

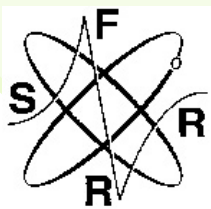
自由基老化學說



Dr. Denham Harman,
M.D., Ph.D.,
德翰哈門

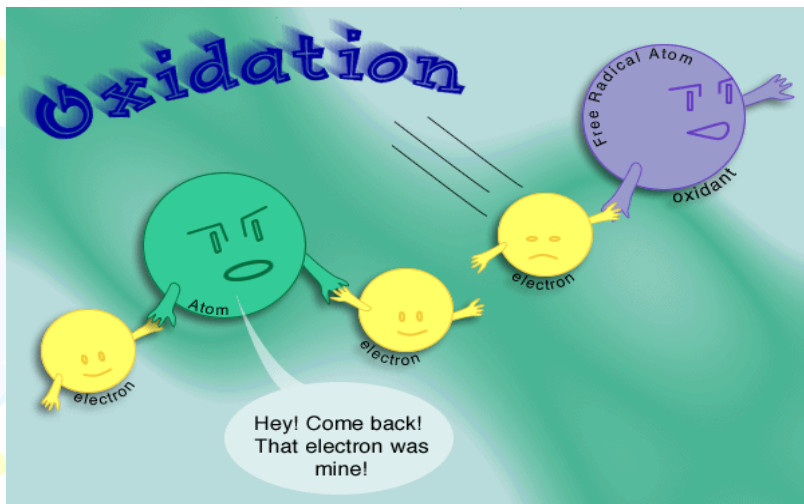
氧自由基是人體在氧化代謝過程及自然防禦系統中，所產生的高度活性物質。過量的氧自由基，會破壞體內抗氧化防禦系統恆定性，並攻擊體內細胞膜不飽和脂肪酸，形成過氧化脂質，也會攻擊體內蛋白質及 **DNA**，造成細胞破壞、死亡，導致微循環障礙及氧化壓力危機，產生各種疾病、老化現象及癌症。根據醫學研究報告，現代成人病中有 **85%** 與氧自由基和過氧化脂質有關。

1916年生,內布拉斯加大學醫學院教授,是一個教育者、生化學者和醫師。他思考人體生病及老化的問題，在1954年提出自由基老化學說,1995年被提名諾貝爾生理及醫學獎。



什麼是自由基呢？

自由基是含奇數電子的一群原子。奇數不成對的電子亟欲尋求其他電子來配對，因此會把別的物质氧化。就像空氣中的鐵生銹、削好的蘋果變色一樣。



- 何謂自由基 (Free radical) :
具獨立不成對電子的原子、分子或離子

ex : $\text{H} \cdot$ 、 $\text{OH} \cdot$ 、 $\text{O}_2 \cdot$ 、 $\text{HO}_2 \cdot$ 、 $\text{NO} \cdot$ 、 $\text{NO}_2 \cdot$

何謂活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) :
氧氣在體內代謝之後所衍生出活性高、攻擊性強的氧氣化合物。亦稱為氧自由基(oxygen radicals)

ex : $\text{O}_2 \cdot$ 、 $\text{O}_2 \cdot$ 、 $\text{OH} \cdot$ 、 H_2O_2

Reactive Oxygen Species (ROS)

Radicals : (含氧)自由基		Non-Radicals : (含氧)非自由基	
$\text{O}_2 \cdot^-$	Superoxide	H_2O_2	Hydrogen Peroxide
$\cdot \text{OH}$	Hydroxyl	HOCl	Hypochlorous acid
$\text{RO}_2 \cdot$	Peroxyl	O_3	Ozone
$\text{RO} \cdot$	Alkoxyl	$^1\text{O}_2$	Singlet oxygen
$\text{HO}_2 \cdot$	Hydroperoxyl	ONOO^-	Peroxynitrite

人體自由基的分類

一. Biosynthesis 生物合成(因體內須要而由胺基酸合成)



※ NO(一氧化氮自由基)之形成，須要 L-精胺酸及 NOS 之參與協助 NOS(一氧化氮合成酶)之種類：

1. 組成酵素(constitutive NOS, cNOS)

nNOS：大多存在於神經系統(訊息傳遞)

eNOS：大多存在於血管內皮(鬆弛平滑肌、血管)

2. 誘發酵素(inducible NOS, iNOS)

大多存於免疫系統(清除異物)，身體須要時，濃度會增加

Pharmacol. Rev., 43:109,1991

二. Metabolism 新陳代謝產物：

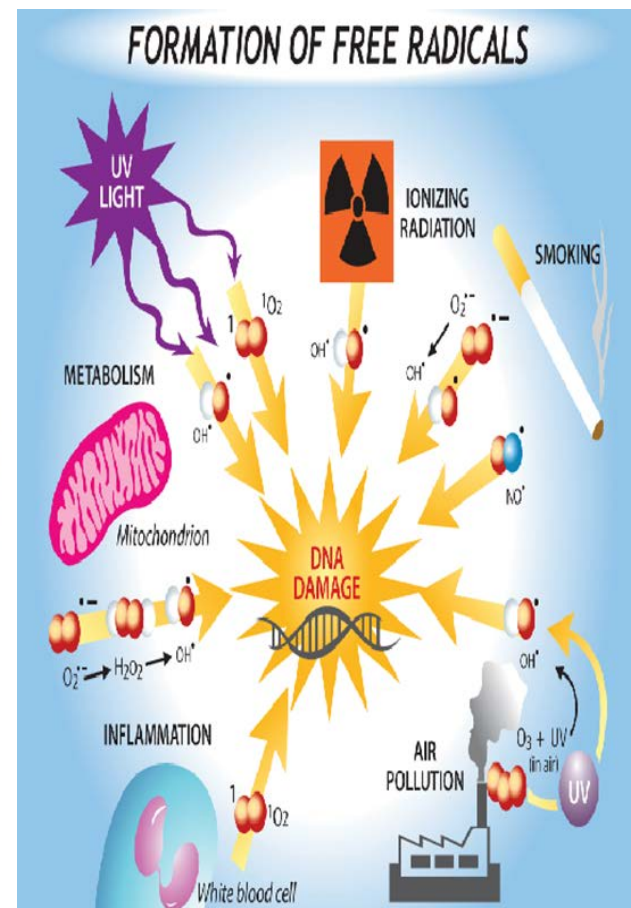
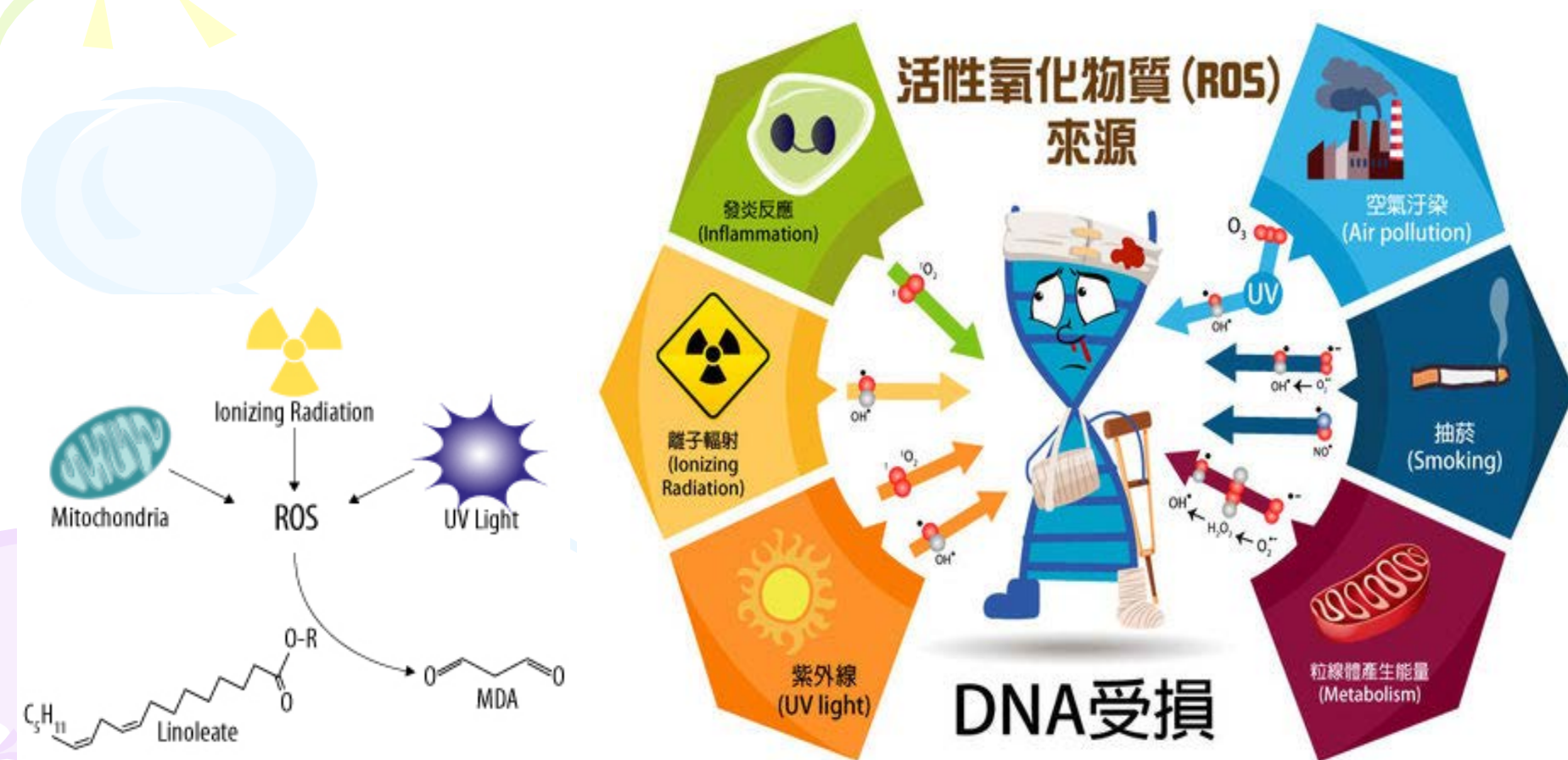
由氧氣(O₂) 在體內新陳代謝過程中所產生，包括 O₂^{-·} 超氧自 由基陰離子及 ·OH 羟基自由基 (氫氧自由基)



人體自由基的分類

三.外來物質、環境污染的附帶物

包括：水質、空氣 (汽、機車，工廠廢氣等) 以及輻射污染、某些食物、藥物、農藥或食品添加物(保存劑、塑化劑、香料、防腐劑 等)。這些物質在體內代謝過程中容易形成自由基，並能引發基因突變 而致癌。



自由基的一刀兩刃

一. 適量自由基參與各種生理機能運作，維持體內恆定性

a. 在免疫功能中，扮演殺菌、清除異物及受損組織的角色

ex: OH, O₂, NO

b. 人體神經系統傳遞訊息及血管內皮調控血壓的分子

ex: NO

二. 過量自由基，萬病之源 (ex. 於急、慢性發炎反應中產生)



(※ OH: 毒性最強自由基)

※發炎反應：

在組織受傷、感染發炎的免疫反應中，巨噬細胞及嗜中球利用氧氣代謝成氧自由基(O₂^{•-}, •OH)來殺滅細菌，病毒，清除異物及壞死組織。體內若沒有足夠抗氧化優勢當防火牆，將產生二次傷害併發症。

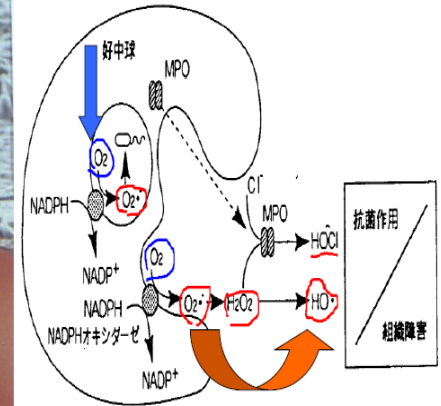
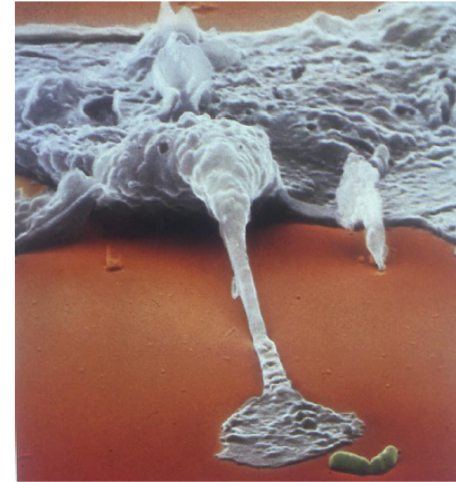


図1 好中球のNADPHオキシダーゼとミエロペル

The American Journal of Surgery 161, 488-500, 1991;
Nature, 364:626~632, 1993.,
Annals of Internal Medicine, 107, 526-545, 1987

破除促進新陳代謝的迷思

體內進行許多複雜無比的新陳代謝生理活性來維持體內恆定性，並消耗掉大量由葡萄糖與氧氣燃燒代謝所產生的能量。在正常情況下，2~3%氧氣會代謝成氧自由基。當過度運動、高熱量(卡路里)飲食、身體處於感染發炎情況下或使用部分藥物(減肥藥、甲狀腺刺激素等)或保健食品(提高免疫力、補藥等)時，會促進新陳代謝，產生大量氧自由基，反而造成氧化壓力危機之進行。

1. 研究發現，在跑完馬拉松後的幾星期內，罹患上呼吸道感染的機率會增加 **2 至 6 倍**。這是因為在過度運動氧化壓力下，在壓力荷爾蒙與其他免疫細胞影響下，反而會降低自然殺手細胞對抗病毒感染的能力。

2012 年 3 月英國利物浦大學「2012 科學教育學會」年會

2. 針對恆河猴老化的二十年研究顯示，在**限制飲食，控制熱量攝取**，讓體內自由基氧化傷害及發炎反應減少後，降低恆河猴因罹患心臟病、腦部疾病、癌症與糖尿病等老化疾病而死亡的機率，要比對照組低三倍。低卡路里的飲食可減少老年常見疾病並大幅**延長壽命**，而且或許也適用於同為靈長類物種的人類。

Science 325(5937):201-4, 2009

3. 長期限**限制熱量攝取**能降低新陳代謝速率，降低 C-RP(C-反應蛋白)含量，進而降低人類罹患動脈粥狀硬化，心臟病、腦中風、糖尿病及老人失智的風險。

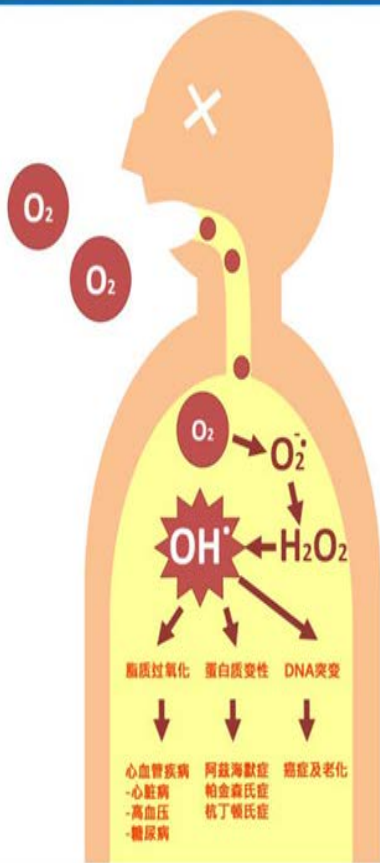
PNAS ., 101(17):6659-63, 2004;J Alzheimers Dis., 21(3):853-65., 2010

4. 減肥處方藥「諾美婷, Reductil」內含的成份(sibutramine)能夠抑制食慾，讓人體**產生飽足感，提高新陳代謝速率**，經歐美研究發現，會提高心臟病突發和中風的機率。這種藥物是希望透過促進新陳代謝燃燒體內多餘脂肪來減重並防止心臟疾病。但它卻反而引起**更高風險**。

N Engl J Med .,363:905-917, 2010

自由基引發疾病的過程

氫氧自由基對人體的傷害



<氧氣悖論>

雖然我們人體需要氧氣，但其中有2-4%的氧氣卻會在體內產生自由基，並慢慢傷害我的們身體!!!

疾病(組織受傷或細菌、病毒、外來物質入侵)

- 在發炎、感染的修復過程中，免疫系統釋出大量氧自由基，除殺滅病菌、清除外來異物外，並攻擊周遭正常細胞之細胞膜、蛋白質、**DNA**
- 消耗體內抗氧化能力與 **GSH**，產生氧化壓力危機
- 細胞遭受破壞、死亡或基因突變
- 增加脂質過氧化連鎖反應，產生二次傷害
- 病情惡化、感染併發症，氧化壓力持續增高

體內天然抗氧化防禦系統 (endogenous antioxidant)

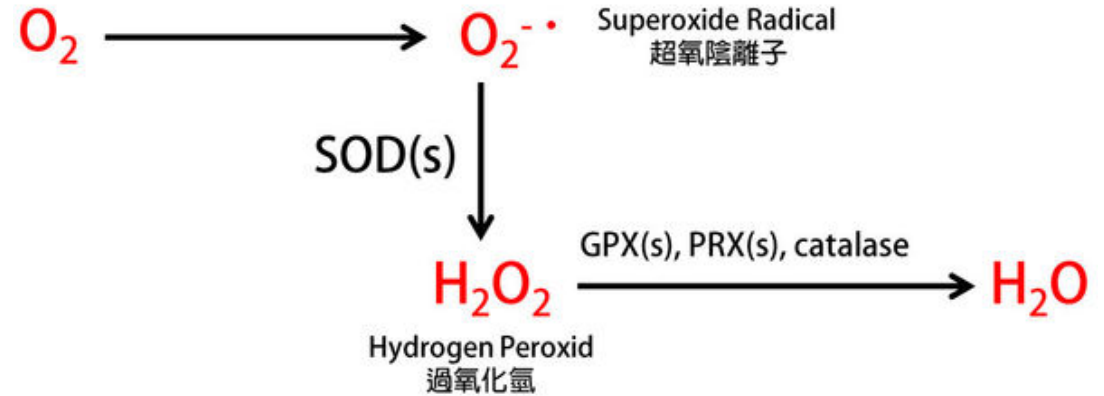
1.SOD(Superoxide dismutase)過氧化物歧化酶 SOD



2.Catalase 過氧化氫酶 Catalase



3.GSH-Pox(Glutathione peroxidase)麩胱甘肽過氧化酶 GSH-Pox



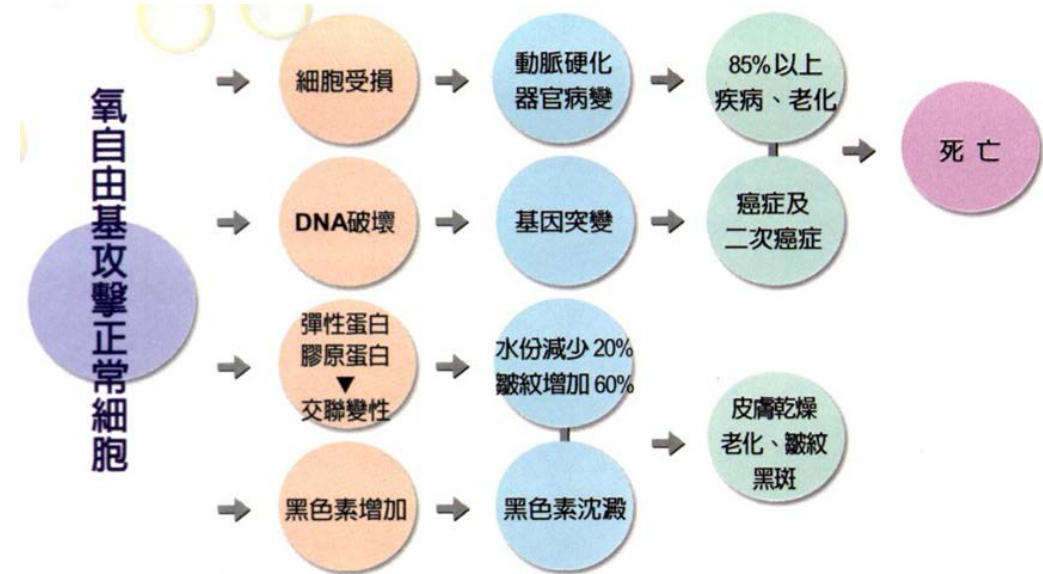
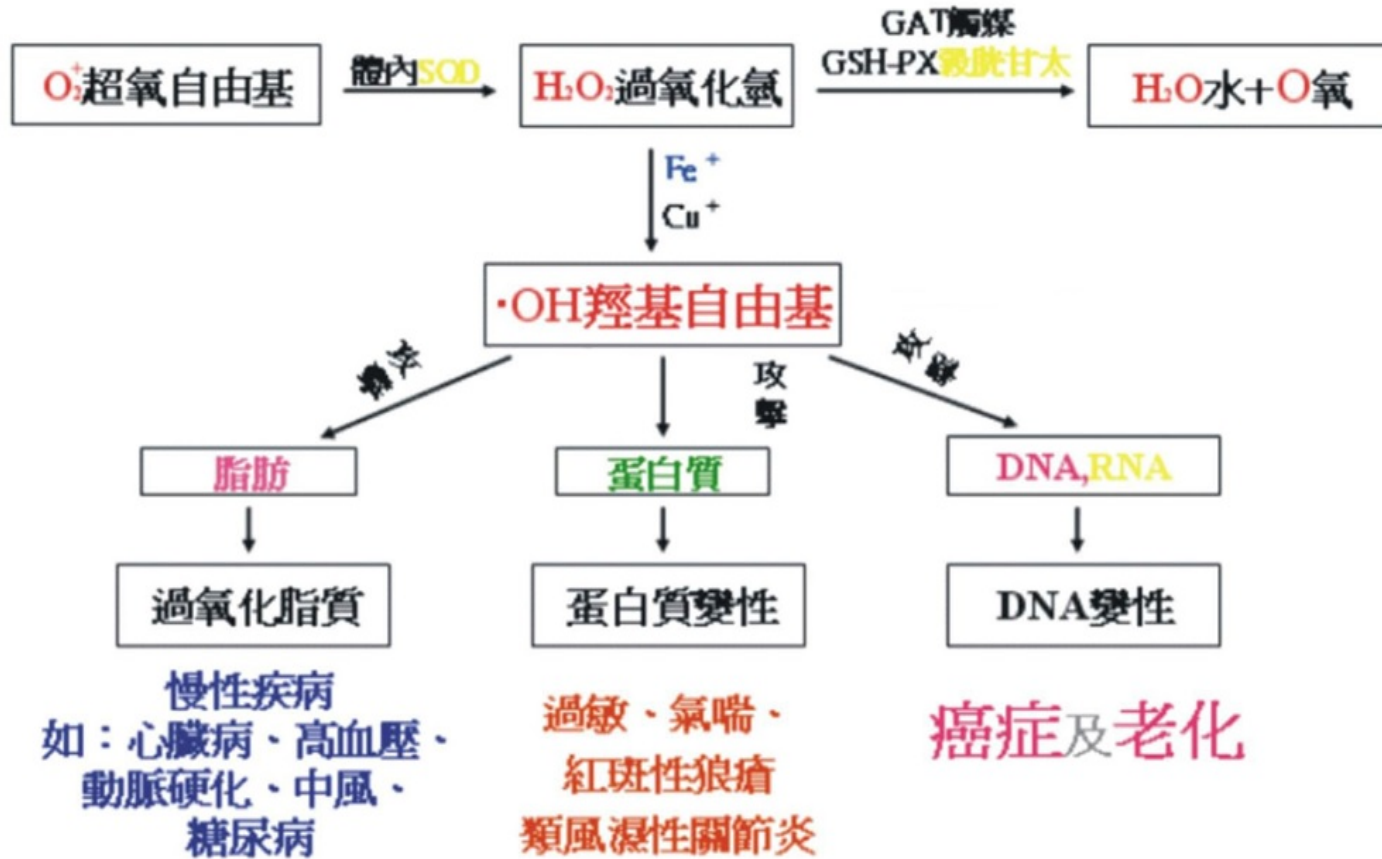
※抗氧化酶無法口服補充，因為 SOD 這些蛋白質酵素會被胃酸破壞而失去功效
Med Biol.,62(5):285-9, 1984; Am J Clin Nutr., 37(1):5-7, 1983

身體能健康，靠的是體內許多複雜無比的新陳代謝等生理活性來維持體內恆定性。體內天然抗氧化防禦系統則包括：SOD、Catalase、GSH-Pox 三種抗氧化酶共同運作。

SOD 先將 O_2 歧化成 H_2O_2 ，然後藉由 Catalase 與 GSH-Pox 將 H_2O_2 與過氧化脂質代謝解毒。

※但當年齡超過 30 歲，體內製造抗氧化酶的能力會下降！身體便面臨氧化壓力危機，逐漸形成各種老化現象與疾病。

自由基與疾病



「氧化壓力」是傷害皮膚、造成免疫功能異常、各種疾病併發症、動脈硬化、各種老化現象及癌症的主要原因。而真正的凶手 → 氧自由基 據研究報告指出，氧自由基與 85%以上的疾病有關。

「氧化壓力」會促進黑色素沈著，使皮膚減少 20%水份， 增加 60%皺紋

自由基的來源與其引起的疾病：

來源	病例
由活化吞噬細胞而引發產生過量的氧自由基、雙氧水與次氯化氫	阿滋海默氏症、痛風、哮喘病等十九種
由藥物或病毒引發而產生過量的氧自由基	酒毒、糖尿病、巴金森症等十五種
由過渡金屬（如銅、鐵等）把電子轉移給氧自由基	大腸癌、鐵中毒、眼球出血、貧血等八種
不正常的氧化作用或氧氣濃度變化（缺血再灌注或高壓氧）：氧自由基	凍傷、流行性感冒、氧重灌受傷、休克症候群等十三種
因免疫系統失調而產生過多或過少的氧自由基與一氧化氮自由基	動脈粥狀硬化、唐氏症、器官移植、ALS等二十六種
因細胞結構的變化而產生多種不同的自由基	重金屬中毒、鋁、鎘、鉛等、肌肉萎縮、MS等十種
輻射線照射（紫外線、 χ 、 γ 線）而引發的自由基	皮膚癌、白內障、膀胱發炎等七種
因基因缺陷所帶來過多或過少自由基，如SOD基因的缺陷	免疫系統失調、鐮形血球貧血等四種

來源：John M.C. Gutteridge, ” Free Radicals in Disease Pocess：A Compilation of Cause and Consequence” ，Free Radical Research Communication,19,141（1993）。

臨床上與活性氧、自由基有關的疾病		
血流障礙疾病	成人病、內科疾病	其 他
高血壓、心臟冠狀疾病、中風、心肌梗塞、肩痛、肩硬、脖子酸痛、神經痛、腰痛、生理痛、緊張焦慮、疲倦無力、性慾減退、便秘、二日醉(宿醉)等。	癌症、痛風、急慢性腎衰竭、肝炎、酒精性肝炎、脂肪肝、肝硬化、糖尿病併發症、白內障、腦中風、老年癡呆症、巴金森症、腸胃潰瘍、出血、吸收不良、急慢性肺疾病、抽煙等引起之呼吸道傷害，肺氣腫。	黑斑、雀斑、青春痘、濕疹、皮膚炎、皺紋、老化、自體免疫疾病（SLE，風濕性關節炎）放射或化學療法所引起之副作用、貧血、各種手術及中風後引起之缺血再灌注組織傷害。

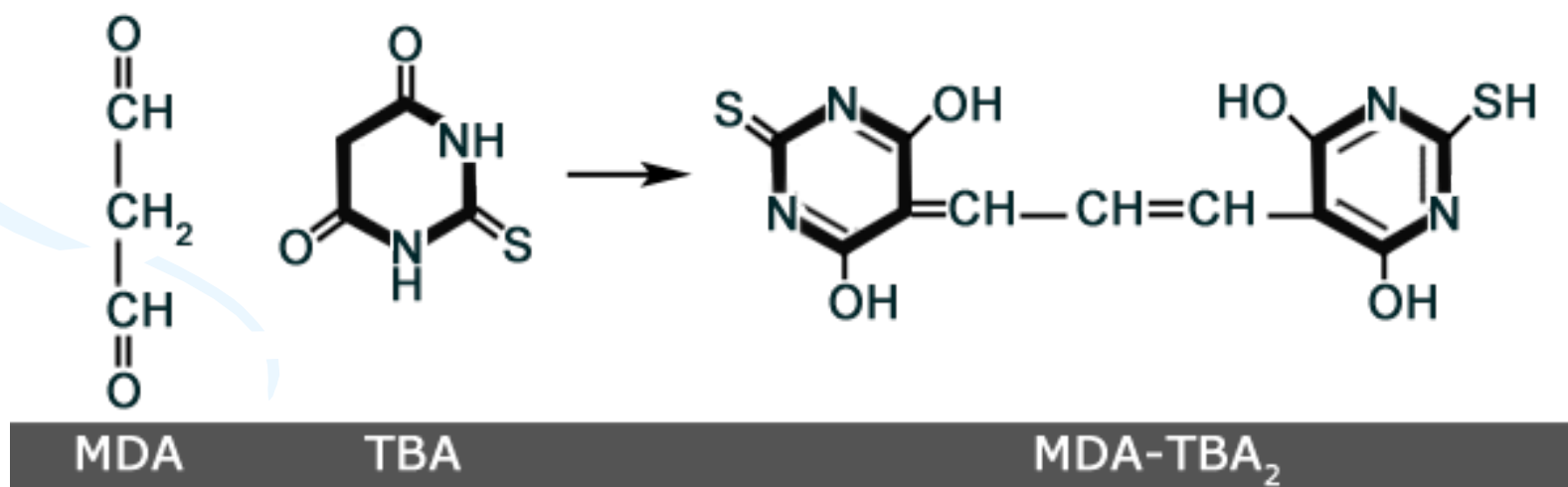
(摘錄自 The American Journal of Surgery，1991; Annals of Internal Medicine，1987。)

怎麼知道受到**自由基**的傷害？ 怎麼知道**抗氧化**產品的效果？

- 大量堆積的自由基會攻擊細胞的許多部份，若攻擊脂質的部份(例如細胞膜或其它胞器)，會造成脂質的過氧化作用。利用脂質過氧化作用的終產物之一**丙二醛**Malondialdehyde (MDA)可作為測量脂質過氧化的指標。
- 最常用的測量方式是硫代巴比妥酸反應測試(2-thiobarbituric acid reacting substances test, TBARS assay)，測量TBARS一般被認為是相當於定量MDA 濃度

自由基測試 Free Radical Check (MDA)

- 檢驗方法是利用化學反應呈色法，利用MDA 可與硫代巴比妥酸(TBA)反應的原理，當檢體在與試劑反應後，在波長532 nm 呈色，藉而半定量尿液中的MDA 濃度



DFI 得佛愛 丙二醛(自由基)檢測儀系統

FreeRadicalCheck

FRC-5OSF



FRC-PRO

上機用試紙

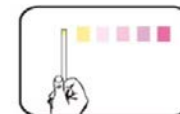
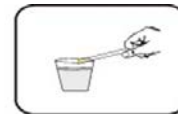
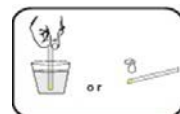


FRC-SELF自我檢測

目視顏色變化,比對色卡



- 小巧,輕量,移動性強
- 全採觸控螢幕
- 快速取得報告只要60秒
- 亦可使用8 顆1.5V 3A電池操作
- 可連接 LIS 系統



DFI 得佛愛 丙二醛(自由基)檢測儀系統

TBARS 方法通常代表malondialdehyde(MDA)的含量，被廣泛使用於人體內脂質過氧化物濃度的定量。MDA在尿液中不穩定，**檢體以收集中段晨尿(未進食飲水)為最佳**，須**當天即時操作**或冷凍保存於-80°C。MDA 的測量目前並未標準化，因此不同實驗室由於測量方式會有不同的值。此外由於抽煙、飲酒、懷孕及糖尿病等狀況都會影響TBARS 的定量，也未指向特定疾病不適於作為治療，診斷或預防疾病使用，為研究使用指標。

與Oxiselect TBARS Assay kit 比色法比較結果

● TBARS Assay vs Free RadiCheck™ Strip

Free Radicheck Strips	Very High		1	3	5
	High		10	50	6
	Cautious	11	51	11	1
	Normal	96	5		
		Normal	Cautious	High	Very High
TBARS assay kit					

*Exact agreement rate: 80%

*1 block difference allowed agreement rate: 92.8%

*specificity : 89.7 %

*Sensitivity : 96.5%

 BioTek



- Oxiselect TBARS Assay kit (CELL BIOLAB in USA ; Quantitative Method)
- Spectrophotometric Measurement (Model: Synergy HT)
- done at an authoritative university (INJE university) in Korea.
- Comparison Sample quantity: 250 samples



 **CELL BIOLABS, INC.**
Creating Solutions for Life Science Research

 **INJE UNIVERSITY**

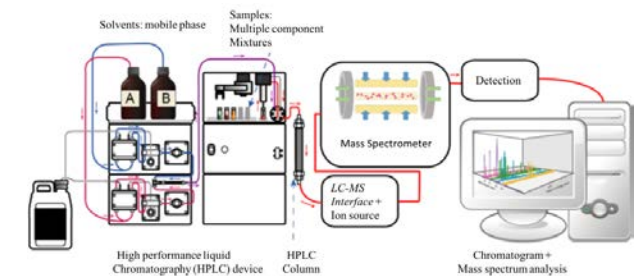
與 HPLC 比色法比較結果

HPLC vs FRC-50SF with test strips

FRC-50SF Result	Very High			1	8
	High		3	23	3
	Cautious	2	29	4	
	Normal	22	5		
		Normal	Cautious	High	Very High
	HPLC/Creatinine ratio result				

Exact agreement : 82%
1 Block difference accepted agreement : 93%

HPLC 高效液相色谱法



•Above 3 comparative laboratory tests were performed at following places ;
FRC-50SF at DFI laboratory , HPLC (Highperformance Liquid Chromatography)
measurement at INJE university, Creatinine biochemistry at National Univ.of Pusan

測試結果比對結果及範圍

MDA(umol/L)	0-4	4.1 - 8	8.1 - 20	20.1 - 50
Modified Results (defined by DFI)	Low 低值 0-400	Medium 中值 401-800	High 高值 801 <	Very High 2000 <
Sample Numbers	107	66	64	13

測試結果的解釋

Low低 (控制良好的氧化壓力 (自由基))

要保持良好的身理狀況,持續現有的飲食及生活型態

如果現行有攝取抗氧化物,建議保持使用

Medium中 (中度的氧化壓力)

目前平衡在暴露氧化壓力下及抵抗的抗氧化防護中

要降低氧化壓力值,目前的生活方式,飲食及運動習慣都需要強化

要增加抗氧化的防禦能力,需要攝取高抗氧化的食物或補給品

High高 (高度的氧化壓力)

控制不良的氧化壓力可能來至於衰老和若是持續不好的狀態造成的淺在發生疾病

要降低氧化壓力值,目前的生活方式,飲食及運動習慣都需要強化

要增加抗氧化的防禦能力,需要攝取高抗氧化的食物或補給品

*如果氧化壓力值經由以上的建議多日後及數次的測試若無降低,建議至醫師處尋求醫學協助