

《癌症康復》每日談 | 氫分子與健康的故事（5）：氫氣「護」肺

2018-05-16 由 徐克成 發表于 [健康](#)

癌症治療的硬道理是患者活下來，活得有質量。首次治療是「消滅」腫瘤，當然重要，但治療後康復，對於延續患者生命具有極為重要意義。治療和康復應遵循「ABC 原則」，即有效（available，A）、簡單（brief，B）和便宜（costless，C）。我講的每個故事，雖然不是標準「循證」，但我遵循「真實」，一定是親自看到、問到，都是有名有姓（除非患者不同意披露），有地點、電話、微信。必要時，可以查核。

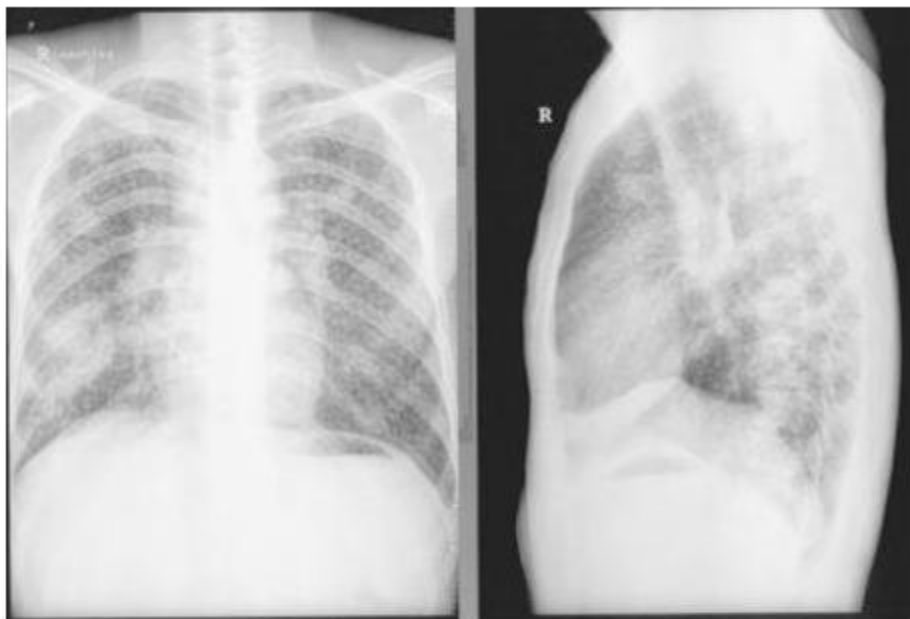
第 37 談：氫分子與健康的故事（5）：氫氣「護」肺

「神奇響應者」

2 個多月前，在台北位於台大醫院右側的惠美氫體驗中心，見到一位 84 歲老人曾先生。他中等身材，有點駝背，飽經風霜的臉上爬滿了皺紋，留下了深深的歲月痕跡。兩隻深陷的眼睛，看上去倒還有神。他沉默著，靜靜地坐在椅子上。我上前與他握手，他看著我，顯得有些靦腆，說：「我每天都到這裡來吸氫。他們對我可好呢！」他指了指一旁的服務女士。

陪同曾先生的他的兒子告訴我們：他的爸爸是個苦難人，當了幾十年煤礦工人。台灣的煤礦，通風設施差，雖在 2000 年這些礦井全部關閉了，卻留下上萬名疾病纏身的礦工，幾乎都生了「塵肺」。曾先生的塵肺最嚴重，幾乎每年都要進幾次醫院。

「去年那次住院，差點『走』了。」曾先生兒子說，「後來吸氫，才有了今天。」他有些激動了，拿出曾先生的胸部 X 片。



曾先生的X线胸片：两肺布满斑块状不均质阴影，提示肺炎症和纤维化

我看了曾先生的胸片。片子拍的質量不太好，但清楚顯示兩肺上中下三個肺區有大小不等斑塊狀影，以右側中下肺區為多，密集度3級，可診斷為三期塵肺(Ⅲ)。曾先生兒子說：「這是近期拍的片子，以前的要嚴重得多，兩肺都是班班塊塊，好嚇人！」



作者为曾先生检查，没有听到肺部啰音

曾先生去年住院時，已經上氣接不了下氣，不能平臥，心跳 140-160 次，嘴唇發紫，即使吸入高濃度氧，血氧飽和度僅有 90 。醫生診斷為「心肺衰竭」，下了「病危告知」。

「那時，我們家屬已經不抱多大希望了。痛心的是爸爸一輩子受苦，沒有享到福，就這麼離開了，心裡不甘。」曾先生兒子說。

終究是同種同族，兩岸分開快 70 年，風俗還是一個樣：老人去世希望在家中。曾先生被家屬接出醫院。在朋友介紹下，來到「氫體驗中心」吸氫。實際上不單是吸氫，還吸氧。曾先生使用的是鴻美出品的「氫氧氣霧化機」，該機包含電解槽系統和超聲霧化系統。純水在直流電場和少量食品級催化劑作用下發生電解效應，產生 H₂ 和 O₂ 分子，分別從陰極和陽極溢出。吸入的氣體包括 34% 的氧和 64% 的氫。

美國 2009 年曾開展一項臨床試驗：45 例晚期膀胱癌患者接受一種新靶向藥伊維莫司，43 例均無效果，僅有兩例的腫瘤縮小，其中一位患者叫沙倫，68 歲，腫瘤幾乎完全消失，停藥一年後，腫瘤徹底消失了。她成了名人，被譽為「神奇響應者」。

曾先生就是「神奇響應者」。他「響應」的不是某一種藥物，而是最普通的氫氣。吸入氫氧氣後，他的氣喘改善了，心跳降下了，肺的病變穩定了。

我很高興，一方面是看到曾先生的「神奇響應」，另一方面似乎為我們增添了一個治療武器。在我們醫院裡，經常看到一些化療藥物相關性肺損害患者，一般用類固醇激素，但效果有限，副作用特別大。吸氫，是否可以作為這些肺疾病的替代治療手段？

慘痛的印尼患者

我在不久前出版的《踐行中國式控癌》一書中，曾記載了一位印尼患者的痛苦經歷——

男性，51 歲，2015 年 8 月當地醫院診斷為右肺癌並雙肺、骨多發轉移，病理為腺癌，基因 EGFR19 外顯子突變。予以培美曲塞—卡鉑聯合化療，每 3 周為一個周期，共 6 周期。腫瘤進展，改口服易瑞沙治療了 3 月，不見好轉，改特羅凱治療，2 個月。腫瘤繼續進展，停特羅凱，改口服 AZD9291（奧斯替尼）（第三代 EGFR 突變體抑制劑）。2016 年 8 月 20 日因呼吸困難，急診住入我院。檢查發現頸部淋巴結腫大，壓迫氣管，予以氣管切開；CT 顯示雙側肺瀰漫性磨玻璃狀伴網狀結節影，考慮靶向藥所致的間質性肺炎合併肺部感染。予以抗感染、甲強龍等對症處理，症狀稍改善，但仍無法脫離呼吸機。

患者激動地拉住我的手，讓護士用棉簽封住氣管套管口，憋著氣，斷續地一個字一個字地說：「謝謝。我想活下去……」。我強裝輕鬆，唯一能做的似乎就是幾句「安慰」——一個醫者最心痛的無奈。

癌症之所以難治，主要是目前用於全身控制的藥物，無論是化療藥還是當今特火的分子靶向藥，對於多數癌症，一是有效率低，維持療效不持久，二是副作用大，殺了癌細胞，也對機體造成「二次傷害」。這位印尼患者，接受了當今最先進的三代靶向藥物治療，不但沒有「響應」，反而引起了間質性肺炎，一種致命性肺損害。

在癌症治療中，化療藥物引起的肺損害發生率為 0.03%~3%，各類抗腫瘤藥物在臨床試驗和臨床應用中幾乎均有誘發肺損害的報導，如早期用於肺癌的博來黴素、烷化劑，近年應用的吉西他濱、紫杉醇等藥物。博來黴素誘發的肺損傷發生率為 6%~10%。一項研究顯示，在 141 例接受博來黴素聯合方案治療的霍奇金淋巴瘤患者中，肺損害的發生率達 18%，其中 24% 的患者死亡。

靶向藥物也可引起肺損害（見表）。在 84 家機構、1976 例接受吉非替尼治療的非小細胞性肺癌患者中，有 70 例（3.5%）發生間質性肺炎，31 例（1.6%）死亡，所有患者均有胸部放療史。男性、吸菸史和既往合併間質性肺炎者較易發生。有人統計日本以外地區接受吉非替尼治療的 92 821 例患者，間質性肺病變的總發生率約為 0.28%；而在日本地區接受吉非替尼治療的 65 527 例患者中，發生率約為 1.7%。

表 分子靶向藥物引起的肺損害

肺毒性	靶向藥物
急性非特異性間質性肺炎	吉非替尼、厄洛替尼，奧法木單抗（ofatumumab）
胸膜滲液	伊馬替尼、吉非替尼、硼替佐米（bortezomib）
肺炎	吉非替尼、厄洛替尼、Yimatinib、達沙替尼、Dasatinib, Trastuz, Termsirolimus, 蘇拉替尼，舒尼替尼（Sunitinib）、利妥昔單抗、沙利度胺、來那度胺
肺纖維化	厄洛替尼、西妥昔單抗、帕尼單抗、利妥昔單抗
支氣管痙攣	西妥昔單抗、利妥昔單抗
支氣管炎	西妥昔單抗，硼替佐米
呼吸困難	拉帕替尼、貝伐單抗
咳血	貝伐單抗
肺栓塞	貝伐單抗、沙利度胺、來那度胺
弥漫性肺泡出血	利妥昔單抗、阿仑单抗
机化性肺炎	硼替佐米、沙利度胺、來那度胺
嗜酸性肺炎	沙利度胺、來那度胺

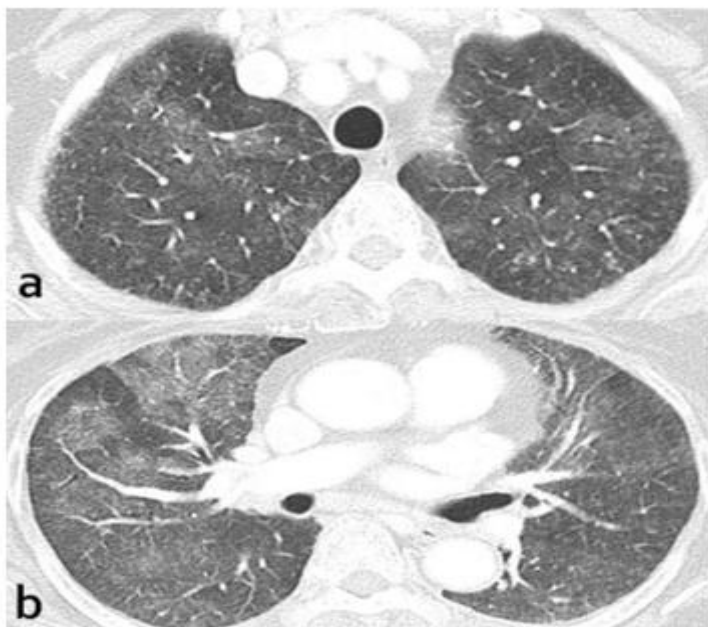
不僅化療和分子靶向藥，連被譽為「里程碑式治療」的 PD1/PDL1 為代表的免疫檢查點抑制劑也會引起肺損傷。

說來也巧，今天上午看門診，一位肝癌術後轉移患者 PDL1 陽性。看來他有經濟能力，我建議他用 Opdivo 或 Keytruda，可他拒絕了，說副作用太大。我遇到過一些患者應用這類藥物後出現不良反應，主要是皮疹和腹瀉，尚未見到威脅生命者。中午回到辦公室，打開電腦，赫然看到一篇新近發表於著名期刊《柳葉刀》的文章，題目是「愈來愈多報告免疫檢查點抑制劑合併致命性心肌炎」，報告 101 例患者的詳細資料，作者警告：「目前沒有有效治療手段，死亡率高達 46%」。

難道這位肝癌患者看過這篇文章？我想：真要向患者學習！更巧的是，專家在評述《柳葉刀》這篇文章時，提到這類藥有 5 種嚴重併發症，其中有「免疫性肝炎」，還有「免疫性肺炎」。

醫生用藥，真是如履薄冰！

急性間質性肺炎是抗癌藥最嚴重肺併發症，屬於瀰漫性肺間質疾病，預後兇險，死亡率高達 72%。前述印尼患者最後在醫院去世了，慘痛的是，他不是死於肺癌，而是死於靶向藥的併發症間質性肺炎（見下圖），十分可惜。



该图显示靶向药引起的急性间质性肺炎。胸部 CT 显示双肺弥漫性不均质性磨玻璃样阴影，没有明显的肿块。可见轻度网状结构。

自由基和肺損害

化療和靶向藥物所致的肺損害機制不明，可能由於藥物直接損傷肺泡 I 型和 II 型上皮。此過程中有過氧化自由基參與。

人體細胞的生命大分子，如果失去一個或一個以上電子，其所含電子不再成雙配對，成為游離的分子、離子、原子或原子團，即自由基。主要的自由基包括活性氧（ROS）和活性氮（RNS）（見下表）。

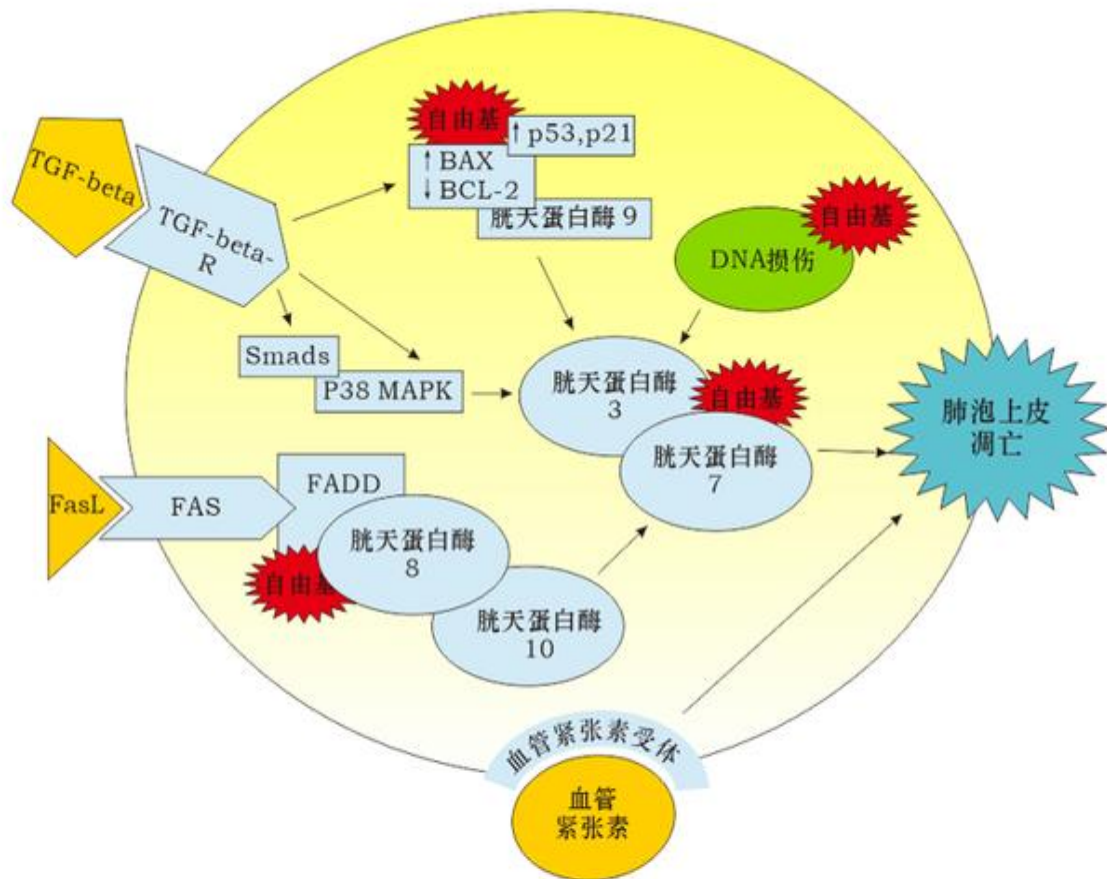
自由基的產生包括內源性，屬生理性，是氧化磷酸化過程中必須的信號傳導物質；也可外源性，是由外界因素如吸菸、毒素、污染、過度運動、輻射、藥物等誘導生成。化療藥和分子靶向藥，均可促進體內產生自由基。

自由基一般迅速從體內清除。體內有對抗自由基氧化作用的抗氧化防禦機制，與氧化作用保持平衡。如果自由基過量產生，或／和抗氧化機制不足，則可以與 DNA、蛋白質、脂質、碳水化合物起化學反應，破壞生命分子，引起細胞損害。

表 体内主要自由基

活性氧 (ROS)	活性氮(RNS)
<ul style="list-style-type: none"> 超氧化物Superoxide ($O^{\bullet-}_2$) 过氧化氢Hydrogen peroxide (H_2O_2) 氢氧根Hydroxyl radical (HO^{\bullet}) 过氧自由基Peroxyl radical (RO^{\bullet}_2) 烷氧基自由基Alkoxyl radical (RO^{\bullet}) 过氧化氢自由基Hydroperoxyl radical (HO^{\bullet}_2) 单线态氧Singlet oxygen (1O_2) 臭氧Ozone (O_3) 	<ul style="list-style-type: none"> 一氧化氮Nitric oxide (NO^{\bullet}) 二氧化氮Nitrogen dioxide (NO_2^{\bullet}) 亚硝酸Nitrous acid (HNO_2) 四氧化二氮Dinitrogen tetroxide (N_2O_4) 三氧化二氮Dinitrogen trioxide (N_2O_3) 过氧亚硝基Peroxynitrite ($ONOO^-$) 过氧亚硝酸Peroxynitrous acid ($ONOOH$) 烷基过氧亚硝酸盐Alkyl peroxynitrites ($ROONO$) 硝鎗阳离子Nitronium cation ($NO^{\bullet+}_2$) 硝酰氯Nitryl chloride (NO_2Cl)

實驗室檢測到化療後氧自由基的增加。自由基激活炎症細胞和免疫細胞，形成對肺的連續性損害。在藥物性肺損傷時，自由基能促使支氣管－肺泡上皮細胞凋亡。上皮細胞喪失導致肺泡基底膜破壞，進而引起細胞外基質即肺間質損傷（見圖）。



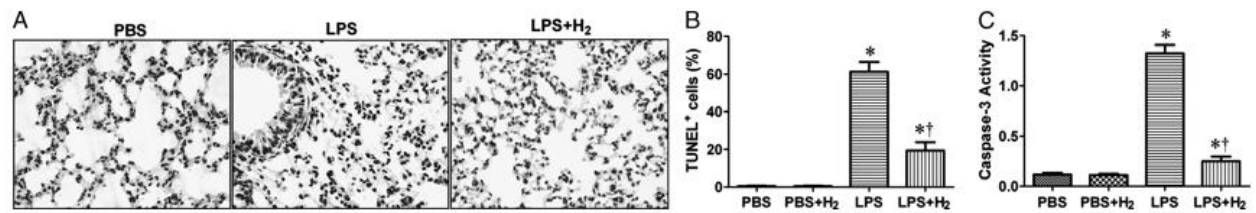
该图显示氧自由基可通过多种途径，包括破坏不同基因之间平衡、干扰特殊蛋白酶和损伤DNA，促使肺泡上皮细胞凋亡，从而引起肺炎症和肺纤维化。p38MARK 表示p38有丝分裂原激活蛋白激酶，Smade 表示一种针对特殊基因的物质，FasL 表示Fas配体，Fas 表示凋亡诱导性表面抗原，FADD表示Fas相关性死亡域，BAX 表示BCL-2相关蛋白，BCL-2 表示B细胞淋巴瘤

三個動物實驗

氫能否對藥物性肺損傷有治療作用？我們看三個動物實驗——

第一個實驗：研究吸氫對實驗性急性肺損傷的作用。採用氣管內灌注脂多糖（LPS）造成急性肺損傷。64 只小鼠，隨機分成 4 組，每組 16 隻，分別為對照組（PBS）、對照組+吸氫（PBS+H₂）、氣管內灌注脂多糖（LPS）組和灌注脂多糖+吸氫組（LPS+H₂）。吸氫均在實驗開始後 1 和 6 小時時進行，時間 1 小時。所有接受脂多糖氣管內灌注的鼠，均發生急性肺損傷。但在加上吸氫的動物組，肺損傷輕微，表現為肺泡上皮凋亡減少，肺內中性粒細胞聚集和炎症減輕，一些促炎性細胞因子例如腫瘤壞死因子、巨嗜細胞炎症蛋白以及白介素 1、

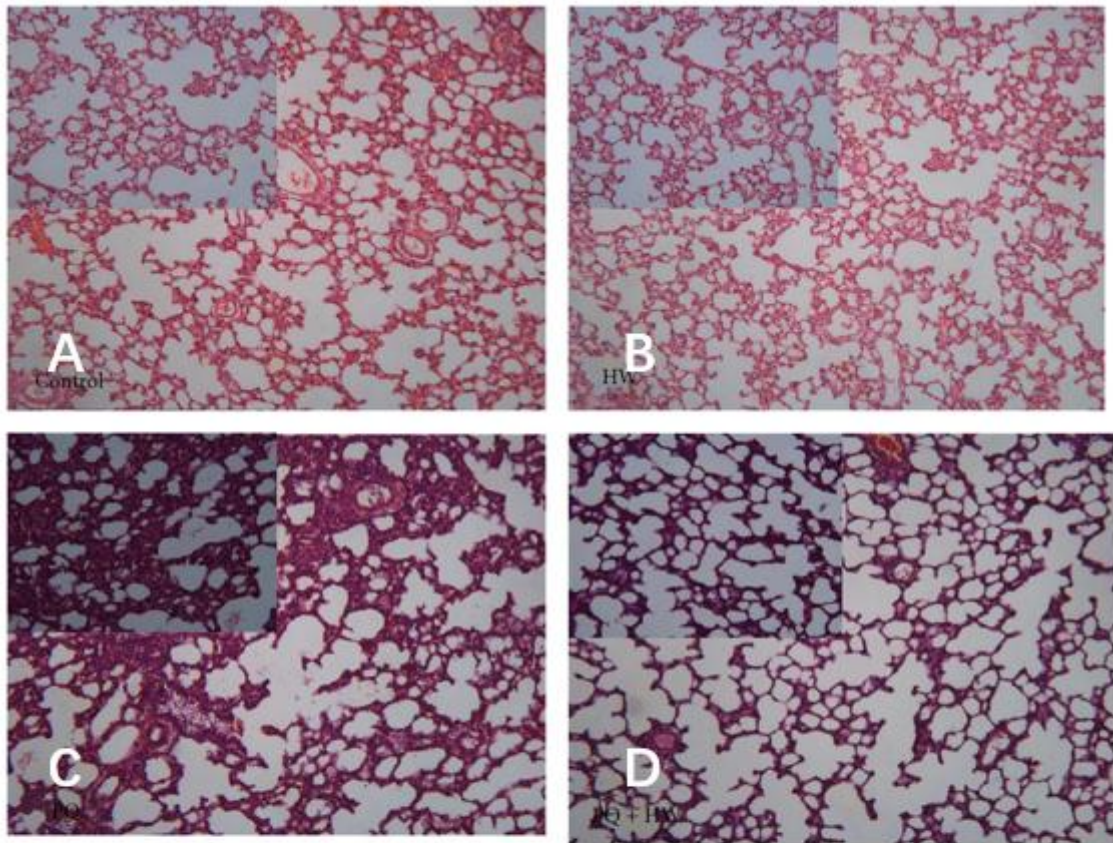
6，均減低。給鼠腹腔內注射含有氫氣的生理鹽水，也有類似效果(文章發表於 Shock 2012 年 37 卷 5 期)。



该图显示LPS灌注的小鼠肺泡上皮凋亡严重（LPS），而在吸氢的实验性肺损伤小鼠肺上皮凋亡明显减轻（LPS+H₂）。A是肺组织学改变，B显示凋亡指数，可见LPS组最高，加上吸氢后，指数下降。PBS 系对照组

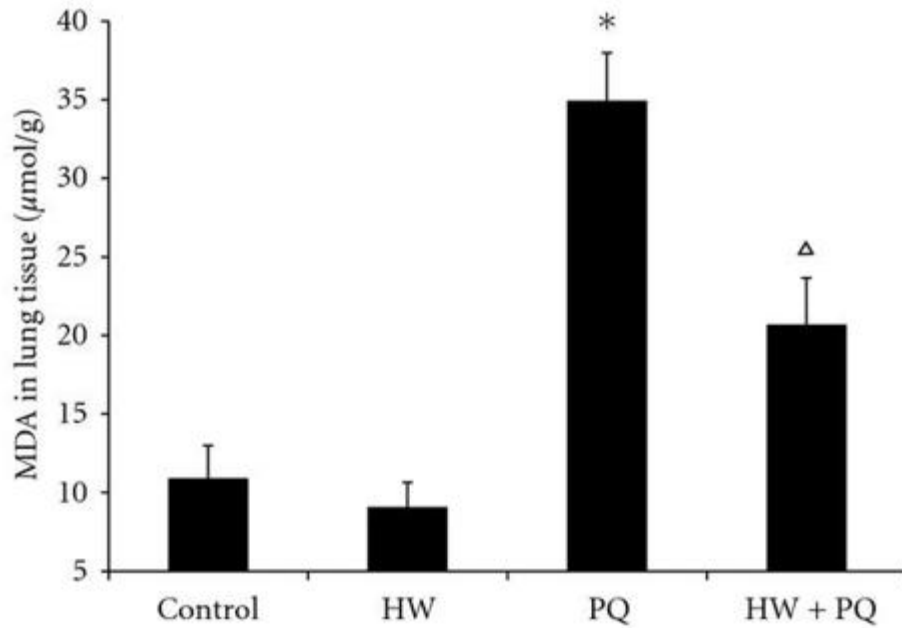
第二個實驗：研究飲氫水對實驗性肺損害的作用。實驗採用百草枯（PQ）誘導大鼠急性肺損傷。共採用 40 隻成年小鼠，隨機分成 4 組：對照組、氫水組、PQ 組和 PQ+氫水組。對照組和氫水組鼠分別飲純水和氫水，PQ 組和 PQ+氫水組鼠接受腹腔內注射 PQ，然後分別飲純水和氫水 72 小時。氫水內氫氣濃度為 0.4 mM，鼠血液內氫濃度應達到 5 μ M。72 小時後殺死動物，解剖。

實驗顯示，在 PQ+氫水 組，肺損傷明顯輕於 PQ 組，表現為胸腔滲液較少，氣道分泌物內蛋白質含量和細胞數少，肺組織學改變也明顯輕於 PQ 組；在給予氫水的動物肺水腫較輕，反映細胞脂質過氧化和氧化損傷的指標，也明顯低於未飲氫水的實驗組。作者還測定了細胞凋亡指數，發現氫水組肺上皮凋亡明顯減少（文章見於 J Biomed Biotechnol 2011 年）。



该图显示小鼠肺组织学改变。A和B显示对照组和单纯饮氢水组，肺泡及其间质正常，但在给予氢水的PQ组（D），则肺组织学改变则与PQ组（C）有明显差别。在PQ组，可见显著肺出血、水肿、肺泡间隙增厚、充满炎症细胞和纤维素沉着（C），而在给予氢水的PQ组，则肺损伤明显减少（D）。

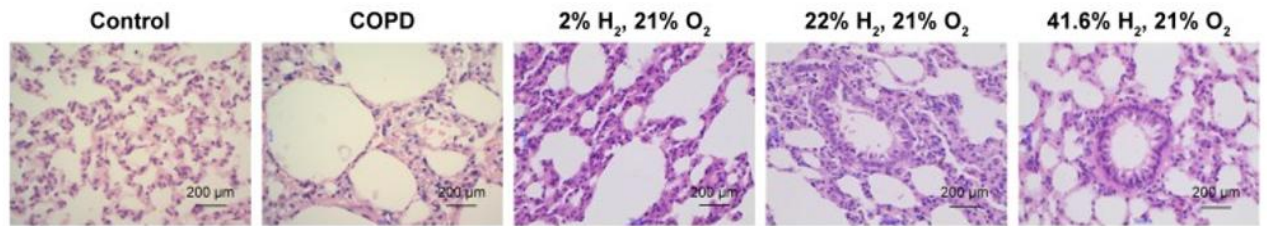
該實驗又測定肺丙二醛（MDA）。丙二醛是膜脂過氧化重要的產物之一，測定MDA可了解自由基過氧化程度。與對照組和HW組相比，PQ組和PQ+HW組的肺MDA水平增加，然而，PQ+HW組MDA顯著低於PQ組，說明氫氣可減少過氧化，起抗氧化作用（下圖）。



该图显示各组动物肺组织中的MDA含量，PQ组最高，PQ + HW组的水平较低（*与对照相比；与PQ组相比），提示氢水能降低肺MDA水平。Control指对照组，动物仅饮纯水；HW组指动物饮氢水；PQ组指百草枯致急性肺损伤动物；HW + PQ组指急性肺损伤动物饮氢水

第三份實驗檢測了吸氫對吸菸引起的慢性阻塞性肺病（COPD）鼠模型的作用。24 隻小鼠隨機分成 5 組：對照組、COPD 組、低氫組、中氫組和高氫組。除對照組，其他各組均吸菸 4 個月，形成類 COPD 模型。吸氫的鼠分成低、中、高氫三組，吸入的氫濃度分別為 2%、22% 和 41.6%，每天吸氫 2 小時，4 個月，系與吸菸同時進行。

結果顯示，吸氫明顯減少支氣管肺泡灌洗液內炎症細胞數、a 腫瘤壞死因子、基質金屬蛋白酶-12、半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-8 以及白介素 6、17 和 23 的表達，但是提高金屬蛋白酶-1 組織抑制劑。實驗還證明，吸氫可改善肺病理、肺功能和心血管功能，降低右心室肥厚指數。吸入 22% 和 41.6% 氫氣比吸入 2% 氫氣顯示更好的結果（文章見於 Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 年）。



该图显示吸氢对慢性阻塞性肺病小鼠的肺组织学的影响，右3张照片显示吸氢组，肺改变均较COPD（左2）组为轻，尤其在吸入中高浓度氢气的小鼠（肺组织染色HE ×400）。

氫氣「護」肺

曾先生的經歷和上述三份實驗，結合文獻，高度提示：**氫氣能「護」肺**，具有改善和預防肺損傷的作用。氫氣護肺的特點有：

- 第一，氫氣分子量小，很容易透過生物膜，進入細胞漿、線粒體和細胞核內。肺是最接近外環境的器官，氫氣更易進入肺；
- 第二，氫分子能選擇性與自由基氫氧根和過氧亞硝基起反應，而不減少其他與細胞信號傳導相關的活性氧（如 H_2O_2 ），因此不會影響機體內正常代謝氧化—還原反應，也不會影響肺本身的氣體交換作用；
- 第三，氫分子的組織相容性高於其他抗氧化劑，這對肺這樣很嬌嫩的組織，尤為重要；
- 第四，氫氣特別安全；
- 第五，肺血流豐富，無論是吸入，還是注射含有氫氣的溶液，氫氣均可迅速透過肺組織進入全身，這對改善機體全身狀態極有幫助；
- 第六，吸入高濃度氫所起作用可能更大。

2018年5月16日星期三完稿於廣州天河之巔