

徐克成吸氫療法抗癌，抗氧化和抗炎症

來源：富氫水杯 編輯：James&Ani 時間：2019-06-09 08:09:48

抗氧化和抗炎症是徐克成吸氫療法抗癌的基礎，氫分子抗氧化和抗炎症閱讀要點

●1975 年美國 DoeM 等首次應用高壓氫氧混合氣體，治療小鼠皮膚鱗狀細胞癌獲得明顯效果，開創了氫氣控癌的新紀元。

●2007 年日本學者 Shigeo Ohta(太田成男)首先發現低濃度(2%)的正壓氫能清除活性氧自由基、發揮抗氧化和抗炎症作用以來，分子氫的生物學和氫醫學研究獲得重大進展，為研究氫氣控癌的機理開創了道路。

●氫氣控癌的機制尚不明確，主要可能為消除毒性活性氧，抗氧化、抗炎症、維護線粒體功能及其穩定，以及調節免疫，尤其能“拯救”衰竭的 T 細胞。

●通過抗氧化和抗炎症，氫氣可減輕化療和放療的不良反應，而不會降低這些治療的抗腫瘤作用，這為實施包含氫氣在內的抗腫瘤聯合治療提供依據。

氫氣控癌：腫瘤康復的革新性課題



王振义：中国工程院院士，教授，法国科学院外籍院士，内科血液学专家，中国血栓与止血专业的开创者之一，被誉为“癌症诱导分化之父”。获2010年度国家最高科技奖，

我常说，癌症治疗不要那么复杂，更不要那么痛苦。看了徐克成教授的新书《氢气控癌——理论和实践》的初稿，我很高兴，也许我的期待有可能成为现实，至少对某些肿瘤，或在肿瘤治疗的某个阶段。

氢气，一种天然气，早在40多年前，美国学者就报告了其对癌细胞有抑制作用。这篇报道虽然发表在非常著名的《科学》杂志上，但却没有引起人们的重视。其原因可能就是因为“氢”太简单，太普通，似乎普通的东西难上大雅之堂。20世纪90年代我国山东的一位中学教师就提出氢气能抗氧化抗炎症，并预测可以抑制癌症。他的看法和研究成果在1999年某大学学报上发表，但也许就是因为作者不是十

一、徐克成吸氫療法抗癌，氫氣控癌作用的發現

近年來，分子氫的生物學作用受到關注，其臨床上的可用性是從治療癌症開始。1975年，美國 Dole 等[1]首先提出氫氣(H₂)可直接抑制癌症。他們給患有皮膚鱗狀細胞癌的無毛小鼠吸入 8 個大氣壓的 975%氫和 25%氧的混合氣體，共 2 周，引起癌腫明顯退縮，表現為腫瘤變黑、脫落，皮膚下腫瘤活檢顯示無鱗狀細胞癌徵象，而對照組和接受高壓氧—氫氣的模型鼠則無上述變化(見圖 1)。

Science
MAAAS

Hyperbaric Hydrogen Therapy: A Possible Treatment for Cancer

Author(s): Malcolm Dole, F. Ray Wilson and William P. Fife

Source: *Science*, New Series, Vol. 190, No. 4210 (Oct. 10, 1975), pp. 152-154

Published by: American Association for the Advancement of Science

Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/1740947>

Accessed: 20-09-2016 07:07 UTC

REFERENCES

Linked references are available on JSTOR for this article:

http://www.jstor.org/stable/1740947?seq=1&cid=pdf-reference#references_tab_contents

You may need to log in to JSTOR to access the linked references.

JSTOR is a not-for-profit service that helps scholars, researchers, and students discover, use, and build upon a wide range of content in a trusted digital archive. We use information technology and tools to increase productivity and facilitate new forms of scholarship. For more information about JSTOR, please contact support@jstor.org.

Table 1. Dimensional changes (in centimeters) of a number of representative tumors over a 10-day period for (i) three control mice, (ii) three mice treated in the He-O₂ atmosphere, and (iii) three mice given the hyperbaric hydrogen treatment. Values in parentheses are those at the end of a 10-day period (9-day period for the HE-O₂ treated mice).

Animals (No.)	Tumors (No.)	Width	Length	Thickness	Comments
<i>Control mice</i>					
1	1	1.62 (1.78)	1.19 (1.45)	1.2 (1.21)	Tumors healthy with normal appearance
	2	0.40 (0.50)	0.46 (0.43)	0.35 (0.56)	
2	1	0.97 (1.19)	0.8 (1.13)	0.38 (0.75)	
	2	0.35 (0.43)	0.31 (0.34)	0.20 (0.55)	
3	1	0.30 (0.38)	0.35 (0.43)	0.16 (0.19)	
	2	0.43 (0.41)	0.31 (0.35)	0.28 (0.45)	
<i>Mice treated with helium and oxygen</i>					
1	1	0.25 (0.35)	0.47 (0.50)	0.15 (0.21)	Same as controls
	2	1.10 (1.2)	0.80 (0.70)	0.33 (0.2)	
2	1	0.27 (0.40)	0.22 (0.37)	0.14 (0.25)	
	2	0.25 (0.5)	0.30 (0.55)	0.10 (0.22)	
3	1	1.1	0.95	0.22	
	2	0.47 (1.83)	0.45 (1.3)	0.18 (0.25)	
<i>Mice treated with hyperbaric hydrogen</i>					
1	1	1.78 (1.7)	1.45 (0.96)	1.21 (0.2)	Tumor gone; scab healing
	2	0.23 (0.4)	0.25 (0.24)	0.20 (0.17)	
	1	0.43	0.34	0.55	Brown, necrotic, constricting at base
2	2	1.19 (0.68)	1.13 (0.51)	0.75 (neg-ligible)	
	2				Tumor gone
3	1	1.04 (0.73)	1.0 (0.60)	0.83 (0.24)	
	2	0.45 (0.32)	0.42 (0.34)	0.46 (0.60)	
					Scab only remaining
					Almost fallen off
					Enlarging black scab constricted at base

圖 1 Dole 等發表於 1975 年《科學》(Science)上的文章，題目是:《高壓氫治療:一種可能的癌症治療》。圖中顯示 3 組動物:(i)對照組，(ii)吸入高壓氫一氧組，(iii)吸入高壓氫氧氣組，原先的和 10 天后的腫瘤大小(cm)。括弧內數位指 10 天末(氫一氧組是 9 天末)時腫瘤大小

1978 年美國 Roberts 等[2]在 5 只移植性腫瘤鼠和一隻白血病鼠身上研究了施加高壓 H₂ 的效果，同樣發現吸氫能抑制腫瘤細胞和白血病細胞生長。

2008 年日本 Saitoh 等[3]研究了中性 pH 的富氫電解水對腫瘤細胞的作用，發現這種水抑制人舌癌細胞系 HSC-4 的集落形成效率或集落大小，而對正常人舌上皮樣細胞沒有顯著抑制。對人纖維肉瘤細胞系 HT1080，富氫水也能引起生長抑制和細胞變性，減弱其侵襲力。2009 年 Saitoh 等[4]又報導增強鉑膠體含氫水對人 HSC4 舌癌細胞的集群形成及大小的增加，也有類似的抑制作用。

2010 年中國學者有三篇關於分子氫治療放射輻照損傷的報導。Liu C 等[5]綜述，吸氫具有抗氧化和抗凋亡活性，通過選擇性地減少羥基($\cdot\text{OH}$)和過氧亞硝酸鹽(ONOO^-)，保護大腦免受缺血再灌注損傷和腦卒中。減少羥基自由基可以顯著提高細胞對輻射損傷的保護作用。作者認為氫療法可能是治療急性輻射綜合征的一種有效、特異、獨特的治療方法。Qian 等[6]報導，輻照前用 H_2 處理細胞可明顯抑制輻照誘導的人淋巴細胞 ah-1 細胞凋亡，提高細胞體外活力。吸氫可保護小鼠胃腸道內胚層免受輻射損傷，降低血漿丙二醛(MDA)和腸 8 羥去氧鳥苷(8-OHDG)水準，增加血漿內源性抗氧化劑水準。Qian 等[7]又研究富氫水對小鼠受電離輻射損傷的心臟的保護作用，證明了富氫水可以保護心肌退行性變，降低心肌 MDA 和 8-OHDG 水準，並增加心肌內源性抗氧化劑的體內含量。

2011 年中國 zhao 等[8]報導，小鼠接受多次照射後可誘導淋巴瘤，腹腔注射富氫鹽水組淋巴瘤的發生率顯著下降，生存率明顯升高，注射生理鹽水組則無此預防作用。

2015 年日本 Runtuwene 等[9]報導， Colon-26 細胞系能誘發結小鼠腸癌，腹腔注射氫水能提高荷瘤小鼠的存活率，誘導癌細胞凋亡。聯合應用化療藥 5-氟尿嘧啶(5-FU)後抑瘤效果更好，說明兩種方法對治療結腸癌具有協同作用。

二、徐克成吸氫療法抗癌基本原理

2007 年日本太田成男等[10]報導，手術夾閉頸動脈可誘導大鼠大腦的缺血再灌注性腦損傷模型，吸氫能迅速擴散到細胞膜上，緩衝氧化應激的作用，顯著抑制腦損傷。這一開創性研究為分子氫應用于臨床疾病治療提供了理論基礎。

分子氫對許多與活性氧自由基(ROs)有關的疾病模型和人類疾病具有治療作用，這種作用主要基於其選擇性抗氧化和抗炎症，已有多篇綜述發表，例如 2010 年中國的 Huang 等、2011 和 2014 年日本的 Ohta 等發表的文章[11-13]。

癌症是由起始、促進和進展定義的多階段過程，氧化應激對該過程的所有三個階段均有作用。由 ROS 介導的過氧化和炎症，以及兩者的相互促進，是癌症發生和發展的關鍵性因素[14，15]。一般認為，H₂ 可能主要通過抗氧化和抗炎症，控制癌症的發生和發展。但新近研究顯示，氫分子是直接作用於腫瘤細胞和免疫細胞的線粒體，發揮殺傷腫瘤和復活免疫細胞的作用。

1.分子氫通過對抗 ROS 來控制癌症

(1)ROS 引發癌症

ROS 是自由基和活性代謝產物之間的不平衡而形成的產物，包括氧自由基 [如超氧陰離子(O_2^-)、羥基($\cdot OH$)、過氧基($RO_2\cdot$)和烷氧基($RO\cdot$)]以及非氧自由基，可以轉化為 ROS 而起氧化劑作用的分子，包括過氧化氫(H_2O_2)、次氯酸($HOC1$)、臭氧(O_3)和單線態氧(O_2)。ROS 促進 DNA 合成、細胞增殖、細胞存活、細胞遷移和侵襲，以及促進腫瘤轉移和血管生成。在內源性代謝反應中，嗜氧細胞可以產生多種 ROS。線粒體不斷暴露於高水準的 ROS 中，會導致線粒體 DNA 損傷和細胞凋亡 [16-1]。組織中正常幹細胞的線粒體如果受損，可能誘發腫瘤幹細胞的產生，進而形成腫瘤；危險因素不去除，受損程度逐漸加重，腫瘤會長大並耐藥(見圖 2)。

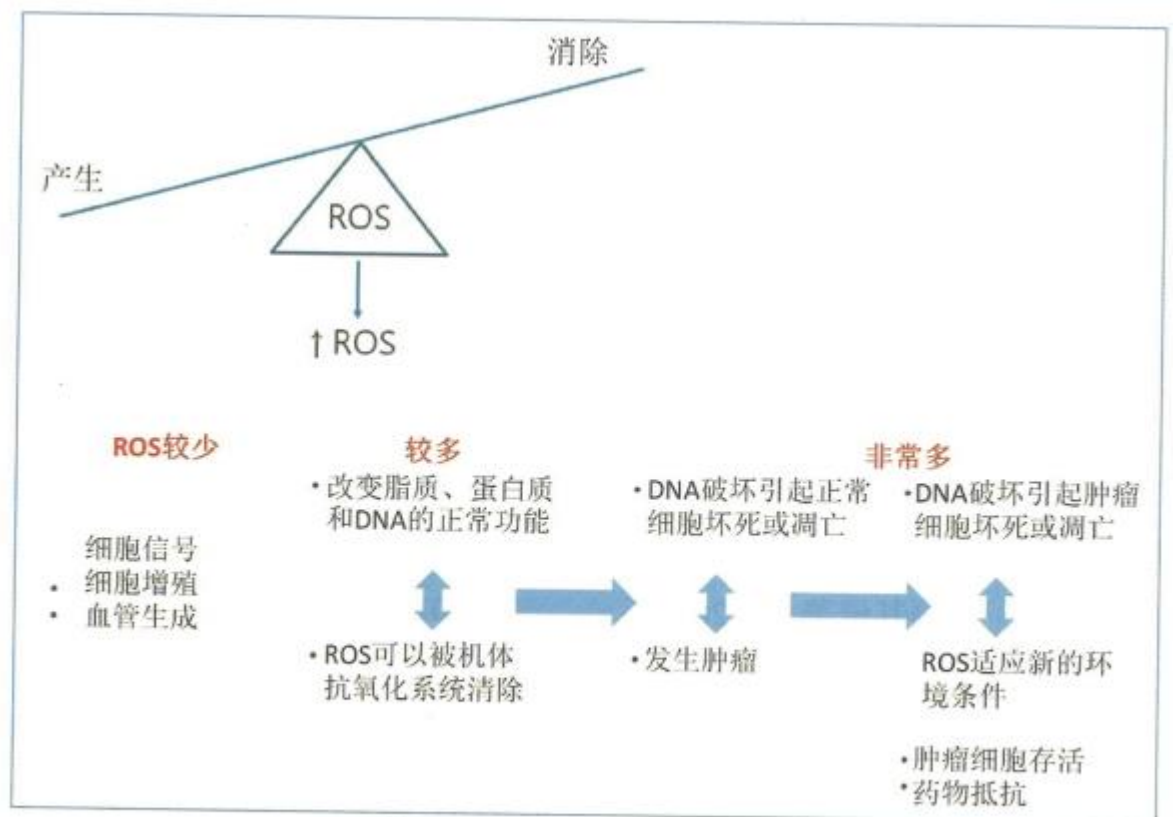


图2 ROS、炎症和肿瘤的关系

[引自：Kim J and Bae JS. *Exp Mol Med*, 2016, 48(11): e269.]

活性氮自由基(RNS)由含氮的氧化劑[如一氧化氮(NO)、過氧亞硝酸鹽(ONOO-)]形成。線粒體呼吸鏈可在低氧條件下產生 RNS，而 RNS 可進一步產生其他活性物質，現在已知細胞連續產生 ROS 和 RNS，是多種因素，包括致癌物暴露、炎症和線粒體呼吸作用的結果[19]。

輻射、吸煙、大氣污染、化學物、精神壓力、炎症、劇烈運動、心肌梗死、血流停止、器官移植等，可誘發機體產生 ROS 和 RNS，其中 $\cdot\text{OH}$ 和 ONOO- 最具毒性。自由基通過誘導細胞信號轉導途徑，作用於 DNA、脂質和蛋白質，引起 DNA 受損、脂質過氧化和蛋白變性，促發細胞突變，引發癌細胞生成、增殖、存活和遷移[20]。

(2)ROS 促進腫瘤進展

腫瘤細胞產生的 ROS 比正常細胞更豐富，並導致氧化應激升高。ROS 對 DNA 的損害涉及各種慢性炎症性疾病和多種類型癌症，包括膀胱癌、腦腫瘤、乳腺癌、宮頸癌、胃癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和肉瘤[16]。

ROS 通過誘導 DNA 損傷啟動致瘤性和隨後的腫瘤進展。氧化應激與癌症的起始、促進和進展相互作用。在啟動階段，ROS 將基因突變和結構改變引入 DNA 並產生 DNA 損傷;在促進階段，ROS 通過引起異常基因表達，阻斷細胞通訊和修飾第二信使系統，促進癌細胞增殖或減少癌幹細胞的凋亡;最後，氧化應激可能會增加啟動細胞群的 DNA 改變，促進癌症進展[21]。

(3)ROS 通過調節基因表達實施對癌症的影響

在細胞內和細胞外環境條件下，ROS 通過刺激細胞信號通路，調節基因突變，平衡細胞的增殖和凋亡[16，22]。癌症信號起自缺氧微環境中各種自分泌和旁分泌成分，包括血管內皮生長因數(VEGF)、肝細胞生長因數(HGF)、缺氧誘導因數 1a(HIF-1a)、NO 和 H₂O₂，產生正回饋環路，啟動蛋白激酶 B(Akt) 基因表達。氧化應激可啟動一系列轉錄因數，包括 NF- κ B、P53、HIF-1a、基質金屬蛋白酶(MMP)、過氧化物酶體增殖物啟動受體 γ (PGC-1a)、 β 連環蛋白/wnt 信號和紅細胞核相關因數 2(Nr2)。這些效應分子在持續的 ROS 相關性慢性炎症下被啟動，參與惡性轉化、免疫、炎症反應，以及癌發生和轉移的基因表達。

(4)分子氫對抗 ROS

溶解在培養基中的 H₂ 選擇性地減少細胞信號傳導中最強的氧化劑(如 \cdot OH 和 ONOO⁻)但不會干擾 O₂、NO 或 HO₂ 的水準，也不會影響無細胞系統中的氧化還原反應(見圖 3)。研究顯示，H₂ 能中和由水的輻射分解或光解產生的 \cdot OH，顯著降低培養細胞中的 \cdot OH 水準，從而保護線粒體。由於 H₂ 能穿透生物膜並擴散到細胞器中，因此可以降低線粒體和細胞核中合成三磷酸腺苷(ATP)的水準。H₂ 能提高超氧化物歧化酶(SOD)、過氧化氫酶(CAT)和谷胱甘肽過氧化物酶(GPx)的活性，降低 ROs 水準，促進慢性紫外線照射誘導的人類永生表皮細胞(Hacaat)中磷酸肌醇 3 激酶(pi-3k)、Akt 和 Nrf2 的表達。H₂ 通過降低免疫陽性神經元中的環氧合酶-2(Cox-2)活性，發揮神經保護作用[16]。

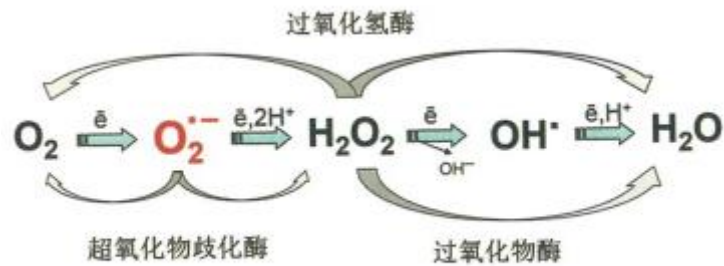


图3 H₂可提高SOD、CAT和GPx的活性

2.分子氢通过抗炎来控制癌症

转移是癌细胞的特征。早在 100 多年前，英国病理学家 Paget 就提出，癌细胞只有遇到适合环境时才会转移，这就是“种子与土壤学说”。进一步研究发现，癌细胞转移依赖于微环境(土壤)。微环境是癌细胞形成、发展转移的温床。癌肿微环境中，至少有四大因素促进癌细胞生长，那就是炎症、缺氧、巨噬细胞和免疫细胞。炎症是微环境中最重要的促癌因素(见图 4)。

ROS 也可引起慢性炎症，导致器官细胞损伤增加，细胞分裂次数增加，细胞突变发生也会增多，癌细胞形成即增多。分子氢通过抑制炎症细胞因数和细胞信号因数，发挥抗炎和抗过敏作用，从而抑制肿瘤生长和进展。

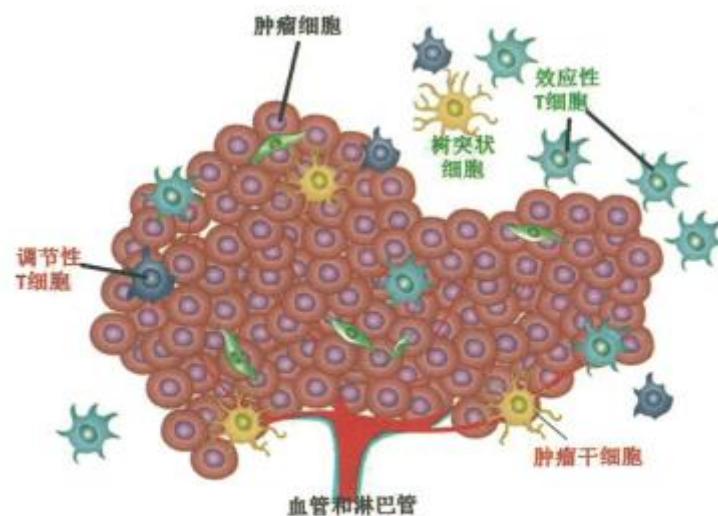


图4 肿瘤微环境。其中绿字代表的是杀肿瘤的细胞，红字代表的是保护肿瘤的细胞

已知 H₂ 可降低許多促炎因數的表達，包括腫瘤壞死因數 α (TNF- α)、白細胞介素(IL)-6、IL-1 β 、IL-10、IL-12、趨化因數配體 2(CCL-2)、細胞間黏附分子 1(ICAM-1)、NF-KB、高遷移率族蛋白 1(HMG-1)和前列腺素 E₂(PGE₂)。此外，H₂ 還可降低血清二胺氧化酶(DAO)、TNF- α 、IL1 β 、IL-6、組織丙二醛(MDA)、蛋白質羰基(PCO)和髓過氧化物酶(MPO)活性，並抑制促凋亡因數，包括氨基末端激酶(JNK)和半胱天冬酶 3(Caspase-3)[16，23]。2018 年中國 Zhang 等[24]報導，對於過敏性哮喘小鼠模型吸氫可顯著減少支氣管肺泡灌洗液中嗜酸性粒細胞和淋巴細胞的數量，並增加 IL-4、IL-13、TNF- α 和 CCL-15 的水準，減輕氣道炎症。

3.分子氫維護線粒體的正常功能

線粒體是氧化代謝的中心和 ROS 生成的主要部位。線粒體基因組 DNA(mtDNA)或線粒體生命功能的紊亂(例如 ATP 和 ROS 的產生)，已被證明與許多疾病的發生有關。維護正常細胞線粒體功能可以減少其突變為腫瘤細胞的概率，維護腫瘤細胞線粒體功能可以減少其侵襲性和耐藥性，維護免疫細胞線粒體功能可以保持免疫細胞的正常功能。2016 年德國 Otto 等[26]觀察到癌症在 O₂ 存在下發酵葡萄糖，認為線粒體呼吸缺陷可能是導致癌症的根本原因。輻射、致癌化學物質、病毒、慢性炎症等誘導產生的 ROS，能損傷線粒體，進而破壞有氧呼吸，啟動發酵基因，形成以發酵為主的能量生成過程，引起癌細胞形成。有人認為癌症其實是一種“代謝性疾病”。也有人將癌症稱為線粒體疾病[27]，該部分內容將在獨立章節進行詳細論述。

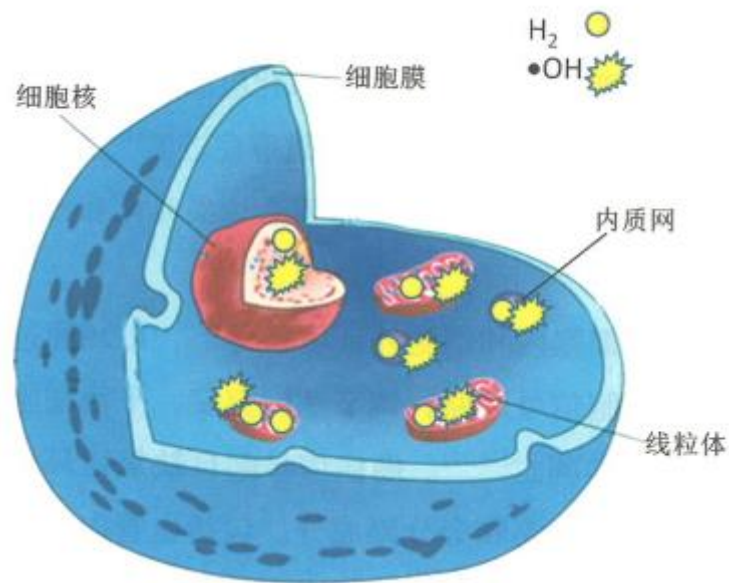


圖 5 H₂ 穿過細胞膜，進入細胞核、內質網和線粒體內，中和 OH，引自：

Ohta s. Curr Pharm Des, 201117(22:2241-2252.)

H₂ 可以在濃度梯度驅動下，快速透過細胞膜進入線粒體。2011 年日本 Ohta[12]報導，除了保護線粒體免受 •OH 等 ROS 的影響外，H₂ 還對線粒體功能產生保護作用，包括維持線粒體膜電位、增加 ATP 的產生，以及減少細胞器的腫脹，維護線粒體生物能量產生的健全(見圖 5)。

4.分子氫直接調節免疫功能

CD8⁺T 細胞(細胞毒性 T 淋巴細胞)是一種要免疫殺傷細胞，在腫瘤的免疫控制中起重要作用。但其免疫作用的發揮與細胞表面分子有密切關係。程式性死亡受體 1(PD-1)是耗竭的 T 細胞的標記物，在癌症患者 CD8⁺T 細胞的迴圈和腫瘤浸潤淋巴細胞中大量表達，與各種癌症(包括乳腺癌、胰腺癌和胃癌)的不良預後相關[28]。有關 H₂ 恢復耗竭性 T 細胞功能的機理尚不明確，但該現象

已在 2019 年初被日本 Akagi 和 Baba[29]報導，該部分內容將在獨立章節進行詳細論述。

三、分子氫少放療、化療的副作用

腫瘤的三大治療手段是手術、放療和化療。接受放、化療的患者經常會由於嘔吐、腹瀉、肝腎毒性、白細胞血小板過低而不得不短期或長期中斷治療，以避免致命的毒副作用。近年來，關於氫氣緩解腫瘤放療或抗腫瘤藥物引起的副作用的報導越來越多，結論也越來越明確。

1. 分子氫減少放療的副作用

2011 年中國 Kang 等[30]通過對 49 名肝臟放療患者的研究發現，每日飲用富氫水可以緩解

放療造成的氧化應激，提高生活品質(使用 QLQ-C30 生命品質測定量表問卷調查)，同時放射治療部位的治療效果與對照組沒有差別，說明富氫水不會對抗腫瘤效果造成影響。作者還同時檢測了照射肝臟患者肝臟功能的變化照射脾臟患者免疫細胞的變化等，發現氫水組的指標都和放射前差別不大，而對照組則都有明顯損傷。

2014 年中國 Zhao 等[31]報導，放射線會造成小鼠的免疫功能損傷，腹腔注射富氫鹽水具有下列作用:①增加脾臟指數，緩解對脾臟的放射性損傷;②明顯降低脾臟 ROS 表達水準，減少凋亡細胞數量，降低促凋亡蛋白表達水準;③升高脾臟中 CD4 和 CD8T 細胞亞類數量，使比例接近正常;④恢復脾臟 CD4T 細胞的化形態及細胞因數分泌水準。

2016 年中國 Guo 等[32]報導，低劑量長期放射性照射也會對小鼠造成累積性損傷，體現在體重指數、強迫游泳試驗、敞箱實驗、染色體畸變檢測、外

周血細胞參數分析、精子異常性分析、淋巴細胞變形實驗等都發生明顯改變。給照射後的小鼠長期飲用富氫水，可以使幾乎所有指標都逐漸恢復正常，表明氫氣可以減輕低劑量長期放射性損傷，對全身多個系統都具有保護作用。

2.分子氫減少化療的副作用

順鉑屬細胞週期非特異性藥物，具有細胞毒性，可抑制癌細胞的 DNA 複製過程，並損傷其細胞膜上結構，有較強的廣譜抗癌作用。臨床用於卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、肺癌、鼻咽癌、食道癌、惡性淋巴瘤、頭頸部鱗癌甲狀腺癌及成骨肉瘤等多種實體腫瘤均能顯示療效。2009 年日本 Kamimura-Kamimura 等[33]報導，小鼠注射化療藥順鉑後會發生嚴重的併發症，第 2 天開始有小鼠死亡，只有 60%的小鼠可存活到第 6 天;吸氫組死亡率明顯降低，所有小鼠存活到第 5 天，80%可以存活到第 9 天，體重變化不明顯，腎毒性較小(血清肌酐和尿素氮水準基本正常);兩組荷瘤小鼠對順鉑的敏感性不受氫氣影響。2010 年該小組[34]再次報導氫水灌胃對荷瘤大鼠化療的康復作用，觀察到了類似結果。

阿黴素是最有效的抗腫瘤藥物之一，廣泛應用于成人和兒童腫瘤，但由於較強的心臟和腎臟毒性，其臨床應用受到明顯限制。2016 年中國 Gao 等[35]報導，腹腔注射富氫鹽水可改善阿黴素引起的大鼠併發症:①用藥 30 天后，富氫鹽水組 30 只大鼠都存活，普通鹽水組只有 18 只存活;②心臟毒性、組織病理學改變、肝功能指標、ROS 也都出現降低;③抑制心臟和肝臟炎症，降低臟器內凋亡相關蛋白的表達。

從上述結果可以得出結論，即氫氣有潛力成為一種輔助手段，可以用來減少腫瘤患者放、化療引起的副作用。

結語

氫醫學是一門年輕但發展迅速的科學。發現分子氫能夠控制癌症比一般認為的氫醫學“年齡”更早。40 多年前美國著名的 **Science** 雜誌就已報導，應用高壓氫和氧的混合氣體有效地控制了癌腫[1]。

可能由於技術上的原因，“高壓氫”難以應用，或者由於在認識上存在誤區，認為氫治療太“簡單”，以至於直到最近幾年，在發現分子氫的抗氧化和抗炎症作用後，人們才回憶和重視起 **Science** 雜誌的那份報導，才發現這種最簡單的取之不盡的天然之物對癌症確有抑制作用;也才相信，用氫氣控制癌症並非無稽之談，而是有深刻的科學基礎。令人鼓舞的是，分子氫還與機體免疫功能有關，能通過維護線粒體的功能，“拯救”已經陷入耗竭狀態的 T 細胞，使之恢復抗腫瘤效能，由此改善進展期癌症患者的預後。

醫學不是單純的自然科學，因為它蘊涵著人們對人類生命的敬畏。有科學基礎的醫學技術，必然最能服務於生命、呵護生命。氫氣控癌作為一門技術，就是如此。

徐克成 呂有勇 陳繼冰 杜端明

參考文獻省略，需要參考文獻或者《氫氣控癌》電子版的添加微信索取。