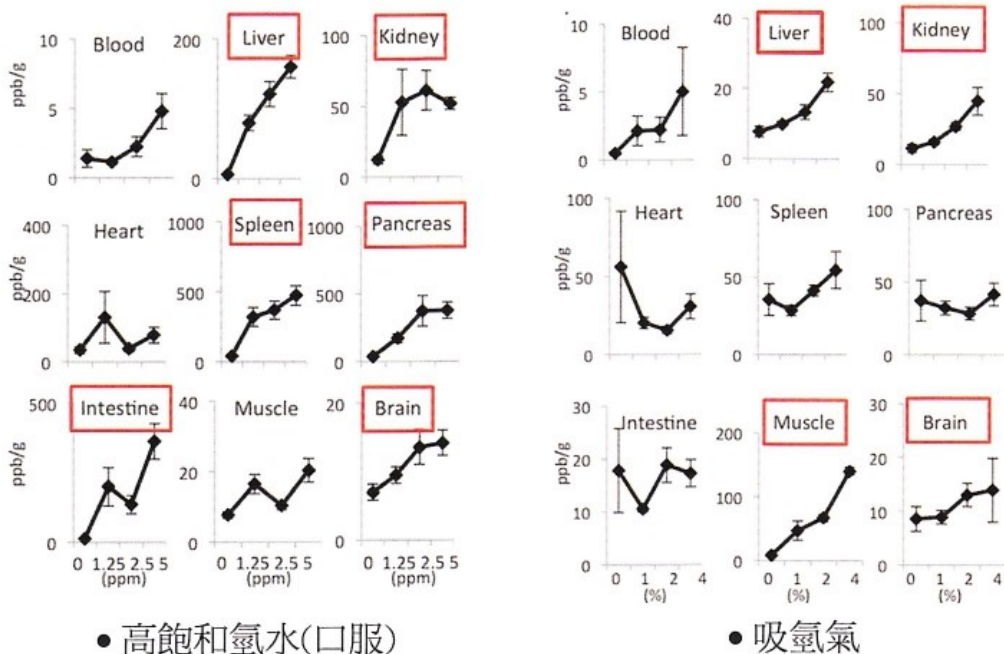
本圖取自太田成男教授發表在自然醫學期刊 13:688 (2007)



(4) 使用氫水或吸氫氣後各組織之含氫分佈情形：

為了更有效率地使用氫分子預防各類疾病的發生，我們有必要瞭解不同攝取氫分子的方法，其散佈到各組織的氫分子濃度及分佈情形。根據2014年發表在Sci.Report的論文結果顯示，飲用氫水及直接吸氫法，其氫分子分佈到各組織的濃度，有著非常明顯的差異。首先，口服高飽和的氫水後，共有六個器官含氫量較高，依序為脾臟>胰島腺>肝臟>小腸>腎臟>腦部。相反地，若吸氫後，共有四個器官含氫分子較高，依序為肌肉>腎臟>肝臟>腦部。(請參照圖二十二)

圖二十二. 飲用氫水或使用吸氫法在各器官中氫分子之分佈圖比較



● 高飽和氫水(口服)

● 吸氫氣

[本圖取自 Sci. Report 30: 5485 (2014)]



從預防糖尿病的角度而言，飲用氫水可能比較有效，因為氫分子在胰島腺的濃度較高。文獻顯示胰島腺是我們器官中抗氧化酵素的分佈最弱的器官（不含代謝過氧化氫的酵素，Catalase），而過氧化氫又是可以自由進出胰島腺，很容易遭受到自由基或活性氧的傷害，更甚者，許多抗氧化劑根本無法進入胰島腺，如果胰島腺無法逃脫自由基的傷害，或甚至凋亡，則製造胰島素的能力耗盡，就會產生二型的糖尿病。因此，如果有氫分子的保護，則胰島腺製造胰島素的能力就不致於崩壞，而產生糖尿病。同樣地，飲用氫水，氫分子分佈在肝臟的濃度也高，可能是因為氫分子與肝糖（Glycogen）有很強的親和力（Affinity），存留在肝臟的時間可以延長，增加其抗氧化的效能。另外，氫分子已被証實可以抑制轉錄因子NF- κ B掌握的發炎細胞素（Inflammatory Cytokines）的產生，包括腫瘤壞死因子- α （Tumor necrosis factor- α ；TNF- α ）、介白素-6（Interleukin 6；IL-6）等，而這些發炎細胞素具有產生大量自由基的能力，如果不能有效的清除，必將造成肝細胞的氧化損傷，或甚至凋亡。氫分子具有獨特的能力，可以抑制這些發炎細胞素的堆積，可以把自由基的產量壓制下來，舒緩氧化壓力，讓肝細胞不會受傷害，因此氫分子俱有特殊的保肝作用。



(八) 結論

因應國內人口老化的趨勢，發展「老化相關產業」，藉以提高高齡族群的生活品質，以及預防與老化相關之慢性退化病 (Chronic degenerative disease)，包括癌症、糖尿病、心血管疾病、阿茲海默症 (或稱老人痴呆症) 以及巴金森氏症等，是刻不容緩的事，降低國人及高齡人口致病的機會，將無形中可以減低社會成本的開銷。同時，為推動健康老化 (Healthy Aging) 的概念，使高齡族群能夠享受優質的生活品質，採取有效的預防策略，是達成這個目標的唯一手段。目前筆者認為氫分子的應用可能是所有預防策略中的佼佼者。

臺灣的十大死因中，慢性退化病共佔七項，而這些慢性退化病的元凶是氧化壓力，因此從預防醫學的觀點而言，能夠有效的降低氧化壓力，必能有效預防這些慢性退化病的發生。目前，氫氣醫學的革命性崛起，提供我們一項絕佳的預防疾病的武器，我們應該好好地利用它來舒緩我們體內的氧化壓力。最後筆者認為氫分子以它獨特的生物特性包括可以穿透細胞膜，自由進入粒線體，穿越腦血屏障，搭配它抗發炎、抗敏感以及抗細胞凋亡等，將為人類帶來前所未有在預防疾病上的貢獻。



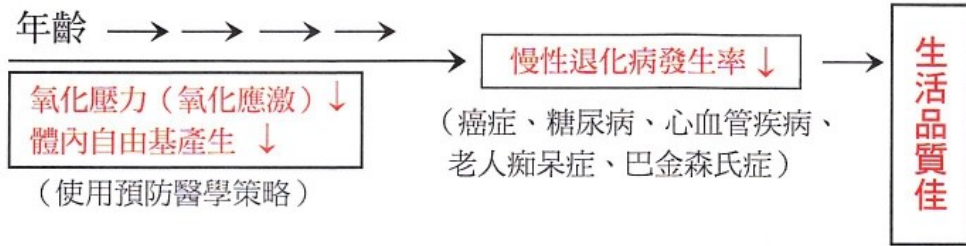
預防疾病之原理及應用實證

貳

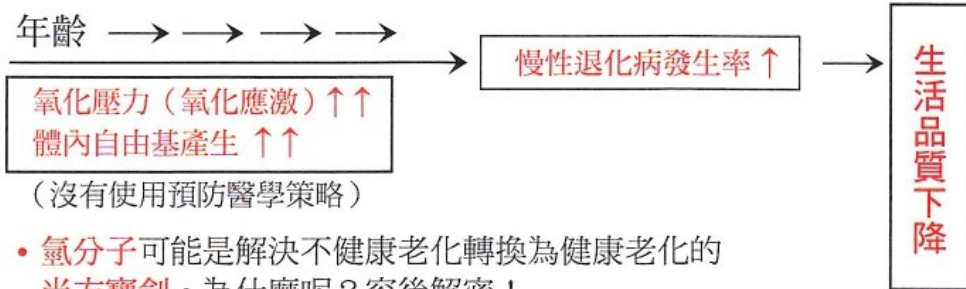
氫分子預防疾病應用實證篇



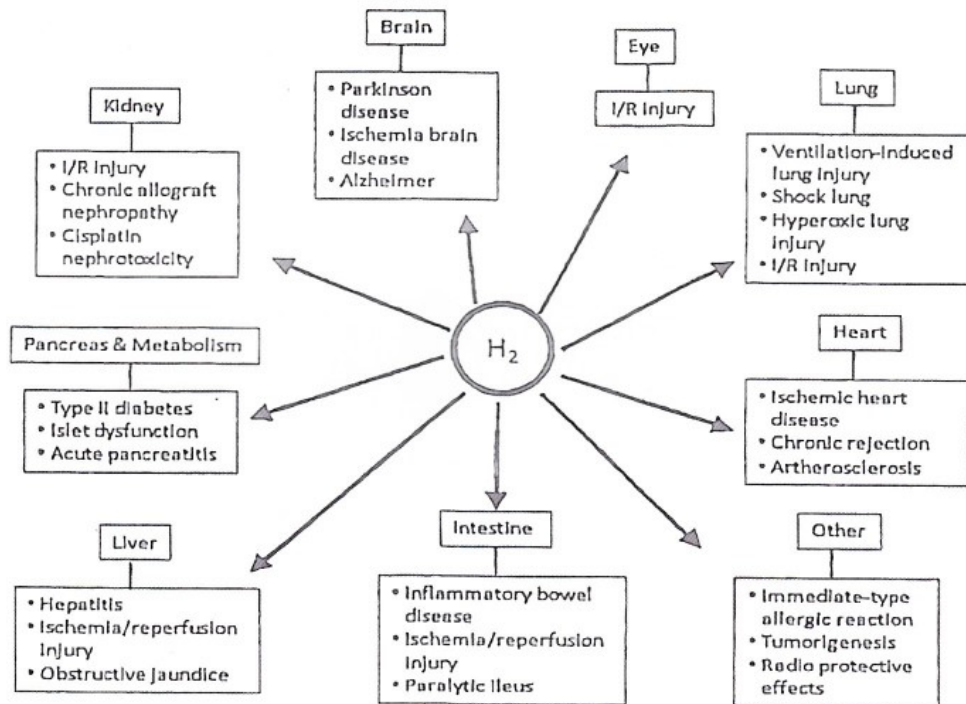
(A) 健康老化概念 (Healthy Aging)

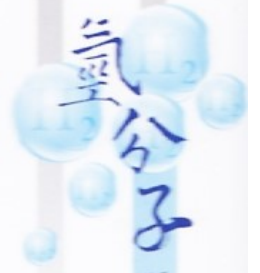


(B) 不健康老化概念 (Unhealthy Aging)



- 氫分子可能是解決不健康老化轉換為健康老化的尚方寶劍。為什麼呢？容後解密！





一. 氫分子預防肝病之應用實證：

- 1.1 一項研究証實富氫生理食鹽水，具有舒緩阻塞性黃疸所引起的肝臟氧化性損傷的潛力。實驗動物血液中的肝損傷功能指標 (ALT及AST)，發炎及氧化損傷均因腹腔注射富氫生理食鹽水，相較於對照組有顯著下降[1]。另外，在以肝毒素誘導肝損傷的動物模式，富氫生理食鹽水亦同樣具有舒緩肝毒性物質所引起的肝細胞凋亡及病變的潛力[2]。再者，以肝內膽管細胞缺氧損傷的研究模式，証實在細胞缺氧時給予含氫培養液後，細胞能啟動抗氧化相關基因的活化，保護缺氧的肝內膽管細胞免於細胞凋亡[3]。同時，研究再証實富氫生理食鹽水具有舒緩肝臟缺血再灌之氧化及發炎損傷的潛力[4, 5]。另外，研究亦證實，吸取1-4% 氫氣亦能有效降低因缺血再灌所引起的氧化損傷，減少肝細胞凋亡以及肝損傷指標[6]。
- 1.2 以大鼠慢性酒精性肝損傷模式之實驗，證實富氫生理食鹽水可以有效地抗氧化損傷和脂質之過氧化作用，改善肝功能，減輕酒精誘導之大鼠慢性肝損傷[7]。另外實驗証實氫分子具有緩解細菌感染所導致之急性肝功能衰竭的潛在價值。再者，以脂肪肝或肝癌小鼠模式研究給予氫水後，發現氧化損



傷、發炎反應及細胞凋亡狀態皆有明顯下降。而且肝癌模式小鼠飲用氫水後，其肝腫瘤數目明顯減少。因此，氫水的飲用具有預防非酒精性脂肪肝及肝癌的潛在價值[8]。

1.3 在肝癌治療的過程中，常伴隨著許多治療方面的副作用，故在一項以氫水對於緩解肝癌治療之不適的臨床試驗，其招募49位接受放射治療的肝癌病患，持續飲用氫水6週，以問卷方式追蹤其對各項放療副作用的生理及感受性變化，其結果顯示在生理檢測上，氫水組的氧化代謝物下降及抗氧化能力指數增加，因此氫水能緩解肝癌放射治療之不適[9]，另外一項研究招募60名B型肝炎之病患進行臨床試驗。結果顯示並證實富氫水持續飲用6週，不但能顯現保肝作用 (GOT及GPT數值下降)，並能緩解肝血液中B型肝炎病毒基因量，以及氧化壓力指標數值[10]。

1.4 有關於氫分子對於肝纖維化的效益。由於長期的肝臟發炎導致肝細胞無法即時修復，刺激肝纖維母細胞分泌膠原蛋白形成纖維化，以填補死亡細胞的空間，此乃肝纖維化的源由。在一項以肝毒素誘發肝纖維化的動物研究模式中，証實飲用富氫水的實驗動物，其肝細胞中之羥自由基 (OH^\cdot) 的指標下降，



同時脂質氧化指標亦明顯下降。氫水組的肝組織切片中的纖維量顯著降低。這些數據證實富氫水具有保護肝細胞免受羥自由基之傷害，進而舒緩肝臟纖維化的潛在價值[11]。另外，肝硬化是嚴重的肝纖維化所造成。在一項以膽管阻塞造成肝硬化的動物模式觀察富氫生理食鹽水的效益，証實後者具有舒緩肝纖維化及肝硬化的潛力[12]。

參考文獻：

1. Liu Q, Shen WF, Sun HY, et al. Hydrogen-rich saline protects against liver injury in rats with obstructive jaundice. *Liver International*, 30 : 958-68, 2010.
2. Sun H, Chen L, Zhou W, et al. The protective role of hydrogen-rich saline in experimental liver injury in mice. *Journal of Hepatology*, 54 : 471-80, 2011.
3. Yu J, Zhang W, Zhang R, et al. Molecular hydrogen attenuates hypoxia/ reoxygenation injury of intrahepatic cholangiocytes by activating Nrf2 expression. *Toxicology Letters*, 238 : 11-9, 2015.
4. Liu Y, Yang L, Tao K, et al. Protective effects of hydrogen enriched saline on liver ischemia reperfusion injury by reducing oxidative stress and HMGB1 release. *BMC Gastroenterology*, 14 : 12, 2014.
5. Matsuno N, Watanabe R, Kimura M, et al. Beneficial effects of hydrogen gas on porcine liver reperfusion injury with use of total vascular exclusion and active venous bypass. *Transplantation Proceedings*, 46 : 1104-1106, 2014.



6. Fukuda K, Asoh S, Ishikawa M, Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 361 : 670-4, 2007.
7. Park SK, Qi XF, Song SB, et al. Electrolyzed-reduced water inhibits acute ethanol-induced hangovers in Sprague-Dawley rats, *Biomed Res*, 30 : 263-9, 2009.
8. Kawai D, Takaki A, Nakatsuka A, et al. Hydrogen-rich water prevents progression of nonalcoholic steatohepatitis and accompanying hepatocarcinogenesis in mice, *Hepatology*, 56 : 912-21, 2012.
9. Kang KM, Kang YN, Choi IB, et al. Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors. *Medical Gas Research*, 1 : 11, 2011.
10. Xia C, Liu W, Zeng D, et al. Effect of hydrogen-rich water on oxidative stress, liver function, and viral load in patients with chronic hepatitis B. *Clinical and Translational Science*, 6 : 372-5, 2013.
11. Koyama Y, Taura K, Hatano E, et al. Effects of oral intake of hydrogen water on liver fibrogenesis in mice. *Hepatology Research*, 44 : 663-77, 2014.
12. Lee PC, Yang YY, Huang CS, et al. Concomitant inhibition of oxidative stress and angiogenesis by chronic hydrogen-rich saline and N-acetylcysteine treatments improves systemic, splanchnic and hepatic hemodynamics of cirrhotic rats. *Hepatology Research*, 45 : 578-88, 2015.

二. 氫分子在護膚及瘦身之應用實證：

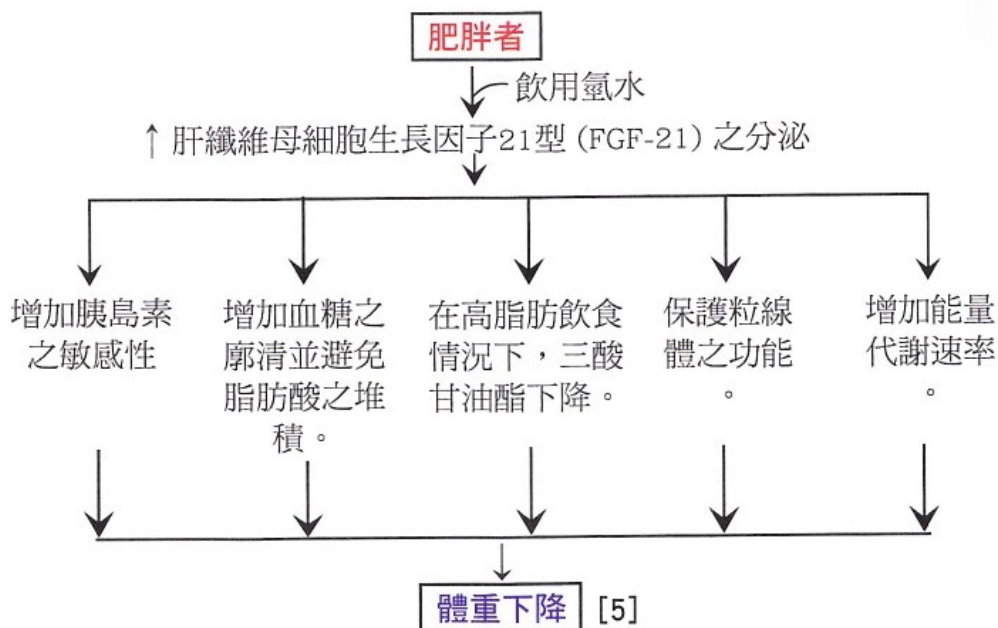
- 1.1 一項針對氫分子保護紫外線造成皮膚損傷的研究顯示，在氫水環境下，人類纖維母細胞分泌膠原蛋白的量增加1.85至2.03倍，並降低纖維母細胞及角質細胞在紫外線照射下，細胞內所產生的超氧陰離子自由基的生成量。此項研究結果顯示，長時間(90天)的氫水使用能藉由增加膠原蛋白的生成量，達到減少皮膚皺紋及預防紫外線傷害之功效[1]。另一項研究亦證實氫水能降低紫外線所造成的皮膚發炎因子的產生，並進一步降低角化細胞的生成及皮膚發炎的現象[2]。
- 1.2 皮膚或皮瓣 (Skin flap) 的移植手術，常見於大面積燒傷及整型外科手術。在一項以大鼠腹部皮瓣移植手術中，腹腔注射含氫之生理食鹽水，其結果顯示氫分子能藉由減少炎症反應及氧化損傷，達到減少皮瓣之缺血再灌所造成之傷害，而達到皮膚或皮瓣移植之成功率[3]。另一項研究結果証實重度燒傷的大鼠動物模式，給予含氫生理食鹽水點滴，相較於對照組，氫水組藉由降低NF- κ B(發炎轉錄因子)的活化，進而降低發炎反應，並縮短重度燒傷後大鼠復甦的時間[4]。



綜合上述研究成果，氫分子水或含氫生理食鹽水在皮膚發炎及氧化傷害，扮演著保護者的角色，能緩解皮膚發炎，增加皮膚整型及移植手術之成功率及傷口癒合速度，並潛在具有防皺、美白及抗紫外線的能力。

- 2.1 日本太田成男研究群在一項研究氫分子對於二型糖尿病的動物模式（高血糖及高血脂）的肥胖問題是否有舒緩的效應，做一系列的實驗。這項研究有幾項重要的發現：
- (1) 相較於對照組，氫水組的肥胖動物的平均體重有降低的趨勢。
 - (2) 氫水組的血糖及三酸甘油酯濃度，均有顯著的下降。
 - (3) 氫水組的血中胰島素的濃度亦有顯著的下降。
 - (4) 氫水組的能量代謝有增加的趨勢（以氧氣耗用量以及二氧化碳之產生量作為指標）。
 - (5) 因為肝臟是調控血糖濃度的器官（血糖的代謝以及再生），因而隨後研究氫分子可否活化肝能量代謝的荷爾蒙。結果証實肝纖維母細胞生長因子21型（FGF-21）可被氫分子活化，因此，FGF-21可以增進脂肪酸及血糖的快速代謝。

綜合以上的各項發現，氫分子能啟動自然減重的機理，可用下列的流式圖表闡明之：



參考文獻：

1. Kato S, Saitoh Y, Iwai K, et al. Hydrogen-rich electrolyzed warm water represses wrinkle formation against UVA ray together with type-I collagen production and oxidative-stress diminishment in fibroblasts and cell-injury prevention in keratinocytes. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 106 : 24-33, 2012.
2. Ignacio, R.M., Yoon, Y.S., Sajo, M.E.J. et al., The balneotherapy effect of hydrogen reduced water on UVB-mediated skin injury in hairless mice. *Molecular and Cellular Toxicology*, 9 : p. 15-21, 2013.
3. Zhao L, Wang YB, Qin SR, et al. Protective effect of hydrogen-rich saline on ischemia/reperfusion injury in rat skin flap. *Journal of Zhejiang University Science B*, 14 : 382-91, 2013.
4. Wang X, Yu P, Yong Y, et al. Hydrogen-rich saline resuscitation alleviates inflammation induced by severe burn with delayed resuscitation. *Burns*, 41 : 379-85, 2015.
5. Kamimura N, Nishimaki K, Ohsawa I, et al. Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice. *Obesity*, 19 : 1396-403, 2011.



三. 氫分子舒緩骨骼疾病及關節炎症之應用實證：

- 1.1 骨質疏鬆常發生於更年期之女性，其原因是停經後卵巢功能下降導致雌激素分泌量減少，使得雌激素調節氧化壓力及骨質密度的功能降低而加速骨質流失。在一項以摘除卵巢的大鼠模式，模擬停經後的狀態為實際的研究發現，餵養氫水持續三個月，採集股骨及椎骨進行負荷強度和剛度的分析，服用氫水的組別在骨小梁的體積比、數量及厚度等均具保護作用，以及各項發炎因子亦有下降之情況。故氫水具有預防停經後婦女骨質疏鬆症的潛力[1]。
- 1.2 另外一項研究探討氫水是否能改善由於失重（太空旅行或長期臥床等情況）所引起之骨質疏鬆症。由於失重情況，長期不使用肌肉以承受重力，容易發生肌肉萎縮及骨質流失。一項以後肢懸架的方式模擬下肢失重的狀態的動物實驗，發現持續6週給予氫水的大鼠，其氧化壓力指標較低，體重增加。在細胞模式中顯示氫分子增加成骨細胞 (Osteoblast) 的分化並抑制破骨細胞 (Osteoclast) 的分化及增生。此結果意味著飲用氫水能緩解失重狀態下（如長期臥床）的骨質疏鬆並提升生活品質[2, 3]。



2.1 日本學者在一項臨床人體試驗中，利用一套衡量疾病活性評估系統，觀察28個關節及C-reactive protein的程度來評分，衡量服用氫水4至12週後，是否能舒緩風濕性關節炎病人的病情。這項臨床人體試驗的結果顯示服用氫水4-12週後，能降低發炎因子、緩解免疫反應，進而改善風濕性關節炎病人的發炎狀況[4, 5]。這個日本研究團隊後來採用以點滴方式給予風濕性關節炎病人含氫生理食鹽水，同樣證實含氫生理食鹽水亦能降低氧化壓力指標及發炎因子，進而改善風濕性關節炎病人之發炎狀況[6]。此團隊更進一步研究三種不同給氫的方式（點滴生理食鹽水、吸氫以及飲用高濃度氫水）進行臨床人體試驗。實驗結果顯示三種氫分子的攝取方式彼此間沒有顯著差異，皆降低病人的發炎因子，改善了銀屑病 (Psoriasis) 引起的關節炎及皮膚損傷[7]。

參考文獻：

1. Guo JD, Li L, Shi YM, et al. Hydrogen water consumption prevents osteopenia in ovariectomized rats. *British journal of Pharmacology*, 168 : 1412-1420, 2013.
2. Sun Y, Shuang F, Chen DM, et al. Treatment of hydrogen molecule abates oxidative stress and alleviates bone loss induced by modeled microgravity in rats. *Osteoporosis International*, 24 : 969-978, 2013.

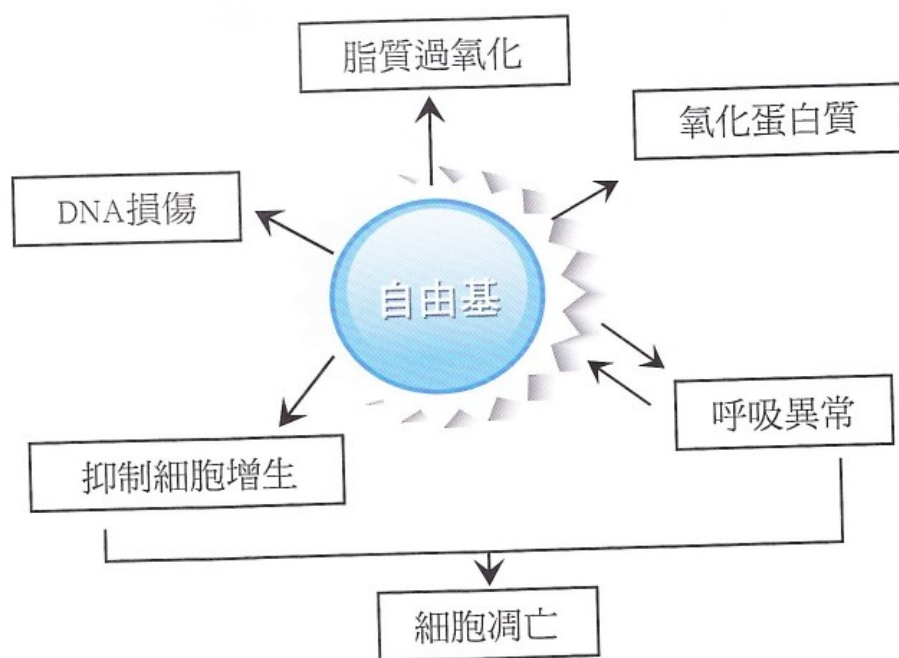


3. Li DZ, Zhang QX, Dong XX, et al. Treatment with hydrogen molecules prevents RANKL-induced osteoclast differentiation associated with inhibition of ROSformation and inactivation of MAPK, AKT and NF-kappa B pathways in murine RAW264.7 cells. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 32 : 494-504, 2014.
4. Ishibashi T, Sato B, Rikitake M, et al. Consumption of water containing a high concentration of molecular hydrogen reduces oxidative stress and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: an open-label pilot study. *Medical Gas Research*, 2 : 27, 2012.
5. Ishibashi T. Molecular hydrogen: new antioxidant and anti-inflammatory therapy for rheumatoid arthritis and related diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 19 : 6375-81, 2013.
6. Ishibashi T, Sato B, Shibata S, et al. Therapeutic efficacy of infused molecular hydrogen in saline on rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *International Immunopharmacology*, 21 : 468-73, 2014.
7. Ishibashi T, Ichikawa M, Sato B, et al. Improvement of psoriasis-associated arthritis and skin lesions by treatment with molecular hydrogen: A report of three cases. *Molecular Medicine Reports*, 12 : 2757-64, 2015.

四. 氫分子舒緩粒線體相關疾病的應用實證：

細胞中主要的氧化壓力來源是粒線體（細胞發電廠）的漏電，導致大量的羥自由基（OH·）的產生，造成脂質、蛋白質及核酸的過氧化作用，使得這些生物分子失去正常的特性或是成為信息因子誘導細胞的凋亡。下列的應用實證顯示氫分子的生物特性（抗氧化、抗發炎及抗異常代謝織能力）可能是藉由調節粒線體的功能，進而緩解細胞病變的機制，達成保護細胞免受氧化壓力之傷害。

- 1.1 1998年義大利學者提出粒線體內膜上的電子傳遞鏈(或稱呼吸鏈) 含有單電子攜帶蛋白。當此蛋白功能異常時會導致電子的洩漏，進而形成以氧為核心的各類自由基，其中以羥自由基最具破壞力，會破壞粒線體內的DNA，累積異常突變，導致細胞死亡或老化[1] (如下圖所示)。



因此粒線體的異常是導致細胞氧化壓力失衡的主要因素。



- 1.2 2007年日本學者發現呼吸氫氣可以改善腦傷（缺血再灌模式）而腦神經正是粒線體活躍的組織細胞。爾後的研究証實氫分子具有緩解粒線體損傷所導致的氧化壓力相關的病徵如腦傷、動脈粥狀硬化及衰退老化等粒線體異常現象[2]。
- 1.3 一項以阻塞性黃疸的動物模式，研究富氫生理食鹽水對粒線體功能及細胞的影響，結果顯示腹腔注射富氫生理食鹽水的實驗動物，其肝損傷明顯下降，其機制是氫分子顯著活化粒線體內部的抗氧化系統，增加細胞所需的能量因子ATP的含量及穩定粒線體呼吸鏈的功能，進而抑制粒線體異常所導致的細胞凋亡[3]。
- 2.1 日本學者在一項研究氫水舒緩肌肉相關疾病的工作中，發現氫分子在發炎性肌肉病變，如漸進式肌肉營養流失症 (Progressive muscular dystrophy ; PMD)，多發性肌炎或皮肌炎 (Polymyositis/dermatomyositis ; PM/DM) 以及粒線體異常引發之肌肉病變 (Mitochondrial myopathies, MM)等，均能改善患者的粒線體功能及緩解發炎之現象[4]。另外，他們也進行以高濃度氫水 (>5ppm) 對裘馨肌肉營養流失症 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 患者之效應。



結果顯示氫水餵食組，代表肌肉損傷的肌酸激酶 (Creatine Kinase ; CK) 活性顯著下降，並且肌肉細胞中的抗凋亡因子(Bcl-2) 及抗氧化酵素有顯著的上升。在組織免疫染色的結果中觀察到富氫水能舒緩肌肉營養流失的症狀[5]。

2.2 另一項以肌萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 的動物模式，觀察腹腔注射富氫生理食鹽水對ALS動物的效應。結果顯示，富氫注射組顯著延長ALS動物的存活時間並緩解疾病之惡化，因為富氫生理食鹽水阻止了運動神經元的死亡，透過抑制粒線體損傷所調控的細胞凋亡[6]。

2.3 一項研究富氫生理食鹽水或細胞培養液對於氧化還原及發炎相關分子機轉的影響，發現氫分子可增加粒線體內的超氧陰離子歧化酶 (SOD) 的含量，並降低氧化性核酸 (8-OHdG) 的產生[註：核酸鹼基被經自由基攻擊所產生之產物]。而且在細胞模式中發現氫分子抑制了發炎途徑的活化(MAPK及NF- κ B) [7]。



參考文獻：

1. Lenaz G. Role of mitochondria in oxidative stress and ageing. *Biochimica et biophysica acta*, 1366 : 53-67, 1998.
2. Ohta S. Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1820 : 586-94, 2012.
3. Liu Q, Li BS, Song YJ, et al. Hydrogen-rich saline protects against mitochondrial dysfunction and apoptosis in mice with obstructive jaundice. *Molecular Medicine Reports*, 13 : 3588-96, 2016.
4. Ito M, Ibi T, Sahashi K, et al. Open-label trial and randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of hydrogen-enriched water for mitochondrial and inflammatory myopathies. *Medical Gas Research*, 1 : 24, 2011.
5. Hasegawa S, Ito M, Fukami M, et al. Molecular hydrogen alleviates motor deficits and muscle degeneration in mdx mice. *Redox Report*, 22 : 26-34, 2017.
6. Zhang Y, Li H, Yang C, et al. Treatment with Hydrogen-Rich Saline Delays Disease Progression in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurochemical Research*, 41 : 770-8, 2016.
7. Meng J, Yu P, Jiang H, et al. Molecular hydrogen decelerates rheumatoid arthritis progression through inhibition of oxidative stress. *American Journal of Translational Research*, 8 : 4472-7, 2016.



五. 氫分子舒緩代謝症候群及心血管疾病之應用實證：

代謝症候群 (Metabolic syndrome) 是指患者有三高(高血壓、高血脂及高血糖) 的症狀。而氧化壓力是催化各種發炎(包括急性及慢性) 的重要原因之一，並導致各種慢性退化病 (Chronic degenerative diseases) 的發生。許多研究學者均有意針對呼吸氫氣、飲用氫水或利用含氫生理食鹽水以點滴方式供氫，來闡明氫分子是否可提供預防及舒緩對三高以及心血管疾病的功能。

- 1.1 日本學者招募二型糖尿病以及血糖異常偏高患者，從事臨床研究，目的在觀察每天飲用富氫水 (900c.c.)。連續8週後發現患者血液中氧化性LDL及尿液中之8-異構前列腺素 (作為氧化壓力之指標) 皆明顯降低。此結果顯示富氫水的服用降低糖尿病患者心血管氧化狀態，而且有4名血糖異常偏高的患者恢復正常，並改善了對胰島素的抗性。此初步的臨床研究顯示富氫水對糖尿病及高血壓的病症具有緩解的效果[1]。
- 1.2 另外一項研究是針對肥胖所引起之糖尿病高血壓的腎臟損傷的動物模式，發現氫水能抑制腎臟活性氧的增加，進而降低腎臟的氧化損傷即發炎現象。另外，他們也利



用代謝綜合症的動物模式，服用氫水（0.3-0.4ppm；含氫量是正常的1/4）16週後，檢測腎臟自由基，乙二醛（氧化壓力之指標）等之有毒代謝物之含量。結果顯示，氫水組的毒物含量下降60%以上。此結果顯示小劑量的氫水即具有舒緩糖尿病以及代謝綜合症引起之腎病的潛在價值[2]。

- 1.3 另一項以糖尿病的大鼠為研究模式，觀察飽和氫生理食鹽水對於糖尿病導致之視網膜病變是否有改善影響。結果顯示氫水降低了糖尿病相關的血腦障礙的損傷及視網膜之傷害。此結果証實氫生理食鹽水具有緩解糖尿病所引起之視力退化的潛在價值[3]。
- 1.4 中國學者以抗生素誘導的糖尿病小鼠模式，觀察飲用富氫水對於糖尿病導致之心肌損傷之影響。結果顯示富氫水明顯改善了糖尿病所引起之心肌肥大現象。並降低心肌損傷之發炎、內質網壓力、生化指標及凋亡因子等指標。此結果證明氫分子具有在高糖引起之高氧化損傷之環境下，藉由降低發炎及細胞凋亡程度，而達到保護心肌的潛在價值[4]。



- 1.5 美國學者招募40歲以上之男女[具有過胖 (BMI>25)，高血壓及高血脂等代謝症候群的症狀] 做臨床研究為期8週，每天給予富氫水1.5-2.0公升。結果發現尿液中抗氧化酵素SOD明顯增加，氧化性脂質指標MDA (氧化壓力指標) 明顯下降，HDL少量上升，總膽固醇明顯下降。此結果証實富氫水具有舒緩代謝綜合症 (肥胖高血壓及高血脂) 之效能[5]。
- 1.6 日本太田成男教授研究針對富氫水是否能改善肥胖及糖尿病的機制做進一步的探討。他們以肥胖小鼠動物模式，持續餵食富氫水2-15週，期間保持高脂飲食。餵食富氫水組在3個月後，其內臟脂肪較對照組下降50%以上。氫水組降低血糖及血脂濃度，其效應類似飲食限制 (Diet restriction) 之效果。此研究觀察到氫分子會堆積在肝臟肝糖附近，並促進纖維母細胞對荷爾蒙FGF-21的表現量增加，進而增加脂質及葡萄糖的消耗 (即促進能量代謝的進行)。結果顯示富氫水具減重及緩解代謝症候群的潛在價值[6]。
- 1.7 中國學者以高脂飲食誘導動脈硬化的倉鼠動物模式，觀察給予腹腔注射氫飽和生理食鹽水持續四週。結果顯示



氫分子降低壞的膽固醇 (LDL)，但增加好的膽固醇 (HDL) 並降低氧化性脂質 (MDA)，這些結果証實氫分子具有降低動脈硬化風險的潛在價值[7]。接續此項研究，他們再招募具有高血壓、高血脂的動脈硬化高風險族群，進行臨床試驗，提供氫水 (每日1公升) 持續10週。此人體試驗發現氫水預防LDL氧化，抑制單細胞球攻擊血管內皮組織，並刺激巨噬細胞排出膽固醇，此三項機制預防了動脈硬化斑塊的形成，因此潛在代謝症候群服用氫水具備降低氧化壓力，並預防動脈硬化之發生[8]。另外，這個研究群也再一次證明氫水藉由抑制動脈粥狀硬化的發炎步驟，達到預防心血管疾病之效果[9]。再者，他們亦研究抽菸引起的高血壓及高膽固醇的動物模式，發現給予氫生理食鹽水持續12週，發現含氫生理食鹽水降低LDL的氧化，增加HDL的功能並減低吸菸所造成之氧化及發炎損傷。故長期使用氫水能舒緩吸菸所造成之高血壓及高膽固醇的症狀[10]。

參考文獻：

1. Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, et al. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Nutr Res*, 28 : 137-43, 2008.
2. Katakura M, Hashimoto M, Tanabe Y, et al. Hydrogen-rich water inhibits glucose and alpha,beta -dicarbonyl compound-induced reactive oxygen species production in the SHR.Cg-Leprcp/NDmcr rat kidney. *Medical Gas Research*, 2 : 18, 2012.



3. Feng Y, Wang R, Xu J, et al. Hydrogen-rich saline prevents early neurovascular dysfunction resulting from inhibition of oxidative stress in STZ-diabetic rats. *Current Eye Research*, 38 : 396-404, 2013.
4. Wu F, Qiu Y, Ye G, et al. Treatment with hydrogen molecule attenuates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mice. *Cardiovascular Pathology*, 24 : 294-303, 2015.
5. Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, et al. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 46 : 140-9, 2010.
6. Kamimura N, Nishimaki K, Ohsawa I, et al. Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice. *Obesity*, 19 : 1396-403, 2011.
7. Zong C, Song G, Yao S, et al. Administration of hydrogen-saturated saline decreases plasma low-density lipoprotein cholesterol levels and improves high-density lipoprotein function in high-fat diet-fed hamsters. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 61 : 794-800, 2012.
8. Song G, Li M, Sang H, et al. Hydrogen-rich water decreases serum LDL-cholesterol levels and improves HDL function in patients with potential metabolic syndrome. *Journal of Lipid Research*, 54 : 1884-93, 2013.
9. Song G, Lin Q, Zhao H, et al. Hydrogen Activates ATP-Binding Cassette Transporter A1-Dependent Efflux Ex Vivo and Improves High-Density Lipoprotein Function in Patients With Hypercholesterolemia: A Double-Blinded, Randomized, and Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100 : 2724-33, 2015.
10. Zong C, Song G, Yao S, et al. Cigarette smoke exposure impairs reverse cholesterol transport which can be minimized by treatment of hydrogen-saturated saline. *Lipids in Health and Disease*, 14 : 159, 2015.



六. 氫分子預防腦部慢性疾病的應用實證：

(一) 氫分子預防阿茲海默症之應用實證：

- 1.1 中國學者以腦內注射Amyloid beta ($A\beta$) 誘發大鼠阿茲海默症(誘導性癡呆症)的研究模式，觀察以腹腔注射富氫生理食鹽水，連續六日後，開始測試大鼠在迷宮中脫逃所需的時間。研究結果發現給予氫生理食鹽水之大鼠相較於對照組，有明顯較短的時間逃出迷宮。同時氫生理食鹽水組的腦組織內所含之氧化DNA (8-OHdG) (氧化壓力之指標) 有明顯大幅下降的情況。此研究結果顯示富氫生理食鹽水可降低氧化損傷及神經發炎現象，進而改善記憶異常的現象，因此證明氫分子具有預防阿茲海默症及老人癡呆症的潛在價值[1]。隨後此研究團隊更進一步深入探討其分子機制，証實氫分子具有抑制JNK-NF κ B的發炎途徑活化的功能[2]。
- 1.2 臺灣中山醫學大學研究團隊同樣以Amyloid beta 誘發神經細胞凋亡的細胞模式，觀察氫分子的保護機轉。他們以氫水製備細胞培養液(僅0.4ppm) 培養神經細胞觀察AMPK/Sir1/FOXO3途徑的啟動。結果發現氫分子藉由此途徑誘發抗氧化酵素系統的活化，進而達到保護神經細胞的效果[3]。

(二) 氫分子預防巴金森氏症之應用實證：

- 2.1 日本研究學者以MPTP誘發巴金森氏症的老鼠研究模式，以0.08ppm的氫水餵食實驗動物，每8小時換新鮮的氫水。其目的在觀察餵食前後，分泌多巴胺的細胞存活的狀況。結果發現未使用氫水組的實驗動物，在一個月後幾乎都已凋亡。相反地，使用氫水的動物分泌多巴胺的細胞仍然有相當多存活，表示細胞凋亡情況有明顯的改善。此團隊更驚訝的發現即使氫水的濃度達到快飽和程度（約1.5ppm），保護多巴胺分泌細胞的效果與使用低劑量氫水(0.08ppm)所得到之效果相差不遠。這結果顯示氫分子能緩解巴金森氏症的病情[4]。
- 2.2 日本研究學者進行一小型巴金森氏症病患飲用富氫水的雙盲試驗。每天給予病患一公升富氫水（約1.6ppm），持續48週（約一年），並以巴金森氏症病徵衡量表（UPDRS）評量，其結果顯示長期飲用高濃度氫水是安全無副作用的，並且能顯著改善巴金森氏症病人之病徵[5]。接續此小型臨床研究，同一團隊進行更大型的雙盲人體試驗，實



驗病患每人每天飲用1公升飽和的富氫水 (1.6ppm)，分兩次飲用，持續72週。在試驗期間分四次檢測巴金森氏症的指標級數 (UPDRS score)。研究結果顯示富氫水的使用能改善巴金森氏症的指標級數及病徵的效益，並顯示長期使用是無毒性及無副作用的[6]。

(三) 氫分子預防失智症之應用實證：

- 3.1 日本研究團隊以慢性肢體約束的大鼠動物研究模式 (增加大鼠海馬迴依賴學習中樞的氧化壓力) 研究飲用氫水的保護效果。此研究證實飲用氫水能舒緩壓力對腦部認知及學習能力的傷害，故氫分子具備預防腦學習中樞神經退化的潛力[7]。
- 3.2 中國的研究團隊同樣以腦外傷的動物模式，取得富氫生理食鹽水能改善輕度腦外傷所引起的認知障礙的證據[8]。

由於失智症包含記憶衰退及認知障礙，長期飲用氫水能降低壓力造成腦神經退化的氧化及發炎損傷，進而預防退化性失智症的發生。

參考文獻：

1. Li J, Wang C, Zhang JH, Cai JM, et al. Hydrogen-rich saline improves memory function in a rat model of amyloid-beta-induced Alzheimer's disease by reduction of oxidative stress. *Brain Research*, 1328 : 152-161, 2010.



2. Wang C, Li J, Liu Q, et al. Hydrogen-rich saline reduces oxidative stress and inflammation by inhibit of JNK and NF-kappaB activation in a rat model of amyloid-beta-induced Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 491 : 127-132, 2011.
3. Lin CL, Huang WN, Li HH, et al. Hydrogen-rich water attenuates amyloid beta-induced cytotoxicity through upregulation of Sirt1-FoxO3a by stimulation of AMP-activated protein kinase in SK-N-MC cells. *Chemico-Biological Interactions*, 240 : 12-21, 2015.
4. Fujita K, Seike T, Yutsudo N, et al. Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *PloS One*, 4 : e7247, 2009.
5. Yoritaka A, Takanashi M, Hirayama M, et al. Pilot study of H(2) therapy in Parkinson's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Movement Disorders*, 28 : 836-839, 2013.
6. Yoritaka A, Abe T, Ohtsuka C, et al. A randomized double-blind multi-center trial of hydrogen water for Parkinson's disease: protocol and baseline characteristics. *BMC Neurology*, 16:66, 2016.
7. Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T, et al. Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice. *Neuropsychopharmacology*, 34 : 501-508, 2009.
8. Hou Z, Luo W, Sun X, et al. Hydrogen-rich saline protects against oxidative damage and cognitive deficits after mild traumatic brain injury. *Brain Research Bulletin*, 88 : 560-565, 2012.



七. 氫分子舒緩肺部及腎臟系統發炎之應用實證：

- 1.1 中國學者以腸道缺血再灌（模擬腸中風）導致肺損傷的動物模式，觀察使用富氫生理食鹽水對實驗動物的影響。研究結果證實富氫生理食鹽水可舒緩肺組織中性球過多，並降低脂質過氧化及發炎因子之增加，因此獲得富氫生理食鹽水能舒緩腸中風所導致的肺損傷證據[1]。接著美國的研究團隊以左肺移植的動物模式，觀察呼吸2% 的氫氣對於移植後肺損傷的效益。實驗結果證實呼吸氫氣能預防肺阻塞所造成之損傷，並能顯著改善移植後的肺功能[2]。
- 1.2 日本學者以放射線誘導大量活性氧自由基的研究模式，觀察同時吸氫氣（3%）及喝氫水（0.7ppm）對於放射線傷害肺腺細胞的動物模式，結果發現同時吸氫及喝氫水可顯著降低肺纖維化的指標評估、降低膠原蛋白三型的分泌及胸腔照影的損傷改善，此結果證實氫分子能緩解放射線造成之肺損傷[3]。
- 1.3 由於長時間吸入高濃度的氧氣會造成急性肺損傷，甚至呼吸衰竭而致命，此現象稱為高氧性肺損傷。而高活性氧自由基的傷害會導致肺組織細胞大量死亡。有鑒於此，



中國研究團隊利用高氧性肺損傷之動物模式，觀察以腹腔注射給予富氫生理食鹽水的效益。研究結果顯示富氫生理食鹽水處理下，凋亡細胞顯著的減少，脂質及DNA氧化現象亦同樣明顯降低，並且舒緩發炎的程度[4]。隨後，美國研究團隊証實氫分子舒緩高氧性肝損傷之機制可能是通過啟動Nrf-2基因(抗氧化酵素表達因子)保護功能所致[5]。

- 1.4 中國研究團隊以香菸菸霧處理動物模式，研究腹腔注射富氫生理食鹽水，顯著地減少支氣管中黏液的堆積及呼吸道上皮的損傷，此結果意味著富氫生理食鹽水的使用有助於預防吸菸所引起的慢性肺阻塞(COPD)[6]。
- 2.1 日本研究團隊針對以阿樂癌(Cisplatin)(癌症治療藥物)產生腎毒性副作用之動物研究模式，探討氫水能否舒緩阿樂癌所引起之腎毒性。研究結果顯示氫水具有改善腎臟排出肌酸酐的效率，輔助腎功能改善之潛力[7]。
- 2.2 中國研究團隊以乙醛酸誘導之草酸鈣在腎臟沉積(腎結石)之動物研究模式，觀察呼吸氫氣對病徵之影響。研究發現呼吸氫氣(約10%)具有減緩腎結石之生成，並降低乙醛酸所造成之腎細胞死亡，進而達成保護腎臟並改善



腎功能的潛力[8]。另外的研究團隊以缺血再灌的方式誘導腎損傷之動物模式，亦証實富氫生理食鹽水對於腎損傷具有保護及促進腎功能回復的潛力[9]。

2.3 日本另一研究團隊，以造影劑靜脈注射誘導急性腎損傷之動物模式，証實呼吸氫氣對於此種誘導的嚴重急性腎損傷具有降低發炎及細胞凋亡之潛力[10]。

2.4 膀胱缺血及氧化壓力是導致膀胱失能，進而造成膀胱出口阻塞的原因。有鑒於此，日本研究團隊，以膀胱阻塞之動物模式，証實富氫水的飲用，藉由降低氧化壓力，進而舒緩膀胱失能所導致的排尿異常[11]。

參考文獻：

1. Mao YF, Zheng XF, Cai JM, et al. Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 381 : 602-5, 2009.
2. Kawamura T, Huang CS, Tochigi N, et al. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of lung transplant-induced ischemia/reperfusion injury in rats. *Transplantation*, 90 : 1344-51, 2010.
3. Terasaki Y, Ohsawa I, Terasaki M, et al. Hydrogen therapy attenuates irradiation-induced lung damage by reducing oxidative stress. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*, 301 : L415-26, 2011.



4. Sun Q, Cai J, Liu S, et al. Hydrogen-rich saline provides protection against hyperoxic lung injury. *The Journal of Surgical Research*, 165 : e43-9, 2011.
5. Kawamura T, Wakabayashi N, Shigemura N, et al. Hydrogen gas reduces hyperoxic lung injury via the Nrf2 pathway in vivo. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*, 304 : L646-56, 2013.
6. Ning Y, Shang Y, Huang H, et al. Attenuation of cigarette smoke-induced airway mucus production by hydrogen-rich saline in rats. *PloS one*, 8 : e83429, 2013.
7. Kitamura A, Kobayashi S, Matsushita T, et al. Experimental verification of protective effect of hydrogen-rich water against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats using dynamic contrast-enhanced CT. *The British Journal of Radiology*, 83 : 509-14, 2010.
8. Li J, Hong Z, Liu H, et al. Hydrogen-rich saline promotes the recovery of renal function after ischemia/reperfusion injury in rats via anti-apoptosis and anti-inflammation. *Frontiers in Pharmacology*, 7 : 106, 2016.
9. Peng Z, Chen W, Wang L, et al. Inhalation of hydrogen gas ameliorates glyoxylate-induced calcium oxalate deposition and renal oxidative stress in mice. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8 : 2680-9, 2015.
10. Homma K, Yoshida T, Yamashita M, et al. Inhalation of hydrogen gas is beneficial for preventing contrast-induced acute kidney injury in rats. *Nephron Experimental Nephrology*. 2015.
11. Miyazaki N, Yamaguchi O, Nomiya M, et al. Preventive Effect of Hydrogen Water on the Development of Detrusor Overactivity in a Rat Model of Bladder Outlet Obstruction. *The Journal of urology*, 195 : 780-7, 2016.



八. 氫分子舒緩腸胃炎症之應用實證：

- 1.1 中國研究團隊以阿斯匹林 (Aspirin) 引起胃黏膜損傷的動物模式，觀察服用氫水對胃組織損傷程度之影響。研究証實氫水組的胃組織的氧化指標 (MDA及MPO) 降低的同時，發炎因子 (IL-6, TNF- α 及COX-2) 均有顯著降低，抗氧化酵素SOD有明顯增高活性。故藉由抗氧化及抗發炎的特性長期飲用富氫水，具有預防藥物導致胃黏膜損傷的潛力[1]。
- 1.2 日本研究團隊探討腹腔注射富氫生理食鹽水，對於腸道阻塞發炎的效益。研究發現腹腔注射富氫生理食鹽水可以改善手術所造成之腸動力障礙及腸道發炎因子之下降，故氫分子具有腸道保健的潛力[2]。
- 1.3 日本研究團隊以大腸癌細胞株接種的實驗動物，觀察合併化療藥物5-FU及富氫水之搭配，對抗大腸癌之效益。研究結果顯示高濃度的氫水具有抗腸癌及增強化療藥物5-FU抑制腸癌之潛力[3]。隨後，中國研究團隊以結腸直腸癌接種的實驗動物，觀察富氫水的抗腸癌效益。研究結果証實持續給予富氫水的實驗動物，腫瘤的體積及質量減小，促進癌細胞凋亡及伽瑪干擾素等抗癌基因有增加。故



富氫水的飲用具有抵抗腸癌發展之潛力[4]。綜合以上所述，富含氫的溶液可能具有預防腸癌，抵抗腸癌發展以及協助腸癌化療的潛力。

- 2.1 中國研究團隊以牛磺胆酸鈉誘發急性胰臟炎的動物模式，觀察呼吸2%氫氣的效益。研究結果發現呼吸2%氫氣的實驗動物，其胰臟炎組織中發炎相關因子 (TNF- α , IL-1 β 及MAPK訊息路徑) 均有降低的情況。故呼吸氫氣具有舒緩急性胰臟炎的潛力[5]。這個發現後來也被另一研究團隊以類似的實驗動物模式所証實[6]。綜合上述，呼吸氫氣對於急性胰臟炎的胰臟組織的氧化及發炎的損傷具有舒緩的潛力。



參考文獻：

1. Zhang JY, Wu QF, Wan Y, et al. Protective role of hydrogen-rich water on aspirin-induced gastric mucosal damage in rats. *World Journal of Gastroenterology*, 20 : 1614-22, 2014.
2. Okamoto A, Kohama K, Aoyama-Ishikawa M, et al. Intraperitoneally administered, hydrogen-rich physiologic solution protects against postoperative ileus and is associated with reduced nitric oxide production. *Surgery*, 160 : 623-31, 2016.
3. Runtuwene J, Amitani H, Amitani M, et al. Hydrogen-water enhances 5-fluorouracil-induced inhibition of colon cancer. *PeerJ*, 3 : e859, 2015.
4. Zhang Y, Jiang J, Zhou HY, et al. Inhibitory effects of hydrogen-rich water against tumor growth in tumor-bearing mice with colorectal cancer and the molecular mechanisms. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 37 : 1082-1087, 2016.
5. Han B, Zhou H, Jia G, et al. MAPKs and Hsc70 are critical to the protective effect of molecular hydrogen during the early phase of acute pancreatitis. *The FEBS Journal*, 283 : 738-756, 2016.
6. Zhou HX, Han B, Hou LM, et al. Protective Effects of Hydrogen Gas on Experimental Acute Pancreatitis. *PloS One*, 11 : e0154483, 2016.

氢分子

