

新生物科技

氫氣醫學 (Hydrogen Medicine) 之理論根據及其在臨床及預防醫學上的應用

Theoretical Aspect of Hydrogen Medicine and Applications in Clinical and Preventive Medicine

Tsan-Zon Liu, Ph.D., F-SFRBM

劉燦榮教授 (美國自由基生物醫學會院士)

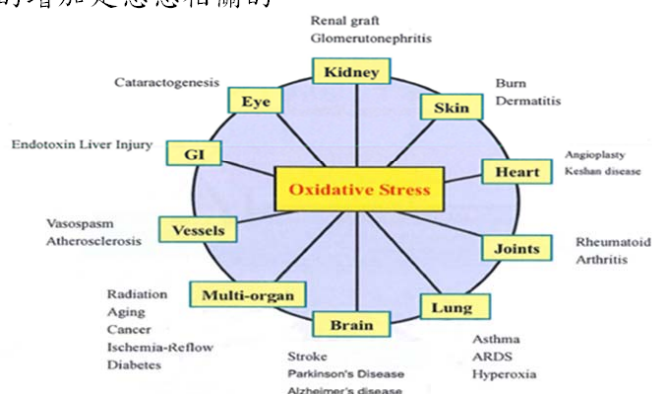
Translational Research Laboratory

Cancer Center, Taipei Medical University Hospital

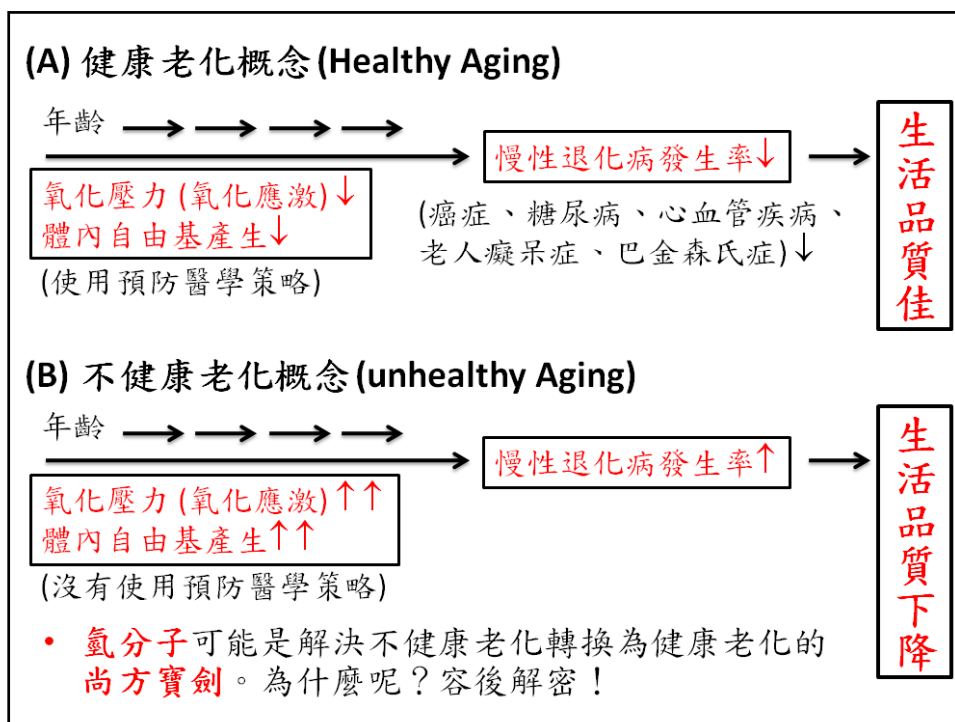
1

緒言

- (1) 因應國內人口老化之趨勢，成立及發展「老化相關產業」，藉以提升高齡族群之生活品質，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、心血管疾病及阿茲海默症等”，是刻不容緩的事。降低國人及高齡人口致病之機會，將無形中可以減低社會成本之開銷。
- (2) 目前已有諸多研究顯示多數的疾病發生與氧化壓力 (或氧化應激) 的增加是息息相關的。



2



推動『氫氣醫學』之理念及目標

1. 『氫氣醫學』是實質有『實證科學』(Evidence-based Science) 的一個新興的科學領域，要能提出取信於人的實際證據。

Ohta S., Pharmacology & Therapeutics, 144 (2014) 1–11

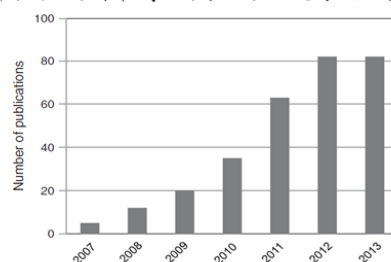


Fig. 1. The number of publications on biological effects of molecular hydrogen in each year.

2. 『氫氣』除了在醫學上的應用之外，在其他領域之研究尚未開發。
 - (1) 農漁業之應用及研究
 - (2) 環保及空氣汙染 (e.g., 重金屬) 之應用及研究。

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

- 看似可笑且不起眼的非傳統觀察及實驗，奠定往後研究熱潮的興起作為強有力的見證。
- 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？”

5

歷史回顧

有關聖水，神奇水及長壽水之傳說故事分享

德國諾爾登瑙洞窟 (Nordenau) 神水之故事:

該洞窟之神水對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。後來證實該神水中富含氫氣。

法國盧爾德聖水之故事:

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“請到河邊喝點水，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癒各種疾病(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。

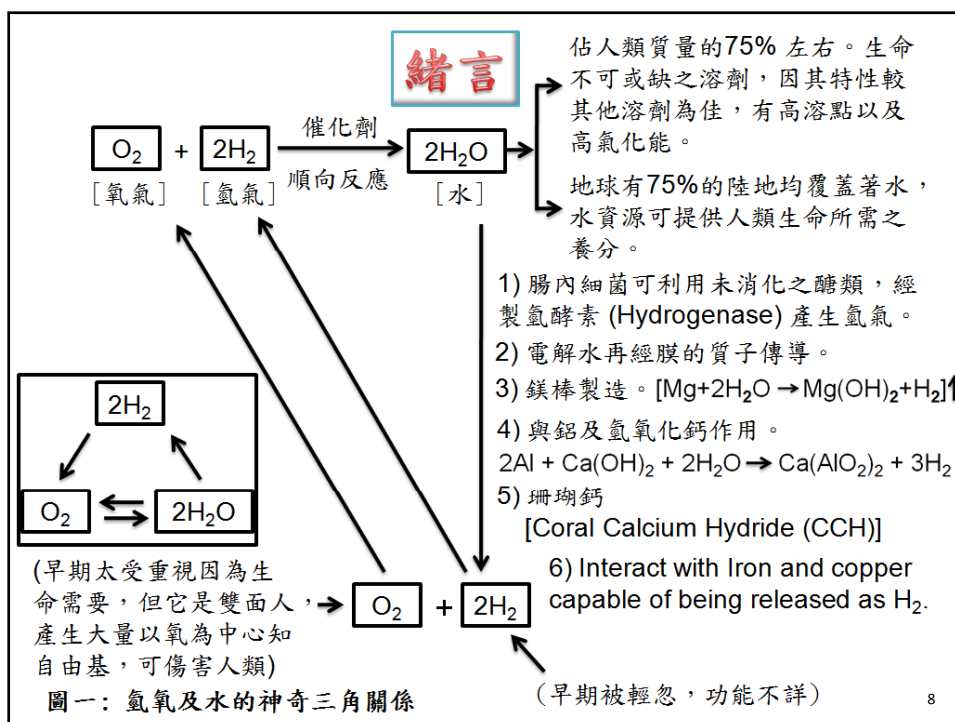
6

1975年，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，結果腫瘤變小了。

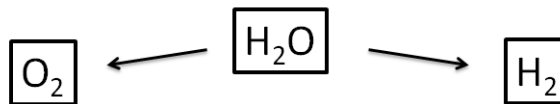
Gharib 等人利用高壓氫治療**血吸蟲感染誘導之肝纖維化及發炎**現象，也同樣收到極佳的療效。

以上兩例，在當時無法解答氫氣治病的機制

7



氫氣被重視程度的興衰史



- (1) 過去幾百年太過於被重視，因為人類需要它，以為它是完美的氣體。
- (2) 直到 1969 年，Fridovich 及 McCord 發現 SOD 證實有自由基 ($\text{O}_2^{\bullet-}$) 之存在。自由基生物醫學從此蓬勃發展， $[\text{O}_2^{\bullet-}(\text{超氧陰離子}) + 2\text{H}^+ \longrightarrow \text{H}_2\text{O}_2]$ 證實其實氧氣是雙面人。對人類來講它的存在是“功過參半”，因為自由基過量會造成細胞的氧化損傷，甚至凋亡。唯一能解救這種不良效應就是追尋一種完美的抗氧化劑。它其實就是存在水中的氫氣。

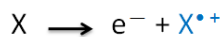
- (1) 人類太厚此薄彼！在過去歲月完全把它忽視，也不重視，以為它只是太陽燃燒的原料。殊不知，上天很早就將氫氣跟氧氣配對好。直到 2007 年，日本的太田成男教授首度證實氫氣是一種幾近完美的抗氧化劑，它的優點是其他抗氧化劑所不能匹比的。容後再詳述。

9

什麼是自由基？

定義：指能獨立存在並含有一個或多個未配對電子的任何元素或原子團。

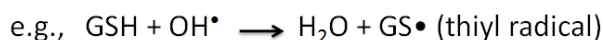
- 特性：(1) 微帶有磁場吸引力 (順磁性, paramagnetic)
 (2) 正常元素失去一顆電子而轉變成帶正電的自由基



或藉由獲得一顆電子而轉變成帶負電的自由基

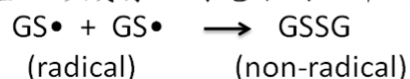


- (3) 自由基具有搶奪電子的傾向，因此能使其他正常的元素轉變成自由基，這樣的現象稱為連鎖反應。
 (chain reaction)



10

- (4) 自由基的終結反應(Termination)，是藉由自由基相互碰撞而形成有配對電子的正常元素而終止，例如：



- (5) 每一種自由基的最大攻擊能力是依據其標準還原係數(電位)，例如： $\text{O}_2/\text{O}_2^{\cdot-}$ SRP = **-0.33**； OH^{\cdot} SRP = **2.31**，因此羥自由基(OH^{\cdot})相較於氧自由基($\text{O}_2^{\cdot-}$)有更強的攻擊(氧化)能力。

11

Table 2 Some biologically relevant standard reduction potentials*

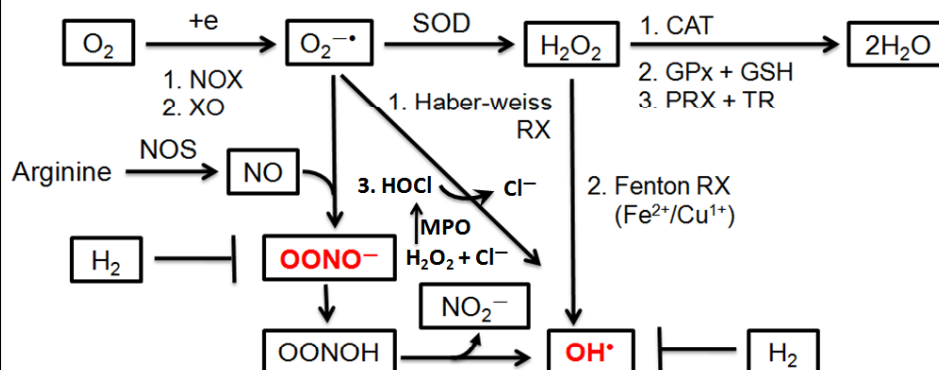
Half-cell	標準還原係數
Highly reducing	
$\text{H}_2\text{O}/\text{hydrated electron } (e_{aq}^-)$	-2.84
$\text{CO}_2/\text{CO}_2^{\cdot-}$	-1.80
$\text{O}_2, \text{H}^+/\text{HO}_2^{\cdot}$	-0.46
Paraquat/paraquat $^{\cdot-}$	-0.45
Fe^{3+} -transferrin/ Fe^{2+} -transferrin	-0.4 (pH 7.3)
$\text{O}_2/\text{O}_2^{\cdot-}$	<u>-0.33</u>
$\text{NAD}^+, \text{H}^+/\text{NADH}$	-0.32
$\text{FAD}, 2\text{H}^+/\text{FADH}_2$	-0.18
Fe^{3+} -ferritin/ferritin, Fe^{2+}	-0.19
Dehydroascorbate/ascorbate $^{\cdot-}$	-0.17
Ubiquinone, $\text{H}^+/\text{ubisemiquinone}$	-0.04
Fe^{3+} -ADP/ Fe^{2+} -ADP	~0.1
Fe^{3+} -citrate/ Fe^{2+} -citrate	~0.1
Fe^{3+} -EDTA/ Fe^{2+} -EDTA	0.12
Ubisemiquinone, $\text{H}^+/\text{ubiquinol}$	0.2
Ferricytochrome <i>c</i> /ferrocyclochrome <i>c</i>	0.26
ascorbate $^{\cdot-}$, $\text{H}^+/\text{ascorbate}^-$	0.28
$\text{NAD}^+, \text{H}^+/\text{NADH}$	0.30
$\text{H}_2\text{O}_2, \text{H}^+/\text{H}_2\text{O}, \text{OH}^{\cdot}$	0.32
$\alpha\text{T}^{\cdot}, \text{H}^+/\alpha\text{TH}$ (α -tocopherol)	0.5
$\text{HU}^{\cdot-}, \text{H}^+/\text{UH}_2^-$ (urate)	0.59
$\text{RS}^{\cdot}/\text{RS}^-$ (cysteine)	0.92
$\text{O}_2^{\cdot-}, 2\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}_2$	<u>0.94</u>
$\text{RO}_2^{\cdot}, \text{H}^+/\text{ROOH}$	~0.77-1.44 ^a
$\text{HO}_2^{\cdot}, \text{H}^+/\text{H}_2\text{O}_2$	1.06
$\text{RO}^{\cdot}, \text{H}^+/\text{R.OH}$ (aliphatic alkoxy)	1.60 (results variable)
$\text{OH}^{\cdot}, \text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$	<u>2.31</u>
Highly oxidizing	

*Adapted from Halliwell and Gutteridge. In Free Radic Biol & Med pp41

12

Interconversion of various oxygen-derived free radicals

各種以氧為中心的自由基相互轉換圖

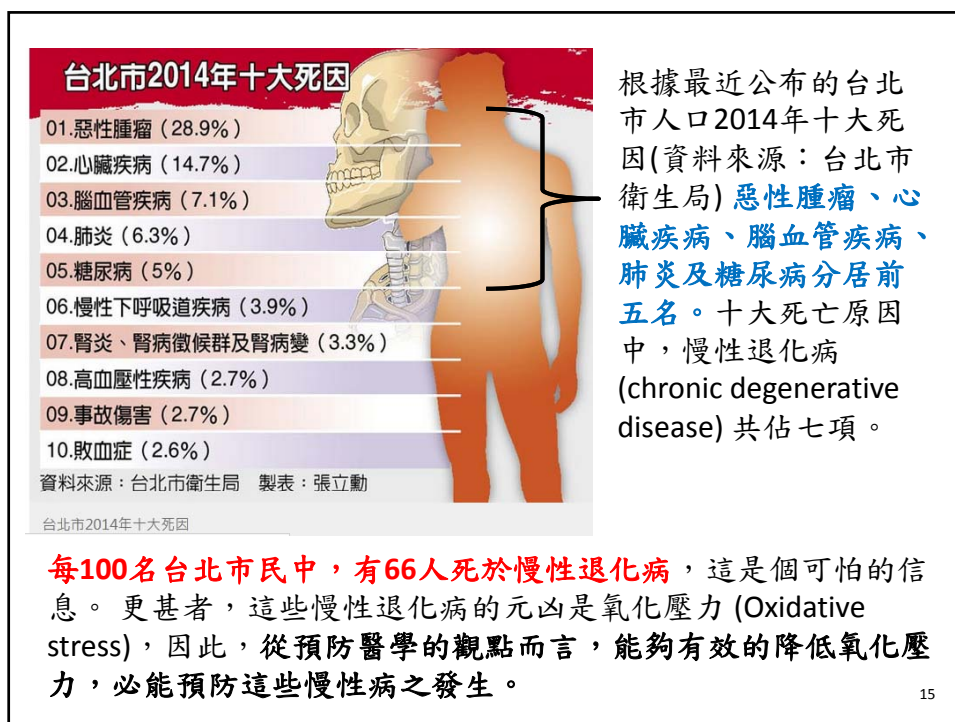


Abbreviations: $O_2^{\cdot-}$ =Superoxide anion (超氧陰離子); SOD=Superoxide dismutase (超氧陰離子歧化酶); H_2O_2 =Hydrogen peroxide (過氧化氫); CAT=Catalase (過氧化氫代謝酶); GPx=Glutathione peroxidase (穀胱甘肽過氧化酶); PRx=Peroxiredoxin (含硫蛋白過氧化酶); OH^{\cdot} =Hydroxyl radical (羥自由基); $OONO^-$ =Peroxynitrite (亞硝酸過氧化自由基); NOS=一氧化氮合成酶; Arginine=精胺酸。

看不見的殺手——自由基與疾病

順位	死亡原因
1	惡性腫瘤 *
2	腦血管疾病 *
3	心臟疾病 *
4	糖尿病 *
5	事故傷害
6	慢性肝疾及肝硬化 *
7	肺炎 *
8	腎炎、腎症候群及腎變性病 *
9	自殺
10	高血壓性疾病 *

(1) 資料來源：
行政院
衛生署
(2) 打*者為與
自由基有關
之疾病



自由基是怎麼產生的？

一. 人體生理運作：

1. 新陳代謝：粒線體製造能量時之副產物。
2. 防禦外來病菌：白血球吞噬外來的入侵者產生大量自由基。
3. 紅血球自行產生自由基，因其帶氧之鐵紅素可以轉移電子給氧氣。其實紅血球之形態(發囊泡現象)是人體具有氧化壓力(氧化應激)的生物指標，可以利用電顯觀察之。

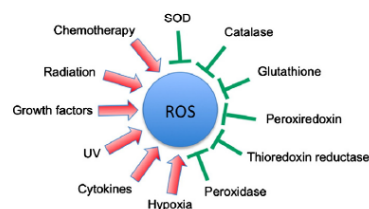
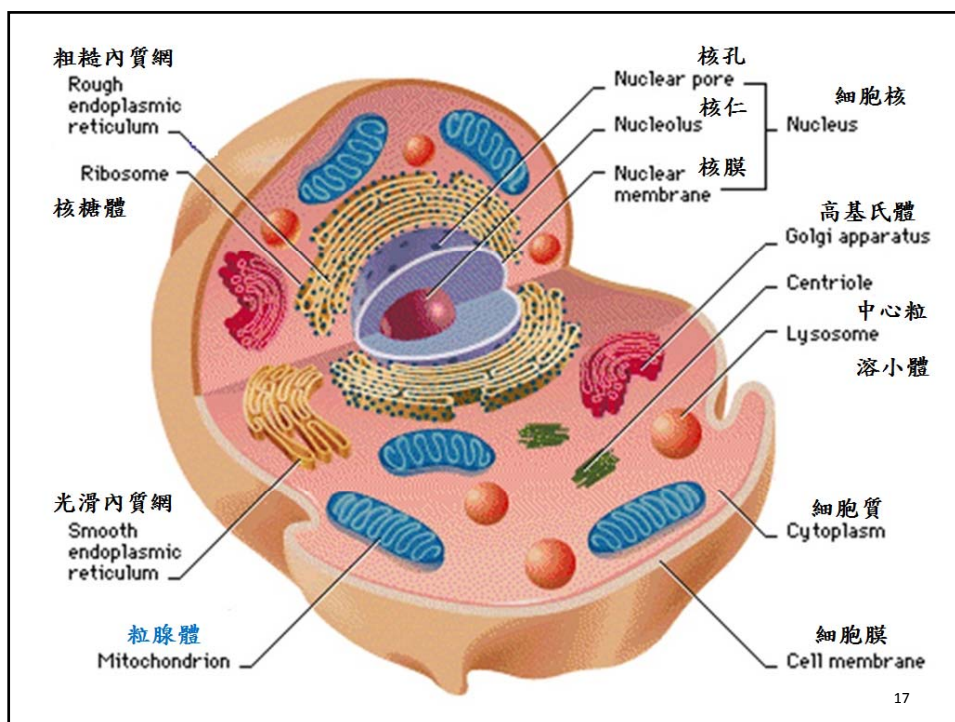
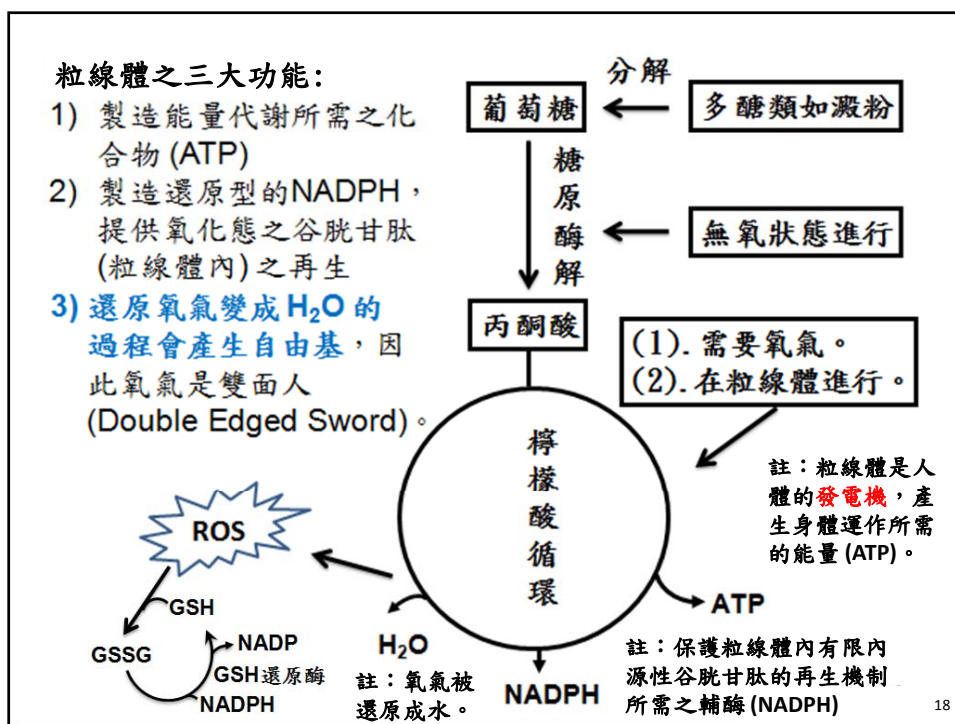


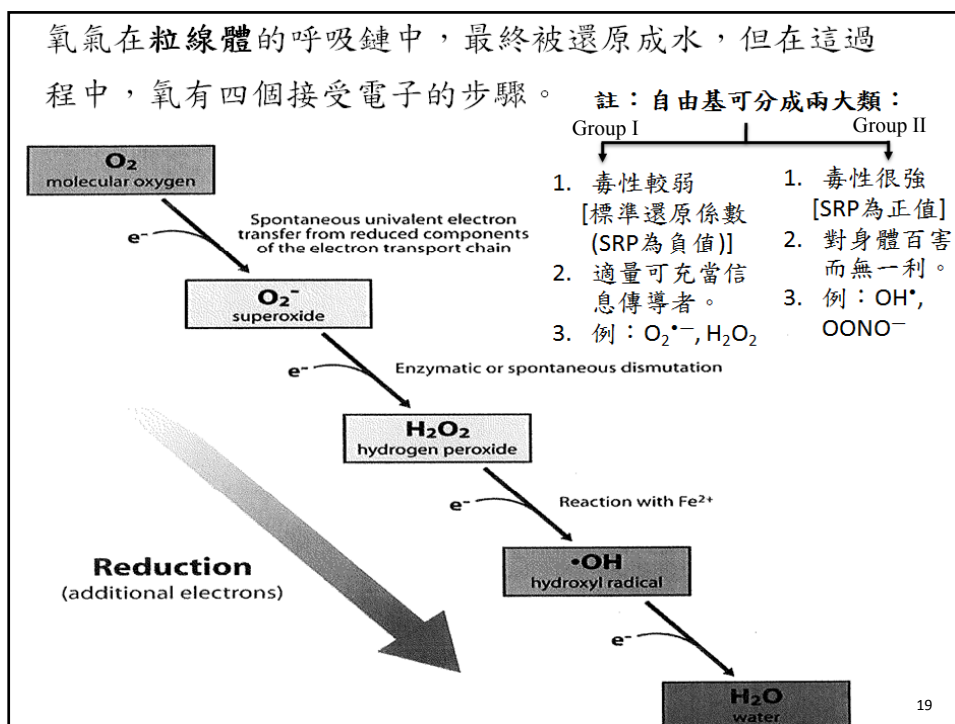
Fig. 1. Schematic representation of various activators and inhibitors of reactive oxygen species production. 16



17



18



會產生三種不同以氧為中心的“**自由基**”，如果這些自由基逃脫出來，會對細胞造成傷害。因此，氧氣是雙面人 (double-edged sword)。然而，蘊藏在水中的另外一個氣體-「**氫氣**」，長久以來都被我們所忽略，以為它是無用的氣體。但近年來，人類開始對它產生極大的興趣。目前的**諸多證據顯示**，原來人類長久以來追尋的可以治百病以及預防老化「**仙丹**」就在我們的身邊-「**氫氣**」！而它是隱藏在「**水中**」的**細節**裡。

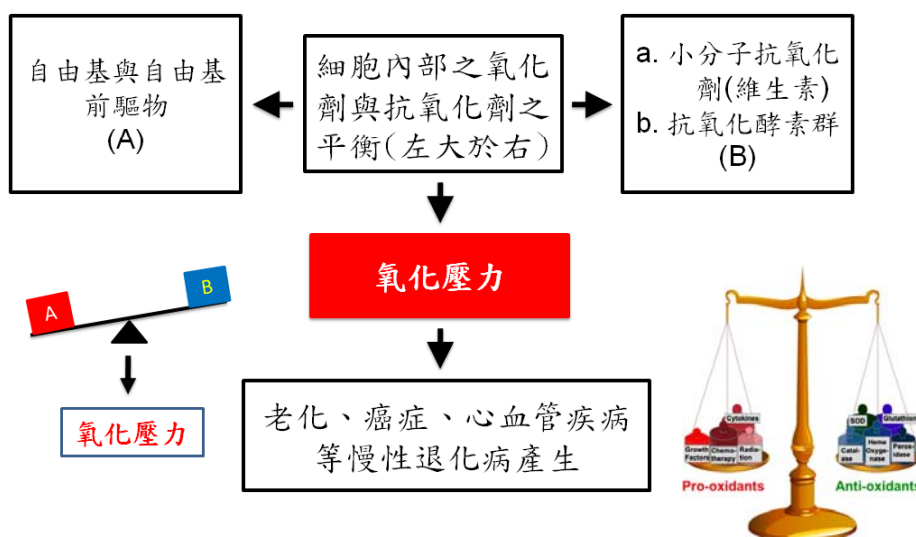
自由基是怎麼產生的？

二. 外界環境影響：

- 1) 抽菸或二手菸：每根菸會產生一萬兆個自由基。
- 2) 輻射、紫外線、電磁波。
- 3) 環境汙染：包括空氣、水、工業廢水及土壤之汙染。
- 4) 化學藥物濫用：食品添加劑、農藥、蔬果汙染、毒品、藥物濫用。
- 5) 精神狀況：壓力過大、急躁、焦慮、鬱悶、緊張等情緒問題也會產生自由基。

21

什麼是氧化壓力(氧化應激)？



22

OXIDANTS (A) 【以氧為中心】

【Free Radicals + reactive 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^{\cdot}	Hydroxyl radical	羥基	$H_2O_2 + O_2^{\cdot -} \xrightarrow{Fe^{2+}} OH^{\cdot} + OH^{\cdot}$ $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow OH^{\cdot} + OH^{\cdot} + Fe^{3+}$ $O_2^{\cdot -} + HOCl \rightarrow O_2 + OH^{\cdot}$	(Harber-Weiss RX) (Fenton RX) Radical
ROO^{\cdot}	Peroxyl radical	過氧化基	$\sim\sim C = C \sim\sim + O_2 \rightarrow \sim\sim C - C \sim\sim$	[lipid peroxidation product Radical]
RO^{\cdot}	Alkoxyl	烷氧基	雙鍵被氧化之產物 OO^{\cdot}	
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	$H_2O_2 + Cl^- \xrightarrow{MPO} HOCl + OH^-$ $HOCl + H^+ + Cl^- \rightleftharpoons Cl_2 + H_2O$	[Neutrophils 殺菌之機制用] Non-radical
1O_2 ; Δg	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	$O_2^{\cdot -} + NO^{\cdot} \rightarrow OOONO^{\cdot}$ $OOONO^{\cdot} + H^+ \rightarrow HOONO$	HOONO是強氧化劑； OOONO [·] 可硝基化蛋白質

23

ANTI-OXIDANT ENZYMES (B)

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	$2H_2O_2 + TR_{(red)} \rightarrow TR_{(ox)} + 2H_2O$ (TR = Thioredoxin)	需要Thioredoxin做輔酶
G-6-PDH	G-6-P dehydrogenase	葡萄糖六磷酸脫氫酶	$G6P + NADP \xrightarrow{G6PDH} 6\text{-}\textcircled{P}\text{-gluconate} + NADPH$	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 precider for GR

24

氧化壓力、發炎及慢性退化病

自由基的產生與抗氧化劑的失衡

Table 1 Pro-oxidants and antioxidants imbalance in favor of free radicals responsible of the acquisition of oxidative stress*

Pro-oxidants (A)	Anti-oxidants + Enzymes (B)
-Superoxide ($O_2^{\cdot-}$)	Superoxide dismutase (SOD)
Hydrogen peroxide (H_2O_2)	NADPH oxidase (NOx)
Hydroxyl radical (OH^{\cdot})	Catalase (CAT)
Singlet oxygen (1O_2)	Glutathione peroxidase (GPx)
Peroxy radical (ROO^{\cdot})	Glutathione reductase (GR)
Hydroperoxyl radical (RO^{\cdot})	Glutathione-s-transferase (GST)
Peroxynitrite ($OOONO^{\cdot}$)	γ -glutamylcysteinyl synthase (γ -GCS)
Nitric oxide (NO^{\cdot})	Thioredoxin peroxidase (Trx)
Hypochlorous acid (HOCl)	Thioredoxin reductase (TrxR)

*Under normal conditions, antioxidants (B) outbalance pro-oxidants (A), but under oxidative stress conditions, pro-oxidants (A) prevail over antioxidants (B) (i.e., $A > B$), which can lead to many inflammatory diseases including cancer, diabetes, Alzheimer's and cardiovascular diseases.

25

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

26

Table 5 A partial list of diseases that have been linked to ROS

Disease
Acute respiratory distress syndrome
Aging
Alzheimer
Atherosclerosis
Cancer
Cardiovascular disease
Diabetes
Inflammation
Inflammatory joint disease
Neurological disease
Obesity
Parkinson
Pulmonary fibrosis
Rheumatoid arthritis
Vascular disease

27

Table 4 The involvement of free radicals (or oxidative stress) in various diseases categorically exemplified according to the underlying mechanisms instigated*

Group	Classification
1	Diseases involving the excessive production of $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 and $HOCl$, by activated phagocytic cells e.g., Alzheimer's disease and hemodialysis 阿茲海默症 (Alzheimer's disease)
2	Disease processes involving the enhanced formation of ROS via drugs and toxin. e.g., CCl_4 and paraquat toxicity 致癌化學品的毒性
3	Disease processes involving the transfer of electron to oxygen by transition metals. e.g., colon cancer and Wilson's disease. 腸癌 (Colon cancer)
4	Disease involving the abnormal oxidation of substrates, or changes in oxygen concentration. e.g., Diabetes and pre-eclampsia. 糖尿病 (Diabetes)
5	Disease involving a failure, or excessive consumption, of protective defences. e.g., Atherosclerosis and Down's syndrome. 動脈硬化 (Atherosclerosis)
6	Disease in which free radicals might arise through structural perturbation of the cell. e.g., Aluminium toxicity and corneal ulceration. 鋁引起的失智症及腸道息肉。
7	Tissue damage by high or low energy radiation. e.g., cataractogenesis and neonatal hyperbilirubinemia.
8	Radical complications of gene defects. e.g., chronic granulomatous disease and sickle cell anemia. 慢性肉芽腫 (Chronic granulomatous disease)

*Modified from reference 44.

氮氣及氫水可能可以改善腸道的慢性病、
鋁引起的失智症及糖尿病等慢性病

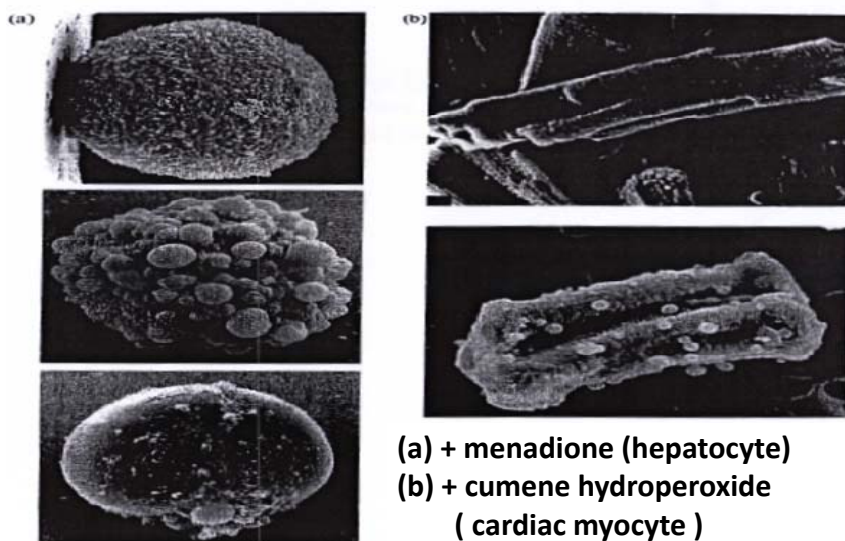
28

氧化壓力造成之細胞氧化損傷
(電子顯微鏡之觀察)
(A Picture is worth of thousand words)

Evidence-based oxidative stress-
mediated cellular damages

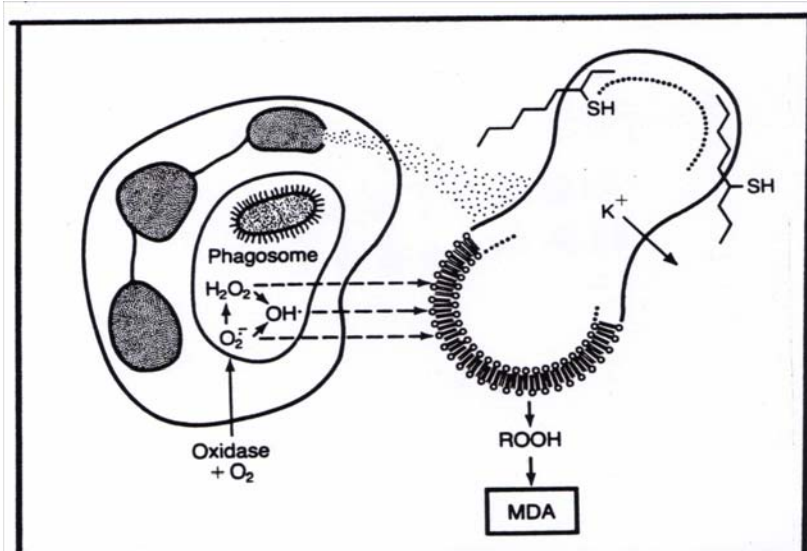
29

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)



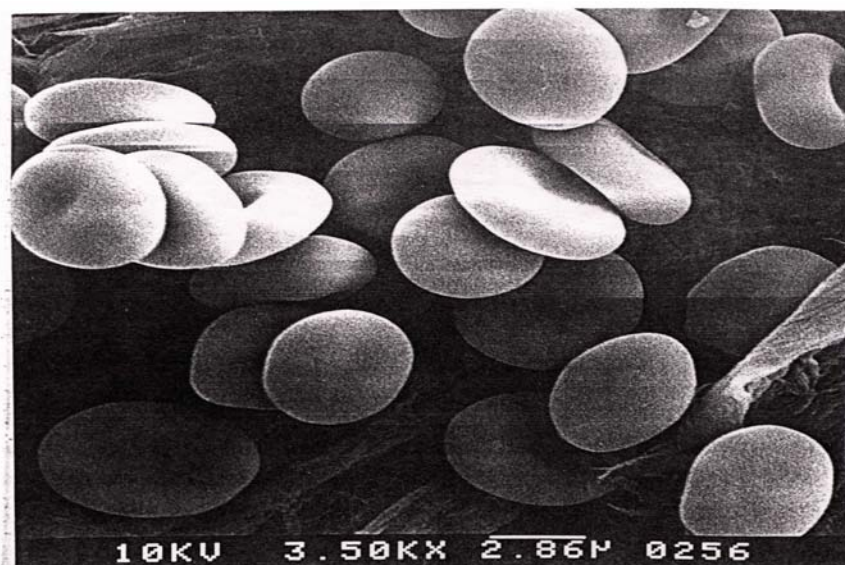
30

紅血球常會被白血球釋放的自由基傷害



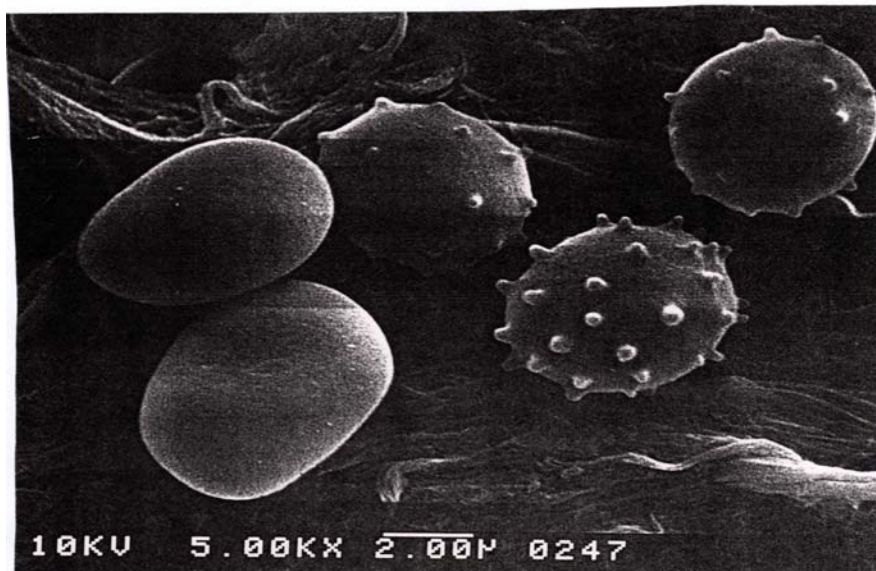
31

正常的紅血球在電子顯微鏡下呈現的形態

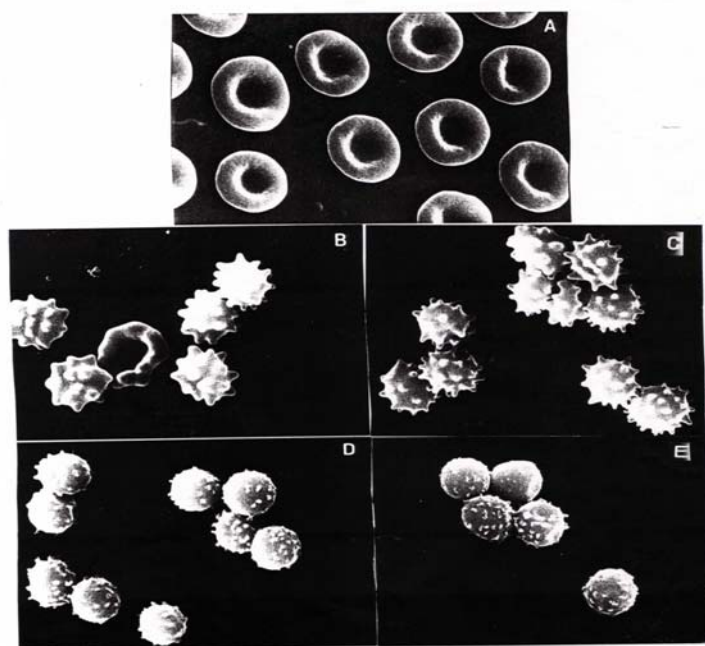


32

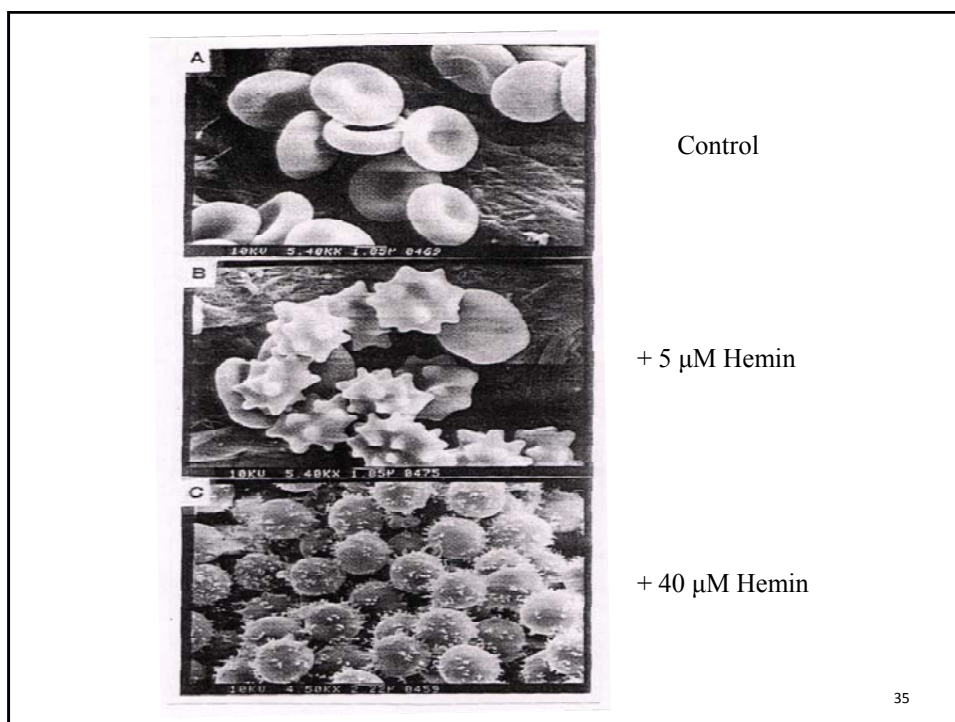
紅血球被氧化劑攻擊後呈現發囊泡的現象



33



34

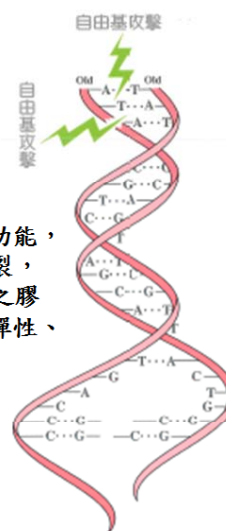


自由基的危害

圖文源自台灣自由基學會

自由基會攻擊細胞，到底會造成哪些傷害呢？

- 1 氧化脂質**：如細胞膜上脂質被氧化，會使細胞膜流通性改變，養分無法進入細胞內造成細胞壞死。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。
- 2 攻擊蛋白**，令蛋白失去功能，或形成大分子，甚而斷裂，引起病變。發生在皮下之膠原組織，會令皮膚失去彈性、筋骨僵硬等。
- 3 自由基對DNA的破壞**，主要是造成DNA股的斷裂或鹼基的修改。一旦DNA遭到切斷，人體在修補的過程中，可能會因為無法正常修復而產生突變。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而有致癌的可能。



人體若長期遭受這一連串的傷害，所造成的結果就是各種慢性疾病發生和老化。

36

攸關性命的戰爭——

圖文源自台灣自由基學會

如何減少自由基的危害：氫氣醫學



請試著想想，如果人到了四、五十歲，因為糖尿病必須要定時吃藥，飲食多所限制；六十歲因為腦中風而行動不便，必須要別人隨身照顧；七十歲因為老人癱瘓症而讓家人擔心，或者在還沒享受人生就罹患癌症而英年早逝，這樣的生活是你想要的嗎？人生辛苦了一輩子，就是為了追求更高的生活品質，為了讓自己年輕的時候有活力，年老的時候可以安享天年，並且帶給家人舒適平安的生活，防範自由基對生命與生活的傷害，是你我的責任與義務。

37

抗氧化劑治療 (antioxidant therapy) 的迷思

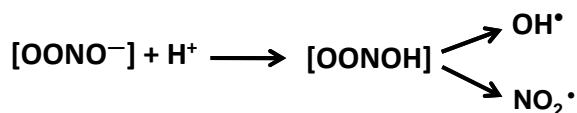
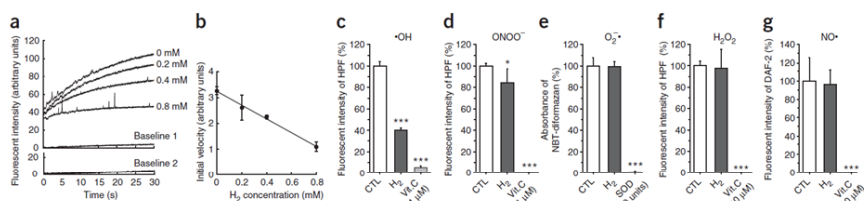
- 氧化壓力 (oxidative stress) 可能是造成一些慢性退化病 (chronic degenerative disease) 的元凶。因此，利用抗氧化劑治療，藉以舒緩氧化壓力，則被認為是理所當然的治療方式。但諸多研究結果顯示，以抗氧化劑治療癌症、心肌梗塞以及粥狀動脈硬化症的病人，而治療的成果卻沒有想像中的好。因此，日本的研究團隊認為找尋一種理想的抗氧化劑 (ideal antioxidant) 是刻不容緩的事，所謂的理想抗氧化劑是它必須具備兩種特性：(1) 有效地舒緩氧化壓力，(2) 不會干擾氧化還原的恆定作用 (redox homeostasis)。因此，日本大學太田成男 (shigeo Ohta) 的研究團隊開始著手研究“氫氣”是否是他們所要找尋的答案。果然在 2007 年，他們在 Nature Medicine 發表了一篇突破性的論文，證實氫氣的確是一種近乎完美的天然抗氧化劑。這篇論文的抬頭為「Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals」。茲簡單介紹這篇論文的內容如下：

38

Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals

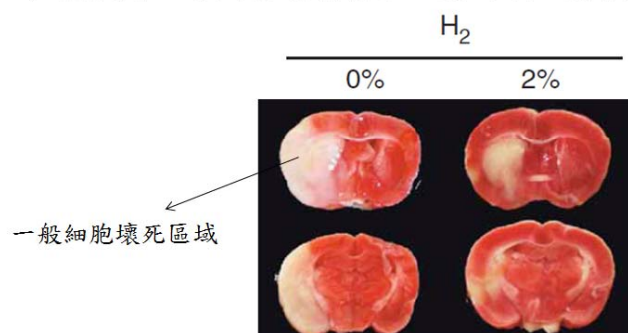
Ohsawa et al. (Nat Med 2007; 13:688-694)

- 1) 首度證實氫氣能選擇性及有效清除OH[•]以及OONO⁻，但對O₂^{•-}及H₂O₂不影響。



39

- 2) 氫氣可以有效保護腦神經細胞因缺血再灌產生之氧化損傷。



Ohsawa et al. (Nat Med 2007; 13:688-694)

- 3) 結論: 研究所使用之氫氣濃度均小於 4.7%，在此濃度下，它是非常安全的(不會燃燒以及爆炸)。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，它的使用可以拓展到其他疾病的預防及治療上。

40

氫氣的物理性質

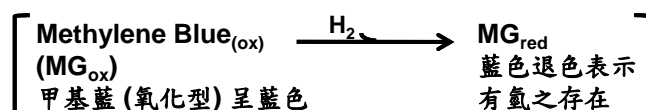
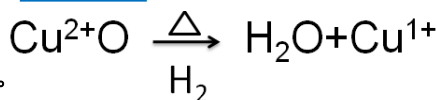
- 氫氣是無色無味及無臭的雙原子氣體分子。它的密度非常小，是自然界相對分子質量最小的氣體(約空氣質量1/14)。
- 氫氣的滲透性很強，在常溫下可透過橡皮及乳膠管，而在高溫下可透過鈮、鎳、鋼等金屬薄膜。
- 氫氣的擴散速度快，在液體或人體組織中，氫的擴散速度為氮的3.74倍，氮的1.41倍。
- 氫氣只能在溫度超過 527°C 才會燃燒；同時它的濃度在 4-75%(v/v) 才會跟氧氣混合，產生爆炸。水中只能溶氫<4%，因此氫是安全的。

41

氫氣的化學性質

- 週期表中的第一個元素。大約 75% 宇宙的化學元素質量是由氫組成，但在地球的大氣中，氫氣的含量卻低於 1ppm。但在距離地球 25 公里外的太空氣層中，則是充滿氫及氦氣。
- 氫氣具有還原性。例:

此特殊性質已利用
在偵測氫氣之存在。



42

氫氣之生物特性

- Hydrogen instigates favorable distribution characteristic with its capacity to diffuse across **biomembrane** and capable of penetrating into the cytosol. Thus, organelles, such as **mitochondria** and nuclei can be protected.
- Hydrogen has been shown to be capable of passing through **blood brain barrier (BBB)**, whereas, most antioxidant compounds cannot.

43

利用氫氣預防及治療疾病之思路及緣由

- 當生物體器官或組織發生缺血或炎症時，細胞內會大量產生各類活性氧，而其中 H_2O_2 及NO等具有非常重要的信息傳導作用(好的活性氧，毒性很弱)。相反地，**羥自由基 (OH^\cdot) 及過氧亞硝酸基陰離子 ($OONO^-$)**(屬於不好的活性氧，毒性較強)是導致細胞氧化損傷的主要介質。
- 過去針對氧化損傷治療的研究思路是尋找足夠強的還原性物質。但**還原性太強，必然導致內源性氧化還原 (redox homeostasis) 狀態失衡**，甚至導致抗氧化治療無效之結果。
- 因此，尋找可選擇性中和 OH^\cdot 以及 $OONO^-$ 的還原性物質，才是治療各類氧化損傷的有效方法，是抗氧化應該選擇的思路。

44

氫氣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 (OH^\bullet 以及 OONO^-)，但對 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 及 H_2O_2 則不反應。

45

氫氣醫學的範疇

- 1) 基礎醫學之研究
- 2) 臨床醫學之研究及實證醫學 (Evidence-based Medicine)。
- 3) 氫氣醫學週邊產品之開發，例如：家用氣水雙用之氫氣及氫水製造機及清淨水源之開發。
- 4) 氫氣醫學效能評估方法之研發及臨床實證研究。

我們將全力積極發展第四項，俾以獲得“實證醫學”之證據。

46

氫氣及氫水使用在生物體的研究方法

- 氫氣在水中的半衰期
- 吸氫後血中的溶氫量

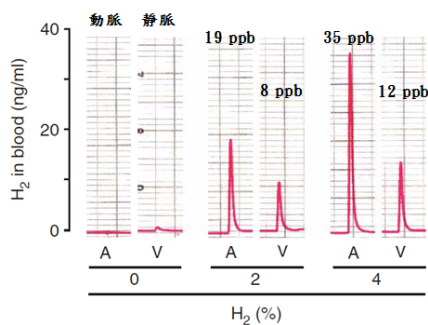
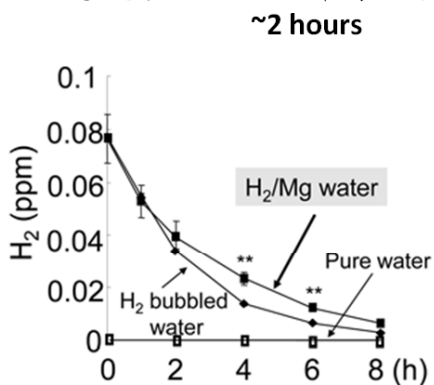
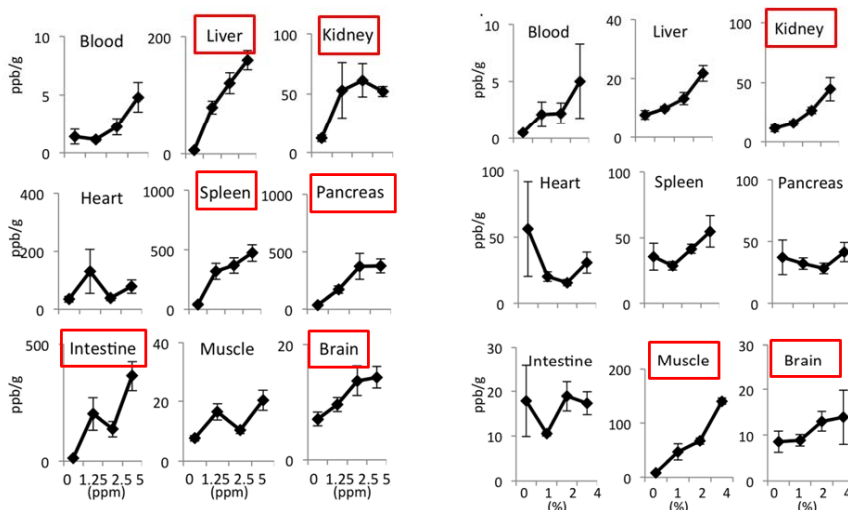


Figure 5 Inhalation of hydrogen gas protects against ischemia-reperfusion injury. (a) Rats inhaled H₂ and 30% O₂ for 1 h under the anesthetics N₂O and halothane. Arterial (A) and venous (V) blood were collected, and the amount of H₂ was examined by gas chromatography; (b) Rats underwent

PLoS ONE 4(9): e7247, 2009

Nat Med., 13(6):688-94, 2007 47

使用氫水或氫氣後在各組織的含氫量



- 高飽和氫水 (口服)

- 氫氣

Sci Rep., 30;4:5485, 2014

48

氫對 64 種疾病模式和人體疾病之有益效應

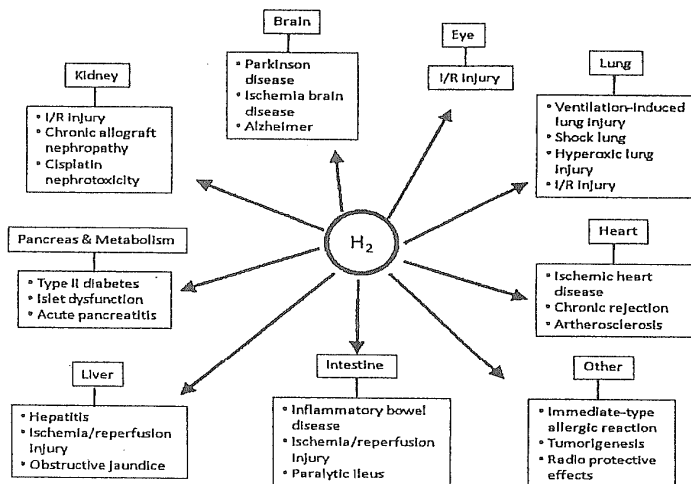


Fig.3 Schematic diagram summarizes the potential for preventive and therapeutic effects of hydrogen in a multitude of disease models

49

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



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

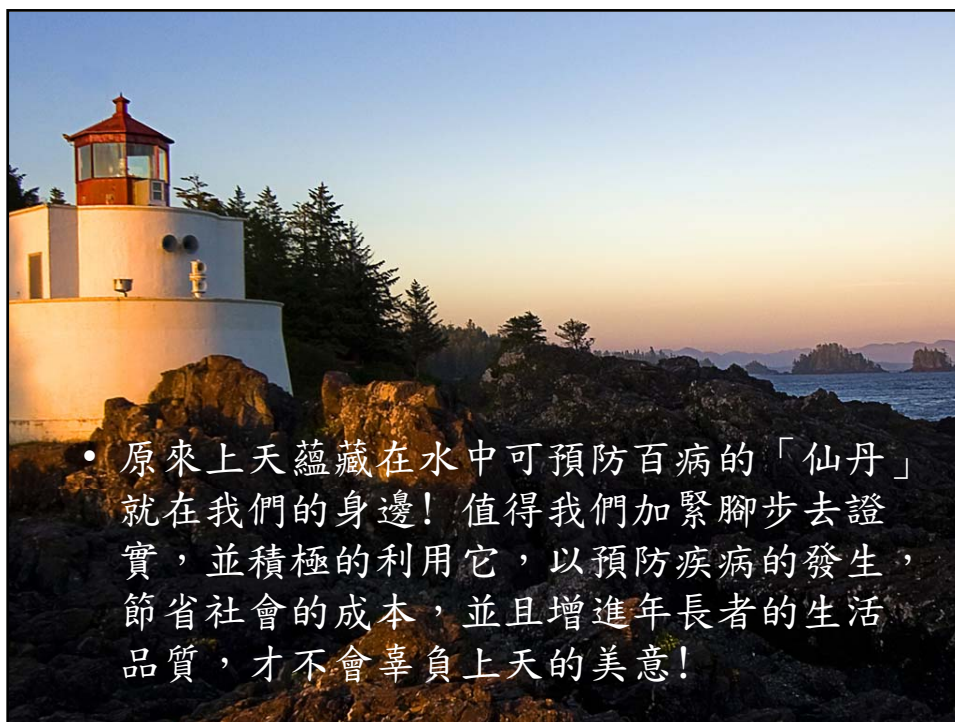
Dr. Cody C. Cook, Ph.D., M.D.
 Founder, MitoGene, LLC
 Cody.Cook@gmail.com
 501-258-3079

(b) (6)

Apr 28, 2014

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

50



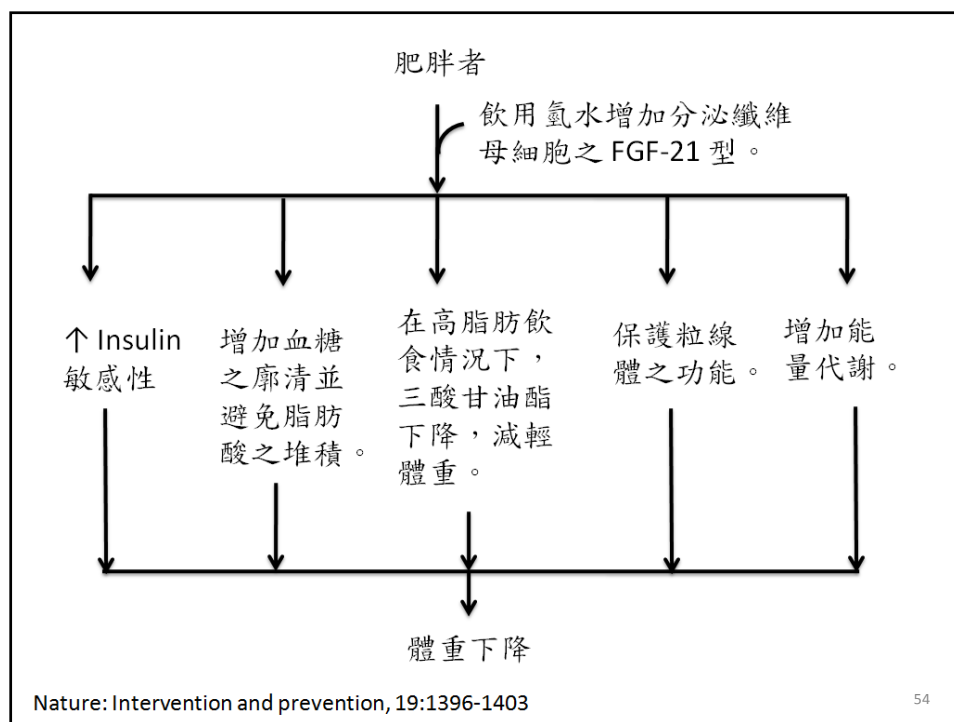
PART II

- 氫氣醫學在臨床上及預防醫學上之應用及價值
(Applications in Clinical and Preventive Medicine)

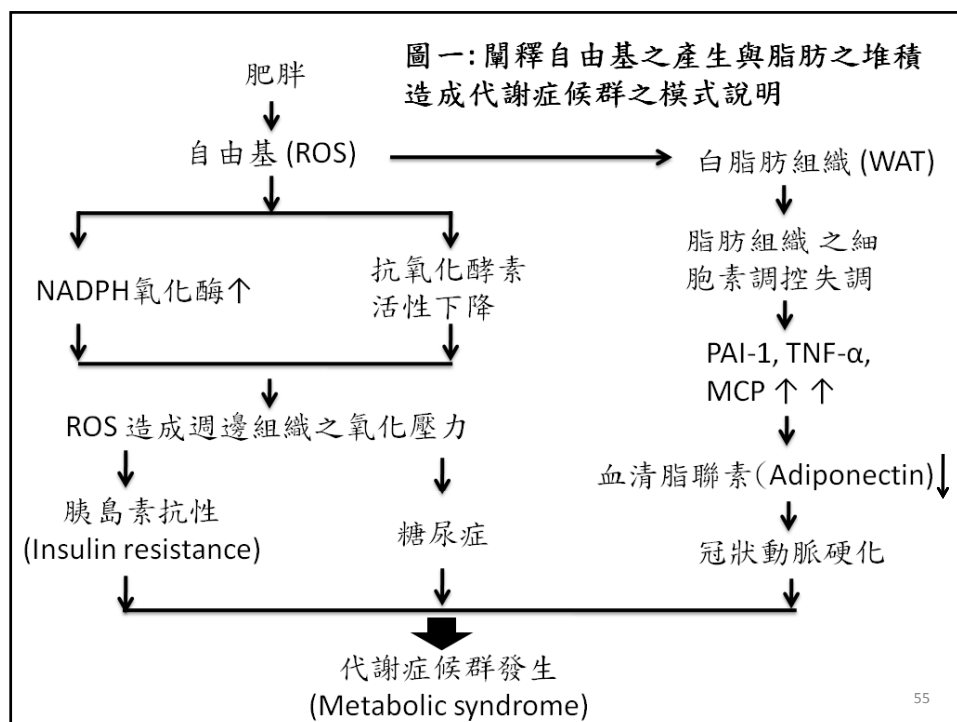
案例壹：醫美以及預防肥胖之應用 (Evidence-based application in Cosmetic and prevention of obesity)

- (1) 氫分子可以到達肝臟，並與肝醣結合，延長其有效性。
- (2) 飲用氫水可降低肝臟之氧化壓力，並且舒緩脂肪肝之症狀。
- (3) 長期飲用氫水可以降低體重並控制血糖以及三酸甘油酯之上昇。
- (4) 飲用氫水與食物限制 (diet restriction) 有異曲同工之效能。
- (5) 飲用氫水可增加肝臟之纖維母細胞生長因子 (FGF-21) 之 mRNA。
- (6) 飲用氫水刺激能量代謝 (Energy metabolism)
- (7) 以皮膚纖維母細胞製造膠原蛋白之能力而言，使用氫水是未使用之對照組的兩倍。

53



54



**案例貳：預防糖尿病
(Evidence-based application in the prevention of diabetes)**

• 使用富氫水 (hydrogen-rich water; HRW) 對二型糖尿病以及葡萄糖耐受性異常之病患之臨床數據之差異如下： Nutrition Research 28 (2008) 137-143

實證數據名稱	飲用氫水之實驗組		飲用普通水之群組	
	Hydrogen-rich water arm (n = 36)		Placebo water arm (n = 36)	
	0 wk	8 wk	0 wk	8 wk
(1) Cholesterol 膽固醇				
Total (mmol/L)	5.52 ± 0.99	5.45 ± 0.87	5.49 ± 0.99	5.50 ± 0.92
HDL (mmol/L)	1.59 ± 0.38	1.63 ± 0.37	1.61 ± 0.36	1.60 ± 0.37
LDL (mmol/L)	3.43 ± 0.84	3.35 ± 0.73	3.42 ± 0.83	3.42 ± 0.78
sdLDL (mmol/L)	1.05±0.25	0.99±0.17 *	1.05 ± 0.22	1.04 ± 0.27
(2) 三酸甘油酯 (mmol/L)	11.5 ± 4.9	10.8 ± 4.0	11.1 ± 4.4	11.3 ± 4.4
非脂化脂肪酸 (mmol/L)	0.62 ± 0.21	0.58 ± 0.17	0.64 ± 0.17	0.62 ± 0.17
(3) 電泳負價修飾	8.4±7.2	7.1±5.6 **	8.2 ± 6.0	8.0 ± 6.2
LDL (ecd)				
oxLDL (unit/mL)	13.0 ± 2.1	12.7 ± 1.7	13.0 ± 1.9	12.9 ± 2.2
(4) 空腹血糖 (mmol/L)	6.03 ± 0.48	5.99 ± 0.57	6.05 ± 0.44	6.03 ± 0.54
(5) Fasting insulin (pmol/L)	28.0 ± 16.6	30.2 ± 15.0	28.3 ± 15.2	29.0 ± 15.5
(6) HOMA-IR	1.26 ± 0.75	1.34 ± 0.68	1.27 ± 0.71	1.30 ± 0.75
(7) HbA _{1c} (%)	6.0 ± 0.4	5.9 ± 0.5	6.0 ± 0.4	6.0 ± 0.5

56

**案例參：預防代謝症候群
(Evidence-based prevention of
Metabolic syndrome)**

- 通過臨床之實證，氫水對三高患者的血脂調節作用很明顯，尤其是降低三酸甘油酯之效果，最為突出。大部分能夠在一個月內降至正常水平，其中對提高高密度脂蛋白(好膽固醇，俗稱 ” 血管清道夫 ”)，降低低密度脂蛋白 (壞膽固醇)，具有很好調節及改善作用。證明對脂肪代謝異常具有特殊之調節作用。高血脂是動脈硬化的元凶，心腦血管疾病的首要危險因素，所以能夠調節血脂異常，對於預防心臟血管疾病將會發揮很大功效。

57

**Thank you
for your attention
謝謝各位的聆聽**