

探討「氫分子醫療」應用於老年性退化疾病的可行性

國泰綜合醫院老人醫學科 黃柏堯

前言

「老化」是這個世代的共同難題，希望能老得健康，老得生活有品質，但是有許多無法逆轉與治療的慢性病與退化性疾病，每天虎視眈眈等待著老年人們，如：肌少症、失智症、帕金森氏症、高血壓、糖尿病等；只要一個疏忽，健康就一去不回，取而代之的是肌肉流失、衰弱、失智、大小便失禁與生活自理能力下降。

年輕時看似理所當然的生活型態，隨著年齡日增、肌肉量減少、賀爾蒙衰退、認知功能下降，慢性病發生後，生活品質就一去不回頭。世界衛生組織 (WHO) 在2019年公告，十大死亡原因中有七個是非傳染性疾病，而這七個原因占有所有死亡比例中的44%，占前十大死因的80%。同時，所有非傳染性疾病合計占全球死亡人數的74%。如果仔細分析會發現，這些系統性、退化性疾病，都可歸類至無法根治、逆轉之老化疾病¹。

粒線體功能退化與自由基的累積

目前就幾個較常見之老年退化性疾病的成因來探討：(1)阿茲海默症： β 澱粉酶蛋白的腦部沉積；(2)帕金森氏症：黑質退化、多巴胺分泌不足；(3)肌少症：慢性發炎。以上疾病經幾十年的研究仍因為病因無法確認，而無法針對退化性疾病之機轉發展出對應藥物。也因此，近十年來許多研究開始關注大範圍的生理系統性傷害，也就是自由基的累積、慢性發炎與粒線體的生理功能運作之交互關係。

粒線體是由母體遺傳的細胞內胞器，主要功能為於人體內產生能量ATP，並傳遞細胞死亡之程序性訊號。ATP的產生由粒線體內膜上的電子傳遞鍊 (electron transport chain, ETC) 進行氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation) 過程而來。粒線體相關疾病一般公認為遺傳性疾病，許多患者一出生即由小兒科醫師接手處理，但是近幾年來，氧化壓力升高、自體清除自由基之能力下降，進而造成粒線體失能 (mitochondrial impairment) 已經被視為與許多老年退化型疾病相關，如：阿茲海默症、帕金森氏症等。

阿茲海默症與粒線體功能障礙

在阿茲海默症與粒線體相關的研究中顯示，衰老的腦部細胞會降低能量的利用率、葡萄糖的使用率與細胞的呼吸能力，原因是粒線體的電子傳遞鏈複合體中的I和IV單元功能會隨著年紀上升而下降。經由動物實驗中大鼠的研究也發現，腦部粒線體的破壞與氧化壓力相關，且與粒線體功能障礙先於 β 類澱粉酶的沉積，而抑制粒線體中ROS的產生，也延長了大鼠的壽命。

幾十年來， β 類澱粉酶的沉積一直是阿茲海默症的治療目標，但是各樣臨床試驗都令人失望，但是在研究的過程中發現了許多粒線體失能與 β 類澱粉酶的沉積、tau蛋白、APOE之間的相互關係；有許多的證據支持 β 類澱粉酶的沉積引發了粒線體的損傷，但同時也有許多證據顯示粒線體的失能會引發 β 類澱粉酶的沉積、tau蛋白的異常增加。到目前為止，詳細

的機轉仍待釐清，但將治療的目標導向「粒線體功能的回復」與「氧化壓力的下降」或是合理的研究方向²。

帕金森氏症與粒線體功能障礙

帕金森氏症是一種神經性運動障礙，特徵是黑質內多巴胺分泌神經元的退化，因退化導致多巴胺的缺乏，儘管大部分的帕金森氏症是偶發性的，但也發現有些與基因的遺傳突變相關。根據各種疾病模型研究顯示，粒線體功能異常可能與帕金森氏症之發生有關。其中的粒線體異常可以發生於內膜上的電子傳輸鏈受損，粒線體的大小、粒線體的型態與DNA損傷都會導致粒線體蛋白質轉譯出現異常；另外粒線體的功能障礙也會導致能量的產生降低、氧化壓力上升與細胞凋亡³。

在帕金森氏症的病人身上也發現，電子傳遞鏈上複合物I (complex I)的氧化性蛋白質沉積，影響到後續的電子傳遞效率，進而增加了過氧化物的堆積。黑質神經元內電子傳遞鏈上複合物IV的缺損，也與粒線體DNA缺失相關，這兩個結果暗示著粒線體氧化損傷在帕金森氏症中的病理機轉。

有趣的是，當電子傳遞鏈有缺失、過氧化物開始堆積後，就會引發神經細胞凋亡。研究也顯示，粒線體DNA的受損在黑質神經元中有較高的細胞感受度，這也有可能是導致帕金森氏症發生的原因⁴。

肌少症與粒線體功能障礙

另一方面，由於粒線體是人體內主要生

成ATP能量的場所，研究也顯示，隨著年紀增長，粒線體功能的下降，與老年人常見的衰弱與肌少症有正向關係。粒線體內的超氧化物 (reactive oxygen species, ROS) 累積、氧化壓力上升，其中最主要的兩個過氧化物為 H_2O_2 與 O_2^- ，會破壞粒線體內之結構與粒線體DNA (mtDNA)，造成蛋白質錯置 (faulty proteins)、脂質氧化 (oxidized lipids) 和粒線體DNA突變，進而造成粒線體失能；同時在肌膜下與肌纖維內的粒線體中也發現過氧化物的累積，進而影響ATP的產生，引起肌肉功能的退化⁵。

氫分子於細胞保護之相關機制探討

自由基是細胞代謝過程的中間產物，在粒線體產生能量的過程中，這些自由基主要為「過氧化物」(ROS)。過氧化物是生理過程中不可或缺的部分，參與了氧化還原調節、抗病毒、細胞信號傳遞等過程，但是過多的自由基會對細胞產生傷害，稱為「氧化壓力」(oxidative stress)。目前許多的研究都在尋找溫和又有效的抗氧化物質，該物質除了不能干擾正常生理需求的氧化還原的過程，也不能造成細胞訊息傳遞的損失。到目前為止，氫分子看起來是有符合上述需求。

2007年的Nature Medicine雜誌發表了一篇關於氫分子在發炎反應與持續性的氧化壓力中發揮的作用：氫分子選擇性地還原了自由基，並且有效地保護細胞，卻不會影響到正常生理中的自由基作用，這篇報導開啟了氫分子在臨床醫學上的應用實驗與相關分子機制的討論⁶。

目前為止，以氫分子作為一個抗氧化的輔助劑來說，有以下可能機制來增強細胞之抗氧化能力：

1. 氫分子會清除細胞內自由基

在哺乳動物的動物實驗模型中，自由基主要於呼吸反應過程、免疫反應、前列腺素合成與肝臟細胞代謝 (P450 system) 中形成。過量的過氧化、超氧化物會與細胞膜上之脂質、細胞內蛋白質與DNA產生反應，造成有害後果⁷。氫分子在被應用於臨床實驗後，第一個實驗即被證實具有清除自由基的能力⁸。

作為一個純粹的抗氧化劑，它可以與 O_2^- 與 H_2O_2 產生的自由基清除。根據大澤等人的研究，氫分子可以在無生物系統的細胞培養環境中直接將氧化物還原，並且這個研究也證實過氧化物還原可減少細胞缺血再灌注之損傷。

透過對過氧化物質的定量分析，包括丙二醛 (MDA)、4-羥基-2-壬烯醛 (4-HNE) 和8-異前列腺素 $F_2\alpha$ (8-iso-PGF 2α)，用於氧化脂質和8-羥基-脫氧鳥苷 (8-OHdG) 等氧化物皆呈現下降趨勢⁹。但是這種自由基的減少是否是藉由簡單的化學反應來完成，至今則尚未確定，因為 $\bullet OH$ 與 H_2 的反應速率 ($[\bullet OH + H_2 = H_2O + H\bullet]$) 比一般的自由基反應速度來的緩慢¹⁰。

2. 氫分子增強內生性抗氧化酶的作用

內生性的抗氧化酶 (endogenous antioxidative enzymes) 經過氫分子治療後得到

增強，有助於緩解氧化壓力。人體會將超氧陰離子 (ROS的主要產物) 轉化為相對穩定的過氧化氫的超氧化物歧化酶 (SOD)，同時依靠過氧化氫酶 (CAT) 和穀胱甘肽過氧化物酶 (GPx)，構成了處理氧化壓力的第一道防線。在研究中發現，經過氫分子治療的小鼠，體內有較高濃度的抗氧化酶，且體內與發炎相關的NF- κ B濃度也有顯著下降。

3. 氫分子調解Nrf2的抗氧化途徑

Nrf2是一種對氧化還原反應敏感的轉錄因子，可調節抗氧化能力以防止細胞傷害和發炎引起的氧化損傷。Nrf2路徑的生理機制會協助過氧化物的分解代謝，同時刺激抗氧化酶的再生與氧化還原的訊號增強等¹¹。在氫分子的研究裡面，Nrf2路徑會在氧化壓力下被活化，且在氫分子輔助下Nrf2訊號會增強。但在動物模型中，Nrf2-/-的小鼠幾乎沒有因為氫分子的介入而得到好處，意味著氫分子的效用可能與Nrf2路徑的生理機制相關。

氫分子在粒線體上的表現優勢

缺血再灌注與慢性發炎引發的氧化壓力會破壞細胞與粒腺體完整，而持續性的氧化壓力則被認為與慢性病、癌症的發生有相關性。東京大學老年研究所的大澤教授透過三種獨立的研究模型發現：羥基自由基是氧化物 (ROS) 最大的細胞毒性來源，氫分子選擇性地去還原羥基自由基，藉此有效保護細胞；同時，氫分子不會與其他具有生理作用的氧化物產生反應，也就是說氫分子不會影響正常生理功能¹²。而

吸入氫分子也可以藉由其快速的跨膜能力，緩衝氧化壓力的作用，進而減少因缺血再灌注與慢性發炎引發之細胞毒性與粒腺體相關的氧化損傷。

以氫分子於「阿茲海默症」之實證為例

阿茲海默症是導致認知障礙最大比例之神經性功能退化，在病理上 β 類澱粉酶的沉積會導致神經斑塊和磷酸化，而tau蛋白的過度表達是該病的顯著特徵。

過氧化物 (ROS)和三磷酸腺苷 (ATP)對神經傳導和軸突的功能有關，他們有助於維持離子通道的順暢及細胞內外的離子平衡；但是ATP的使用卻與粒線體的損傷有關，會造成粒線體通透性增加、鈣離子進入粒線體，引起脂質過氧化，促進細胞凋亡，並減少神經元的數量¹³。另一方面，tau蛋白的累積也會加速过氧化物的累積、影響神經突觸之功能¹⁴；過氧化物同時也會反過來加速tau蛋白的累積，如此進入惡性循環。

在氫分子於阿茲海默症的研究中發現，氫分子的使用（氣態、液態）後，許多的發炎物質前驅物¹⁵，如：NF- κ B、IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α 、chemokine (C-C motif) ligand 2、interferon- γ 和intercellular adhesion molecule-1，等皆有下降趨勢。在小鼠的模型中，NLR和NLRP3的下降被證明可以抑制 β -類澱粉酶的沉澱和減少認知功能障礙；而氫分子可抑制腦部中NLRP3發炎體的活化¹⁶。

也有研究發現，氫分子會刺激AMPK-

Sirt1-FoxO3a途徑的表現，增強抗氧化壓力、減輕線粒體損傷，中和 β -類澱粉酶誘導的過氧化反應，氫分子充當起神經保護的佐劑¹⁷；同時，Sirt1還可以誘導細胞自噬 (autophagy)，在許多神經退行性疾病中扮演神經保護之角色。

另外，研究也表明，phospho-p38和c-Jun NH2-terminal kinase (JNK)這兩個與細胞分裂有關的蛋白酶也參與其中。Henderson等人的研究發現，氧化壓力會增強p38的磷酸化作用並增加其在線粒體中的濃度，進而導致細胞凋亡和神經變性¹⁸。許多研究模型中，氫分子可以抑制磷酸化p38和JNK的活化，即氫分子可以藉由抑制氧化壓力、降低caspase的訊號傳導來保護粒線體，減少神經元凋亡¹⁹。

因此，抗發炎、抗氧化壓力、抗細胞凋亡以及細胞自噬的調節，是氫分子在阿茲海默症上作用的主要機轉²⁰。

結論

老年退化性疾病與粒線體的生理機制失調已被許多研究證實有正向相關，而氫作為一種無毒、安全的氣體，近年來的使用也越來越廣泛。氫分子可以透過降低發炎反應、抗氧化壓力與調節細胞自噬等機制去保護粒線體、減少細胞凋亡。

到目前為止，已有數十篇涵蓋了氫分子在各個生物特性中的綜合研究，也有許多將氫分子應用於老年退化性疾病與粒線體凋亡之相關研究，這些研究同時也提出了疾病治療的相關

論述。儘管氫分子的臨床使用在減少自由基和延緩疾病狀態已在動物實驗中有初步的證明，但仍有待更大規模的臨床研究，來證實氫分子在醫療應用中的可能臨床角色。

參考文獻

1. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.2021/03/01.
2. Ortiz JMP, Swerdlow RH: Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: Role in pathogenesis and novel therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol* 2019; 176(18): 3489-507.
3. Bose A, Beal MF: Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurochem* 2016; 139 Suppl 1: 216-31.
4. Subramaniam SR, Chesselet M-F: Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2013; 106-107: 17-32.
5. Mansouri A, Muller FL, Y. Liu et al.: Alterations in mitochondrial function, hydrogen peroxide release and oxidative damage in mouse hind-limb skeletal muscle during aging. *Mech Ageing Dev* 2006; 127(3): 298-306.
6. Ikuroh Ohsawa, Masahiro Ishikawa, Kumiko Takahashi et al: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 2007; 13(6): 688-94.
7. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C: Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 2008; 4(2), 89-96.
8. Setsukinai K, Urano Y, Kakinuma K, et al: Development of novel fluorescence probes that can reliably detect reactive oxygen species and distinguish specific species. *J Biol Chem* 2003; 278(5): 3170-5.
9. Gao Y, Yang H, Chi J, et al: Hydrogen gas attenuates myocardial ischemia reperfusion injury independent of postconditioning in rats by attenuating endoplasmic reticulum stress-induced autophagy. *Cell Physiol Biochem* 2017; 43(4): 1503-14.
10. Shi Q, Liao K, Zhao K, et al: Hydrogen-rich saline attenuates acute renal injury in sodium taurocholate-induced severe acute pancreatitis by inhibiting ROS and NF- κ B pathway. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 1-13.
11. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al: Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098-107.
12. Ohsawa, I, Ishikawa, M, Takahashi, K, et al: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 2007; 13(6): 688-94.

13. Luque-Contreras D, Carvajal K, Toral-Rios D, et al: Oxidative stress and metabolic syndrome: cause or consequence of Alzheimer's disease? *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 497802.
14. Rapoport SI: Coupled reductions in brain oxidative phosphorylation and synaptic function can be quantified and staged in the course of Alzheimer disease. *Neurotox Res* 2003; 5(6): 385-98.
15. Cui Y, Zhang H, Ji M, et al: Hydrogen-rich saline attenuates neuronal ischemia-reperfusion injury by protecting mitochondrial function in rats. *J Surg Res* 2014; 192(2): 564-72.
16. 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. *Neurosci Lett* 2011; 491(2): 127-32.
17. 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. *Chem Biol Interact* 2015; 240: 12-21.
18. Henderson LE, Abdelmegeed MA, Yoo SH, et al: Enhanced phosphorylation of Bax and its translocation into mitochondria in the brains of individuals affiliated with Alzheimer's disease. *Open Neurol J* 2017; 11: 48-58.
19. Luo Y, Yang X, Zhao S, et al: Hydrogen sulfide prevents OGD/R-induced apoptosis via improving mitochondrial dysfunction and suppressing an ROS-mediated caspase-3 pathway in cortical neurons. *Neurochem Int* 2013; 63: 826-31.
20. Tan X, Shen F, Dong WL, et al: The role of hydrogen in Alzheimer's disease. *Med Gas Res* 2019; 8(4): 176-80. 

