



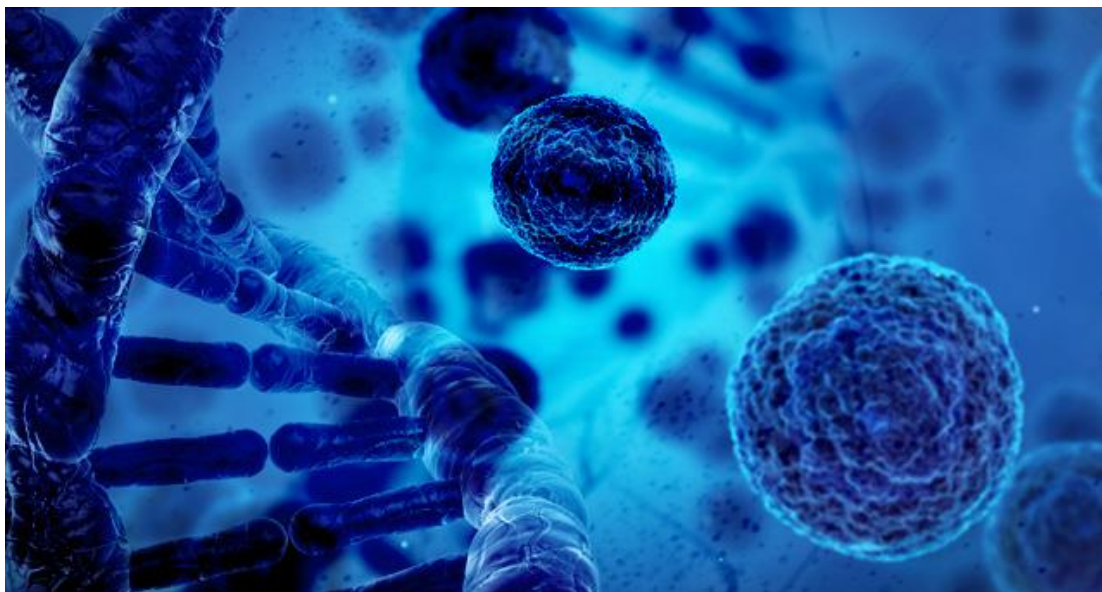
MAX INTERNATIONAL
THE GLUTATHIONE COMPANY™

獨立研究

INDEPENDENT STUDIES

RiboCeine™ – 穀胱甘肽 – 抗氧化劑

2020 年 8 月更新



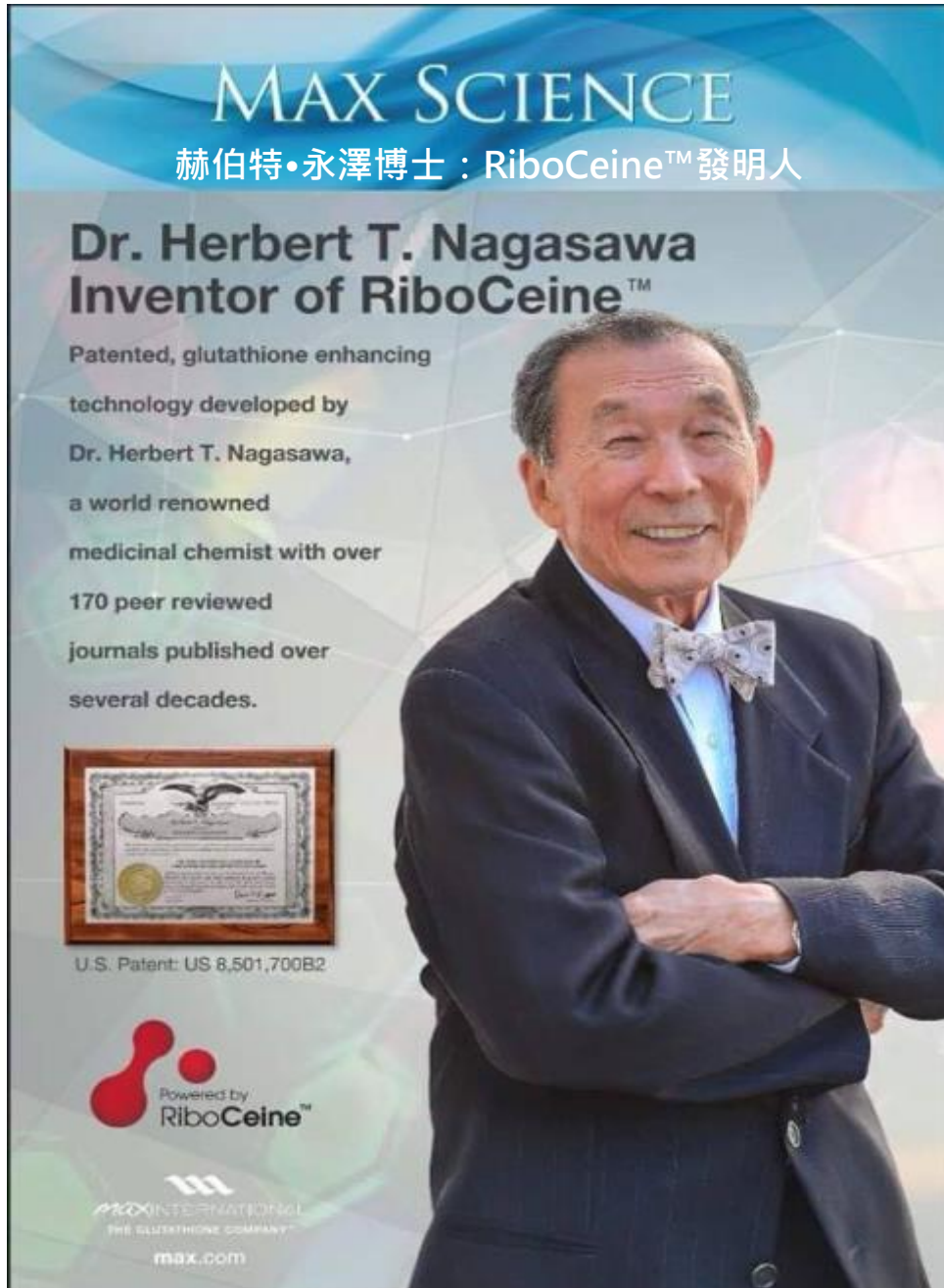
Jennifer Tsai 彙整

目錄

MAX 科技	1
RIBOCEINE™	2
MAX RIBCYS 專利	3
RIBOCEINE™的獨立研究	5
截自原始刊物之 RIBOCEINE 重點研究摘要	12
1. RiboCeine 顯示可以保護人體對抗氧化壓力.....	13
2. 攝取 RiboCeine 後器官之穀胱甘肽濃度.....	16
3. 發炎腸道疾病與穀胱甘肽.....	18
4. 抗氧化劑療法可預防老化造成的聽力喪失.....	20
5. RiboCeine 與心血管健康.....	22
6. RiboCeine 與傷口癒合.....	24
7. RiboCeine 與男性生殖力.....	25
8. RiboCeine 與糖尿病.....	26
9. RiboCeine 與阿茲海默症.....	28
獨立研究	30
1. RibCys—高 LET 輻射(NTRS)	31
2. Ribose Cysteine 預防性治療的效用.....	33
3. 穀胱甘肽(GSH)與疾病發展	35
4. 重金屬與人體健康.....	37
5. 自由基、氧化壓力、抗氧化劑、穀胱甘肽.....	39
6. 百分之八十的亞洲人缺少穀胱甘肽硫轉移酶 T1-1(GSTT1-1)	42
穀胱甘肽與其他抗氧化劑之比較研究	43

MAX 科技


RiboCeine™是赫伯特·永澤博士所開發用以提升穀胱甘肽之專利技術。
永澤博士為世界知名藥物化學家，幾十年來共發表超過 170 篇經過同儕審查的研究報告。



MAX SCIENCE
赫伯特·永澤博士：RiboCeine™發明人


Dr. Herbert T. Nagasawa
Inventor of RiboCeine™

Patented, glutathione enhancing
technology developed by
Dr. Herbert T. Nagasawa,
a world renowned
medicinal chemist with over
170 peer reviewed
journals published over
several decades.

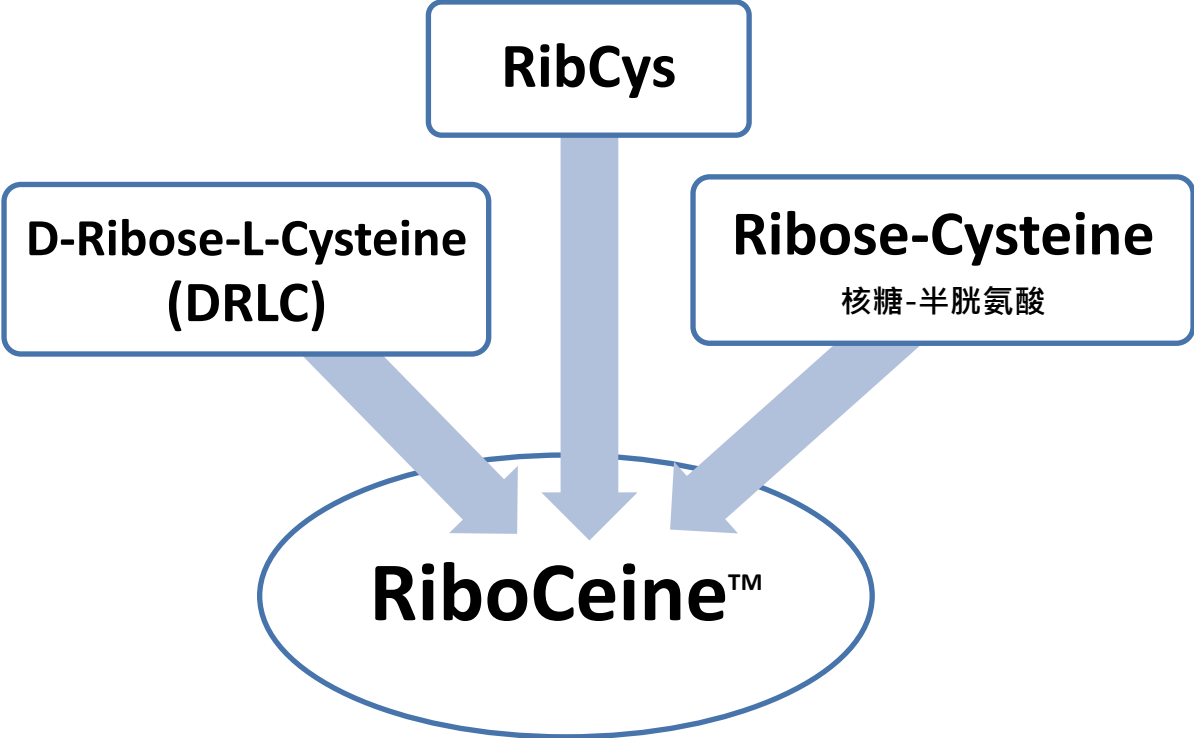


U.S. Patent: US 8,501,700B2

Powered by
RiboCeine™


MAX INTERNATIONAL
THE GLUTATHIONE COMPANY™
max.com

RIBOCEINE™



RiboCeine = RibCys = Ribose-Cysteine = DRLC

MAX RIBCYS 專利



US 20130317072A1

(19) **United States**
(12) **Patent Application Publication** Nagasawa
(10) **Pub. No.: US 2013/0317072 A1**
(43) **Pub. Date: Nov. 28, 2013**

(54) **METHOD TO ENHANCE DELIVERY OF GLUTATHIONE AND ATP LEVELS IN CELLS** continuation of application No. 10/990,933, filed on Nov. 17, 2004, now abandoned.

(71) Applicant: **Max International LLC**, Salt Lake City, UT (US)

Publication Classification

(72) Inventor: **Herbert T. Nagasawa**, Irvine, CA (US)

(51) **Int. Cl.**
A61K 31/426 (2006.01)

(73) Assignee: **Max International LLC**, Salt Lake City, UT (US)

(52) **U.S. Cl.**
CPC *A61K 31/426* (2013.01)
USPC **514/365**

(21) Appl. No.: **13/958,530**

(57) **ABSTRACT**

(22) Filed: **Aug. 2, 2013**

A therapeutic method is provided comprising treating a mammal subject to hypoxia with an amount of 2(R,S)-D-ribo-(1', 2',3',4'-tetrahydroxybutyl)thiazolidine-4(R)-carboxylic acid (RibCys) or a pharmaceutically acceptable salt thereof effective to both maintain, restore or increase both the ATP levels and the glutathione (GSH) levels in said tissue.}

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 12/182,354, filed on Jul. 30, 2008, now Pat. No. 8,501,700, which is a

(19) 美國
(12) 專利申請公告
Nagasawa (永澤)
(10) 公告編號：US 2013/0317072 A1
(43) 公告日期：Nov. 28, 2013
(54) 提升細胞中穀胱甘肽運送及三磷酸腺苷(ATP)濃度之方法
(71) 申請人：美國猶他州鹽湖城
Max International LLC
(72) 發明人：美國加州爾灣 Herbert T. Nagasawa (赫伯特·永澤)
(73) 受讓人：美國猶他州鹽湖城
Max International LLC
(21) 申請編號：13/958,530
(22) 申請日期：2013年8月2日

相關美國申請資料 (Related U.S. Application Data)

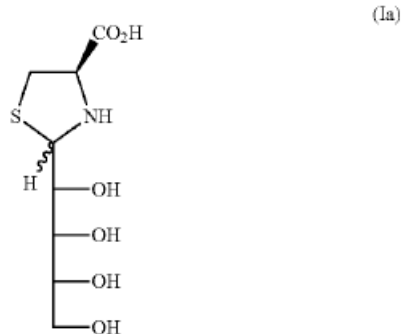
(63)2008年7月30日提出之申請編號為 No. 12/182,354 的延續申請案件，現行專利編號為 **No. 8,501,700**，此為 2004 年 11 月 17 日提出申請編號為 No. 10/990,933(現已終止)之延續案。

摘要 (ABSTRACT)

在此提供一種醫療方法治療哺乳動物組織缺氧狀況，本方法係利用一定劑量之 2(R,S)-D-ribo-(1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl)thiazolidine-4(R)-carboxylic acid(RibCys)或藥學上可接受之鹽，來有效維持、恢復或增加上述組織中之三磷酸腺苷(ATP)及穀胱甘肽(Glutathione, GSH)之濃度。

發明總結 (SUMMARY OF THE INVENTION)

[0015] 此發明提供了一種方法可以處置受到組織缺氧狀況威脅或困擾的哺乳動物，該方法包含給予有效劑量的配方化合物(1a)，如下所示：



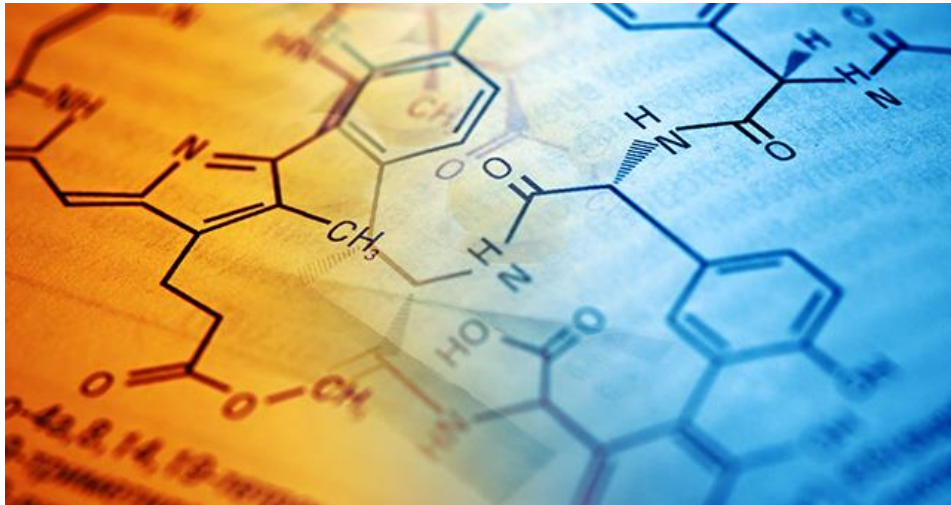
(RibCys)或一種藥學上可接受從其中所得到的鹽類，能夠有效降低上述哺乳動物組織缺氧狀況。雖然穀胱甘肽濃度(含量)降低似乎與多種組織缺氧狀況有關，但卻尚未有報告顯示 RibCys 或其鹽類可以預防、降低或治療此類狀況。一般相信當 ATP 存量流失而抑制了 GSH 生物合成時，光是單純地給予 GSH 前驅物例如半胱氨酸(cysteine)，對於改善各種缺氧狀況是無法那麼有效的。此外做為半胱氨酸的前驅藥物，給予有效的 RibCys 劑量可以將核糖運送到 ATP 流失的組織中，而這些組織負責刺激 ATP 活體合成，並可刺激 NADPH(煙酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸，被降低)合成。輔酵素提供電子到穀胱甘肽還原酶，然後將氧化的 GSH 透由 GSSG 變成自由 GSH，在此狀況下，穀胱甘肽成為細胞中抗氧化酶的輔因子，肩負起保護作用。另一種方式是在化合物(1a)中提供額外的自由核糖，一般比較適合採用口服方式來補充，特別是為預防性目的，但某些狀況則可能需採用透由腸胃以外的方式來補充，如注射或輸注。



MAX INTERNATIONAL
THE GLUTATHIONE COMPANY™



RIBOCEINE™的獨立研究





MAX INTERNATIONAL
THE GLUTATHIONE COMPANY™

RiboCeine™的獨立研究

(Rib-Cys, Ribose-Cysteine, D-Ribose-L-Cysteine)

1. Roberts, J.C.; Nagasawa, H.T.; Zera, R.T.; Fricke, R.F.; Goon, D.J. W. Prodrugs of L-cysteine as protective agents against acetaminophen-induced hepatotoxicity. 2-(polyhydroxyalkyl)-and 2-(Polyacetoxyalkyl)-Thiazolidine-4(R)-Carboxylic Acids. *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1891-1896.

Roberts JC, Nagasawa HT, Zera RT, Fricke RF, Goon DJW. L-半胱氨酸前驅藥物做為抵抗乙酰氨基酚誘發之肝毒性的保護劑。2-(Polyhydroxyalkyl)- and 2-(Polyacetoxyalkyl) thiazolidine-4(R)-carboxylic Acids. *醫藥化學期刊*, **1987**, 30:1891-1896.

2. Roberts, J.C.; Francetic, D.J.; Zera, R.T. L-cysteine prodrug protects against cyclophosphamide urotoxicity without compromising therapeutic activity. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **1991**, 28, 166-170.

Roberts, J.C.; Francetic, D.J.; Zera, R.T. 在未影響治療過程下使用 L-半胱氨酸前驅藥來處理癌德星誘發之尿毒的效用。 *癌症化療與藥理學*, **1991**, 28, 166-170.

3. Roberts, J.C.; Francetic, D.J. Time course for the elevation of glutathione in numerous organs of L1210-bearing CDF1 mice given the L-cysteine prodrug, RibCys. *Toxicology Letters*, **1991**, 59, 245-251.

Roberts, J.C.; Francetic, D.J. 帶 L1210 細胞之 CDF1 小鼠施予前驅藥物 L-半胱氨酸—RibCys—提升各器官穀胱甘肽濃度之時程。 *Toxicology Letters 期刊*, **1991**, 59, 245-251.

4. Roberts, J.C.; Francetic, D.J. Mechanisms of Chemoprotection by RibCys, a Thiazolidine Prodrug of L-cysteine. *Med. Chem. Res.*, **1991**, 1, 213-219.

Roberts, J.C.; Francetic, D.J. RibCys—L-半胱氨酸噻唑烷前驅藥—之化學保護作用機轉。 *醫學化學研究期刊*, **1991**, 1, 213-219.

5. Roberts, J.C.; Charyulu, R. L.; Zera, R.T.; Nagasawa, H.T. Protection Against Acetaminophen Hepatotoxicity by Ribose-Cysteine (RibCys). *Pharmacology & Toxicology*, **1992**, 70, 281-285.

Roberts, J.C.; Charyulu, R. L.; Zera, R.T.; Nagasawa, H.T. 對乙酰氨基酚誘發之肝毒性使用核糖-半胱氨酸後的保護效用。 *藥理學與毒物學期刊*, **1992**, 70, 281-285.

6. Rowe, J.K.; Zera, R.T.; Madoff, R.D.; Fink, A.S.; Roberts, J.C.; Johnston, G.R.; Freaney, D.A.; Young, H.L.; Bubrick, M.P. Protective Effect of RibCys Following High-Dose Irradiation of the Rectosigmoid. *Dis. Colon Rectum*, **1993**, 36(7), 681-687.

Rowe, J.K.; Zera, R.T.; Madoff, R.D.; Fink, A.S.; Roberts, J.C.; Johnston, G.R.; Freaney, D.A.; Young, H.L.; Bubrick, M.P. 直腸乙狀結腸高劑量輻射後使用 RibCys 之保護效果。 *結腸直腸期刊*, **1993**, 36(7), 681-687.
7. Roberts, J.C.; Francetic, D.J.; Zera, R.T. Chemoprotection against Cyclophosphamide-Induced Urotoxicity: Comparison of Nine Thiol Protective Agents. *AntiCancer Research*, **1994**, 14, 389-396.

Roberts, J.C.; Francetic, D.J.; Zera, R.T. 利用化學保護作用對抗癌德星誘發之尿毒：九種硫醇保護劑之比較。 *抗癌研究期刊*, **1994**, 14, 389-396.
8. Carroll, M.P.; Zera, R.T.; Roberts, J.C.; Schlafmann, S.E.; Feeny, D.A.; Johnston, G.R.; West, M.A.; Bubrick, M.P. Efficacy of radioprotective agents in preventing small and large bowel radiation injury. *Dis. Colon Rectum*, **1995**, 38(7), 716-722.

Carroll, M.P.; Zera, R.T.; Roberts, J.C.; Schlafmann, S.E.; Feeny, D.A.; Johnston, G.R.; West, M.A.; Bubrick, M.P. 輻射保護劑對預防小型及大型腸道輻射傷害之效用。 *結腸直腸期刊*, **1995**, 38(7), 716-722.
9. Roberts, J.C.; Koch, K.E.; Detrick, S.R.; Wartens, R.L.; Lubec G. Thiazolidine Prodrugs of Cysteamine and Cysteine as Radioprotective Agents. *Radiation Research*, **1995**, 143, 203-213.

Roberts, J.C.; Koch, K.E.; Detrick, S.R.; Wartens, R.L.; Lubec G. 使用半胱胺及半胱氨酸之噻唑烷前驅藥做為輻射保護劑。 *輻射研究期刊*, **1995**, 143, 203-213.
10. Bantseev, V.; Bhardwaj, R.; Rathbun, W.; Nagasawa, H.T.; Trevithick, J.R. Antioxidants and Cataract: (Cataract Induction in Space Environment and Application to Terrestrial Aging Cataract). *Biochem. Mol. Bio. Intl.*, **1997**, 42, 1189-1197.

Bantseev, V.; Bhardwaj, R.; Rathbun, W.; Nagasawa, H.T.; Trevithick, J.R. 抗氧化劑與白內障：(太空環境誘發之白內障與陸地上老化白內障之應用)。 *國際生化與分子生物學期刊*, **1997**, 42, 1189-1197.
11. Roberts, J.C.; Phaneuf, H.L.; Szakacs, J.G.; Zera, R.T.; Lamb, J.G.; Franklin, M.R. Differential Chemoprotection against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity by Latentiated L-Cysteines. *Chem. Res. Toxicol.*, **1998**, 11, 1274-1282.

Roberts, J.C.; Phaneuf, H.L.; Szakacs, J.G.; Zera, R.T.; Lamb, J.G.; Franklin, M.R. 潛伏性 L-半胱氨酸處理乙酰氨基酚誘發的肝臟毒性時之不同化學保護作用。 *毒理學期刊*，**1998**，11，1274-1282。

12. Roberts, J.C.; Phaneuf, H.L.; Dominick, P.K.; Wilmore, B.H.; Cassidy, P.B. Biodistribution of [³⁵S] – Cysteine and Cysteine Prodrugs: Potential Impact on Chemoprotection Strategies. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.*, **1999**, 42, 485-495.

Roberts, J.C.; Phaneuf, H.L.; Dominick, P.K.; Wilmore, B.H.; Cassidy, P.B. [³⁵S]生物分佈 – 半胱氨酸與半胱氨酸前驅藥：對化學保護作用策略的可能影響。 *標誌 Cpd. 核醫藥物期刊*，**1999**，42，485-495。

13. Lucus, A.M.; Henning G.; Dominick, P.K.; Whiteley, H.E.; Roberts, J.C.; Cohen, S.D. Ribose Cysteine Protects Against Acetaminophen-Induced Hepatic and Renal Toxicity. *Toxicologic Pathology*, **2000**, 28(5), 697-704.

Lucus, A.M.; Henning G.; Dominick, P.K.; Whiteley, H.E.; Roberts, J.C.; Cohen, S.D. 使用核糖半胱氨酸處理對乙酰氨基酚誘發的肝臟與腎臟毒性。 *毒物病理學*，**2000**，28(5)，697-704。

14. Wilmore, B.H.; Cassidy, P.B.; Warters, R.L.; Roberts, J.C. Thiazolidine Prodrugs as Protective Agents against γ -Radiation-Induced Toxicity and Mutagenesis in V79 Cells. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44(16), 2661-2666.

Wilmore, B.H.; Cassidy, P.B.; Warters, R.L.; Roberts, J.C. 以噻唑烷前驅藥做為治療 V79 細胞中 γ 輻射誘發之毒性與突變的保護劑。 *醫藥化學期刊*，**2001**，44(16)，2661-2666。

15. Lenarczyk, M.; Ueno, A.; Vannais, D.B.; Kraemer, S.; Kronenberg, A.; Roberts, J.C.; Tatsumi, K.; Hei, T.K.; Waldren, C.A. The “pro-drug” RibCys decreases the mutagenicity of high-LET radiation in cultured mammalian cells. *Radiation Research*, **2003**, 160, 579-583.

Lenarczyk, M.; Ueno, A.; Vannais, D.B.; Kraemer, S.; Kronenberg, A.; Roberts, J.C.; Tatsumi, K.; Hei, T.K.; Waldron, C.A. 前驅藥物 RibCys 可降低培養哺乳動物細胞中高線性能量轉移(LET)輻射之致突變性。 *輻射研究期刊*，**2003**，160，579-583。

16. Waldren, C.A.; Vannais, D.B.; Ueno A.M. A role for long-lived radicals (LLR) in radiation-induced mutation and persistent chromosomal instability: counteraction by Ascorbate and RibCys but not DMSO. *Mutation Research*, **2004**, 551:255-265.

Waldren, C.A.; Vannais, D.B.; Ueno A.M. 長壽自由基造成輻射性突變與持續性染色體不穩定所扮演的角色：利用抗壞血酸與 RibCys 等非二甲基亞砷進行的中和作用。 *突變研究期刊*，**2004**，551:255-265。

17. Lucas Slitt, A.M.; Dominick, P.K.; Roberts, J.C.; Cohen, S.D. Effect of ribose cysteine pretreatment on hepatic and renal acetaminophen metabolite formation and glutathione depletion. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **2005**, 96 (6), 487-94.
- Lucas Slitt, A.M.; Dominick, P.K.; Roberts, J.C.; Cohen, S.D. 核糖半胱氨酸預防性治療對肝腎乙醯氨基酚代謝產物形成及穀胱甘肽減少之影響。 *基礎與臨床藥理學和毒理學期刊*, **2005**, 96 (6), 487-94.
18. Oz, H.S.; Chen, T.S.; Nagasawa, H., Comparative efficacies of 2 cysteine prodrugs and a glutathione delivery agent in a colitis model. *Translational Research*, **2007**, 150(2), 122-129.
- Oz, H.S.; Chen, T.S.; Nagasawa, H., C 結腸炎模式中兩種半胱氨酸前驅藥物與穀胱甘肽輸送媒介物之功效比較。 *轉譯研究*, **2007**, 150(2), 122-129.
19. Jurkowska, H.; Uchacz, T.; Roberts, J.; Wrobel, M. Potential therapeutic advantage of ribose-cysteine in the inhibition of astrocytoma cell proliferation. *Amino Acids*, **2011**, 41, 131-139.
- Jurkowska, H.; Uchacz, T.; Roberts, J.; Wrobel, M. 核糖-半胱氨酸抑制星狀瘤細胞增生之潛在治療優勢。 *胺基酸期刊*, **2011**, 41, 131-139.
20. Walker R.B., Everette J.D. Comparative reaction rates of various antioxidants with ABTS radical cation. *J. Agric Food Chem.*, **2009**:57:1156-1161.
- Walker R.B., Everette J.D. 多種抗氧化物與 ABTS 自由基陽離子之反應速率比較。 *農業及食品化學期刊*, **2009**:57:1156-1161.
21. Heman-Ackah, S.E.; Juhn, S.K.; Huang, T.C.; Wiedmann, T.S. A combination antioxidant therapy prevents age-related hearing loss in C57BL/6 mice. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, **2010**, 143, 429-434.
- Heman-Ackah, S.E.; Juhn, S.K.; Huang, T.C.; Wiedmann, T.S. 綜合抗氧化劑治療法預防 C57BL/6 小鼠因年齡導致之聽力損失。 *耳鼻喉科—頭頸外科*, **2010**, 143, 429-434.
22. Kader, T.; Porteous C.M.; Williams M.J.A.; Giese, S.P.; McCormick, S.P.A. Ribose-cysteine increases glutathione-based antioxidant status and reduces LDL in human lipoprotein(a) mice. *Atherosclerosis*, **2014**, 237, 725-733.
- Kader, T.; Porteous C.M.; Williams M.J.A.; Giese, S.P.; McCormick, S.P.A. Ribose-cysteine 可提升含人類脂蛋白小鼠身上之穀胱甘肽抗氧化劑濃度並降低低密度脂蛋白(LDL)。 *動脈粥樣硬化期刊*, **2014**, 237, 725-733.

23. Saltman A.E. D-Ribose-L-Cysteine supplementation enhances wound healing in a rodent model. *Am J Surg.*, **2015**, 210, 153-158.
- Saltman A.E. 補充 D-核糖-L-半胱氨酸可促進齧齒動物模式之傷口癒合。 *美國外科期刊*, **2015**, 210, 153-158.
24. Falana B, Adeleke O, Orenolu M, Osinubi A, Oyewopo A. Effect of D-ribose-L-cysteine on aluminum induced testicular damage in male Sprague-Dawley rats. *JBRA Assisted Reproduction*, **2017**:21(2):94-100.
- Falana B, Adeleke O, Orenolu M, Osinubi A, Oyewopo A. D-核糖-L-半胱氨酸對鋁金屬誘發睪丸損害之 SD 公大鼠的影響。 *JBRA 輔助生殖期刊*, **2017**:21(2):94-100.
25. Joseph D.B., Olayemi O.S., Falana B.A., Duru F.I.O. Osinubi A.A.A. D-Ribose-L-Cysteine Maintained Testicular Integrity in Rats Model (*Rattus Novergicus*) Exposed to X-Ray. *Nuclear Medicine*, **2017**(2)4:20-26.
- Joseph D.B., Olayemi O.S., Falana B.A., Duru F.I.O. Osinubi A.A.A. 利用 D-核糖-L-半胱氨酸維持接觸 X 光小鼠模式之睪丸健康。 *核子醫學*, **2017**(2)4:20-26.
26. N'guessan B.B., Amponsah S.K., Dugbartey G.J., Awuah K.D., Dotse E., Aning A., Kukuia K.K.E., Asiedu-Gyekye I.J., Appiah-Opong R. In Vitro Antioxidant Potential and Effect of a Glutathione-Enhancer Dietary Supplement on Selected Rat Liver Cytochrome P450 Enzyme Activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2018**:7462839:8 pages.
- N'guessan B.B., Amponsah S.K., Dugbartey G.J., Awuah K.D., Dotse E., Aning A., Kukuia K.K.E., Asiedu-Gyekye I.J., Appiah-Opong R. 穀胱甘肽膳食補充品對特定大鼠肝臟細胞色素 P450 酵素活性之體外抗氧化潛能與影響。 *實證輔助另類醫學期刊*, **2018**:7462839:8 pages.
27. Awodele O, Badru W.A., Busari A.A., Kale O.E., Ajayi T.B., Udeh R.O. Emeka P.M. Toxicological evaluation of therapeutic and supra-therapeutic doses of Cellgevity® on reproductive function and biochemical indices in Wistar rats. *BMC Pharmacology and Toxicology*, **2018**:19:68.
- Awodele O, Badru W.A., Busari A.A., Kale O.E., Ajayi T.B., Udeh R.O. Emeka P.M. 療效劑量與高於療效劑量之 Cellgevity®對 Wistar 大鼠生殖功能與生化指標之毒性評估。 *BMC 藥理學與毒理學雜誌*, **2018**:19:68.
28. Cukrov D., Newman T.A.C., Leask M., Leeke B., Sarogni P., Patimo A., Kline A.D., Krantz I.D., Horsfield J.A., Musio A. Antioxidant treatment ameliorates phenotypic features of SMC1A-mutated Cornelia de Lange syndrome in vitro and in vivo. *Human Molecular Genetics*, **2018**:27:17:3002-3011.

Cukrov D., Newman T.A.C., Leask M., Leeke B., Sarogni P., Patimo A., Kline A.D., Krantz I.D., Horsfield J.A., Musio A. 抗氧化劑治療改善體外與體內 SMC1A 基因突變狄蘭吉氏症候群之表現特徵。人類分子遺傳學, **2018**;27:17:3002-3011.

29. Osinubi A.A.A, Medubi L.J., Akang E.N., Sodiql L.K., Samuel, T.A., Kusemiju T., Osolu J., Madu D., Fasanmade O. A comparison of the anti-diabetic potential of D-ribose-L-cysteine with insulin, and oral hypoglycaemic agents on pregnant rats. *Toxicology Reports*, **2018**(5):832-838.

Osinubi A.A.A, Medubi L.J., Akang E.N., Sodiql L.K., Samuel, T.A., Kusemiju T., Osolu J., Madu D., Fasanmade O. D-核糖-L-半胱氨酸與胰島素、口服降血糖藥對懷孕大鼠之抗糖尿病作用比較。毒理學報告, **2018**(5):832-838.

30. Emokpae O, Ben-Azu B, Ajayi AM, Umukoro S. D-Ribose-L-cysteine attenuates lipopolysaccharide-induced memory deficits through inhibition of oxidative stress, release of proinflammatory cytokines, and nuclear factor-kappa B expression in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 07 January **2020**.

Emokpae O, Ben-Azu B, Ajayi AM, Umukoro S. D-核糖-L-半胱氨酸可透過抑制小鼠氧化壓力、促發炎細胞激素(促炎性細胞因子)釋放及核轉錄因子活化 B 細胞表現來減緩脂多醣誘發的記憶缺損。Naunyn-Schmiedeberg 的藥理學檔案, **2020** 年 1 月 7 日。

31. Kader T., Porteous M., Jones G., Dickerhof N., Narayana V.K., Taraknath S., McCormick S.P.A. Ribose-cysteine protects against the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *PLoS ONE*,15(2): e0228415. 02 21 **2020**.

Kader T., Porteous M., Jones G., Dickerhof N., Narayana V.K., Taraknath S., McCormick S.P.A. 核糖-半胱氨酸對抗 apoE 基因剔除小鼠之動脈粥狀硬化。《公共科學圖書館：綜合 (PL PLoS ONE) 》期刊, 15(2): e0228415. 02 21 **2020**.

32. Emokpae O, Ben-Azu B, Ajayi AM, Umukoro S. D-ribose-L-cysteine enhances memory task, attenuates oxidative stress and acetyl-cholinesterase activity in scopolamine amnesic mice. *Drug Dev Res.*, **2020**;1-9.

Emokpae O, Ben-Azu B, Ajayi AM, Umukoro S. 東莨菪鹼誘發失憶之小鼠使用 D-核糖-L-半胱氨酸提升記憶、降低氧化壓力與乙酰膽鹼酶活性。藥物開發研究期刊, **2020**;1-9.



截自原始刊物之 **RIBOCEINE** 重點研究摘要

史考特•永澤 藥學博士

Scott Nagasawa, Pharm.D.

Max 公司研發部門—2016 年 4 月 7 日

2020 年 4 月 30 日更新



1. RiboCeine 顯示可以保護人體對抗氧化壓力

Roberts, J.C.; Nagasawa, H.T.; Zera, R.T.; Fricke, R.F.; Goon, D.J. W. Prodrugs of L-cysteine as protective agents against acetaminophen-induced hepatotoxicity. 2-(polyhydroxyalkyl)- and 2-(Polyacetoxyalkyl)-Thiazolidine-4(R)-Carboxylic Acids. J. Med. Chem., 1987, 30, 1891-1896.

Roberts JC, Nagasawa HT, Zera RT, Fricke RF, Goon DJW. L-半胱氨酸前驅藥物做為抵抗乙醯氨基酚誘發之肝毒性的保護劑。2-(Polyhydroxyalkyl)- and 2-(Polyacetoxyalkyl)thiazolidine-4(R)-carboxylic Acids。醫藥化學期刊, 1987, 30:1891-1896.

研究背景

氧化壓力(oxidative stress, 氧化應激)是一種代謝問題，表示產生過多的自由基。慢性氧化壓力與許多疾病、失調症狀有關，包括心血管疾病、神經退行性失調、白內障、炎症等。雖然沒有證據顯示氧化壓力是造成這些疾病的原因，但有明顯證據顯示人體的氧化壓力(低穀胱甘肽濃度)普遍存在於許多疾病與失調狀態當中。

基礎科學研究人員想要確認是否某些特定化合物對減少氧化壓力是有效的，這需要動物模式來進行實驗。為了在動物身上模擬慢性氧化壓力，研究人員採用了急性氧化壓力模式以便在短時間內進行相關實驗，如此可以節省時間與成本。一般廣為接受的急性氧化壓力動物模式為乙醯氨基酚過量模式，在此狀況下當施予有毒劑量時，肝臟內的穀胱甘肽(Glutathione, GSH)會嚴重流失。

乙醯氨基酚(Acetaminophen)是一種廣為使用的止痛劑，在醫師建議之劑量下服用並無毒性，且可以透過肝臟將其代謝為無毒產物，然後從尿液排出。不過在高劑量或會產生中毒情況的劑量下，正常代謝路徑會被抑制，諷刺的是肝臟會透由一個不同的路徑將乙醯氨基酚代謝掉，而這個路徑卻會產生具有相當活性的有毒代謝物，進而誘發急性氧化壓力。此有毒代謝物會與肝臟細胞產生相互作用，導致動物的肝壞死，最終造成死亡。

為了克服造成肝臟穀胱甘肽嚴重流失而由乙醯氨基酚誘發的急性氧化壓力，研究人員施予測試化合物，這些化合物被認為可以促進不同程度的穀胱甘肽生成。這些化合物的效用係根據對肝臟的保護程度以及預防動物死亡的能力而定。那些可以為肝臟提供最佳保護且擁有最高動物存活率的化合物，便可視為較佳化合物。保護程度與化合物改善肝臟穀胱甘肽的能力有直接關連。

摘要：在本研究中，除了 N-乙醯半胱氨酸(N-Acetyl Cysteine, NAC)這種非硫氫基保護的化合物之外，總共有 8 種具硫氫基保護作用的 L-半胱氨酸化合物，研究人員進行活體小鼠模式實驗，以便確認這些化合物對高劑量乙醯氨基酚誘發之肝臟毒性的保護程度。RiboCeine 是上述接受測試且具有硫氫基保護作用的化合物之一。為了保護 L-半胱氨酸之硫氫基(SH)，作者利用天然生成的外生性物質來進行測試，以便避免該物質本身遭受任何毒性影響。

第一部分：實驗條件包括施予達致死劑量的乙醯氨基酚，在該劑量下預期會有 90% 的小鼠無法存活，並加入測試化合物。評估毒性的方式係以 48 小時整體存活率為基準，以及肝臟細胞受損的組織狀況(細胞病理)，上述評估是由獨立第三方進行，此第三方並不知道實驗條件，亦不知道樣本身分。RiboCeine 是受測化合物中唯一在 48 小時階段沒有任何動物死亡的。其他受測化合物所展現的動物存活率則介於 30% 到 94%。未以化合物介入的動物則僅有 17% 存活率。RiboCeine 呈現的是最佳組織狀態，動物呈現組織壞死狀態的評級僅有 +2 或以下(範圍為 4+ 到 0)。其他所有受測化合物的組織評級則均為 4+。

第二部分：在試管研究當中，係利用培養之肝細胞進行實驗，RiboCeine 劑量僅需 NAC 的 40%，在提升肝臟細胞穀胱甘肽濃度(含量)方面，即可比 NAC 高出 130%。由於穀胱甘肽合成抑制劑 BSO 會抑制穀胱甘肽濃度之提升，因此 RiboCeine 之 L-半胱氨酸(L-cysteine)必須為新形成的穀胱甘肽所利用。

結論：活體與試管實驗綜合資料顯示 RiboCeine 已達生體可用率，效用比其他受測試的化合物要佳，且應可做為運送半胱氨酸(cysteine)至肝臟的有效系統。

RiboCeine 經過實驗發現其提升肝臟穀胱甘肽含量的效果是 NAC(N-乙醯半胱氨酸)的 300%。

表 1. 在以 L-半胱氨酸前驅藥物培養大鼠肝細胞後之 GSH 濃度上升

Journal of Medicinal Chemistry, 1987, Vol. 30, No. 10 1893

Table I. Increased GSH Content of Rat Hepatocytes after Incubation with L-Cysteine Prodrugs

prodrug	concn, mM	[GSH] ± SE, nmol/10 ⁶ cells	[GSH] rel to controls
none (control)		35.4 ± 0.78	1.0
GlcCys (1g)	1.0	75.2 ± 2.15	2.1
RibCys (1d)	1.0	61.2 ± 1.52	1.7
XylCys (1e)	1.0	58.3 ± 0.99	1.6
GalCys (1f)	1.0	58.0 ± 2.00	1.6
ManCys (1h)	1.0	57.8 ± 0.87	1.6
GlycCys (1a)	1.0	46.1 ± 1.10	1.3
LyxCys (1c)	1.0	45.9 ± 1.95	1.3
AraCys (1b)	1.0	42.9 ± 2.17	1.2
<i>N</i> -acetyl-L-cysteine (NAC)	2.5	45.8 ± 1.27	1.3

在上表中，即便使用了 2½ 倍的 NAC 量來培養這些肝細胞，穀胱甘肽的含量(濃度)還是比利用 RiboCeine (RibCys) 培養的細胞中所含的穀胱甘肽要低 30%。因此，在肝細胞模式中，RiboCeine 比 NAC 在提升肝臟細胞穀胱甘肽之有效率要高 300%。

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/037842749190078K>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1755032/>

2. 攝取 RiboCeine 後器官之穀胱甘肽濃度

Roberts, J.C.; Francetic, D.J. Time course for the elevation of glutathione in numerous organs of L1210-bearing CDF1 mice given the L-cysteine prodrug, RibCys. *Toxicology Letters*, 1991, 59, 245-251.

Roberts, J.C.; Francetic, D.J. 帶 L1210 細胞之 CDF1 小鼠施予前驅藥物 L-半胱氨酸 –RibCys– 提升各器官穀胱甘肽濃度之時程。 *Toxicology Letters 期刊*, 1991, 59, 245-251.

研究背景

科學界普遍認為細胞內之穀胱甘肽(Glutathione, GSH)濃度(含量)是可以恆定控制的，且穀胱甘肽濃度巨幅提升是不可能的，因為生物合成是由反饋抑制作用所嚴格控制¹。因此，穀胱甘肽濃度在生物合成機制關閉以前僅能到達某個特定程度，不論細胞內氨基酸(amino acid, 胺基酸)前驅物的含量為何¹。不過當毒物出現且需要穀胱甘肽來進行排毒的時候，肝臟中的穀胱甘肽濃度會持續下降，在某些狀況下(乙醯氨基酚過量)會明顯流失。這些與穀胱甘肽濃度提升的研究，其價值並不在於"穀胱甘肽所達到的絕對增加數量"，而是在於此化合物在氧化壓力(oxidative stress, 氧化應激)狀況下維持穀胱甘肽濃度的能力。

許多器官中的穀胱甘肽濃度會因禁食而降低，因此從禁食動物身上可以測試化合物提升、維持器官穀胱甘肽濃度的能力。

摘要：本研究中，RibCys (RiboCeine)係在禁食小鼠身上進行評估，以瞭解其在給予 RiboCeine 後之不同時間點改善各種器官穀胱甘肽濃度的能力。在禁食後的 8 到 10 小時，穀胱甘肽濃度於肝臟大約減少 43%，膀胱減少 41%，腎臟減少 31%，心臟減少 25%，肌肉減少 60%。其他器官如脾臟、胰臟、肺臟，則並未在兩種營養狀態下觀察到穀胱甘肽濃度上有明顯差異。

結果：在第 16 小時之時間點，肝臟穀胱甘肽濃度上升情況是未施予 RibCys 之對照組的 1.5 倍，腎臟之穀胱甘肽濃度也在第 16 小時達到最高點，並為對照組的 1.6 倍。肌肉中之穀胱甘肽濃度則是對照組動物的 2.5 倍，膀胱則為 2.1 倍，心臟 1.8 倍。

結論：作者所下結論為「RibCys 可以維持且在某些器官可以持續提升穀胱甘肽濃度，雖然實驗條件為動物處於持續禁食狀態。」目前研究結果證實了下列假設：RibCys 可以做為 L-半胱氨酸(L-cysteine)–重要穀胱甘肽前驅物–的庫存，並在穀胱甘肽合成進行中持續提供氨基酸。

¹ Meister A, J., Glutathione metabolism and its selective modification. *Biol. Chem.*, 1988, 273, 17205-17208.

¹ Meister A, J., 穀胱甘肽新陳代謝與其選擇性修飾。 *生物化學期刊*。 1988, 273, 17205-17208.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931524407000436>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17656332/>

3. 發炎腸道疾病與穀胱甘肽

Oz HS, Chen TS, Nagasawa H. Comparative efficacies of 2 cysteine prodrugs and a glutathione delivery agent in a colitis model. *Translational Research*, 2007:150(2), 122-129.

Oz HS, Chen TS, Nagasawa H. 結腸炎模式中兩種半胱氨酸前驅藥物及穀胱甘肽運送劑之效能比較。 *轉化型研究期刊*, 2007:150(2), 122-129.

研究背景

穀胱甘肽(Glutathione, GSH)是細胞對抗氧化壓力(oxidative stress,氧化應激)最重要的內源性抗氧化劑，且對腸道健康非常重要，氧化劑相關之損傷在發炎性腸道疾病(IBD)的病理生理學來說扮演了很重要的角色。研究證實活性氧化物(ROS)在發炎性腸道疾病當中會傷害組織。這些活性氧化物包括羥基自由基、超氧化物自由基、過氧化氫與一氧化氮。活性氧化物因為具高度反應作用，因此極度不穩定，且可能會導致脂質過氧化作用及 DNA、蛋白質的氧化作用。

摘要：葡聚糖硫酸鈉(DSS)誘發之結腸炎是一般接受度很高的模式，此模式可以造成腸道之結腸炎，本研究比較了三種穀胱甘肽促進劑的保護作用，其中也包括 RiboCeine。在小鼠結腸炎研究模式當中，這些化合物加入了每天所攝取的食物中，並給予實驗動物正常飲水，但三天後，飲水中加入 DSS。所有動物一直攝取指定飲食直到第 10 天將他們處以安樂死。施予 DSS 之小鼠患有嚴重的結腸炎且體重下降。

結果：當食物加入 RiboCeine ($P < 0.001$)可以大幅改善結腸病變。患有結腸炎小鼠(DSS)的結腸長度會因黏膜炎、水腫及增生(對照組 109 ± 2.8 mm vs DSS 組 66 ± 2.8 mm, $P < 0.001$)而大幅縮短。相反地，當給予 RiboCeine (84 ± 4.2 mm, $P < 0.001$)治療結腸炎時，結腸長度縮短的情形明顯緩和下來，這種情形與小鼠結腸組織發炎狀況有改善是相符的。接受 RiboCeine/飲食的小鼠體重也增加，與正常對照組小鼠相比沒有明顯差

別(對照組 29 ± 0.9 ; DSS 組 26 ± 1.0 公克) · RiboCeine 組為 29 ± 0.9 公克。穀胱甘肽是腸道抗氧化劑的主要來源，結腸炎動物體內肝臟穀胱甘肽濃度降低(DSS 組 $4.81 \pm$ micromole/gram; 對照組 $6.53 \pm$ micromole/gram) · 但給予 RiboCeine 之結腸炎小鼠，其穀胱甘肽的濃度可以恢復正常($P>0.05$)。

結論： RiboCeine 可以降低小鼠 DSS 模式中的疾病發展，因為它可恢復結腸中之穀胱甘肽濃度(含量)，因此可以做為有效預防或減緩人類發炎性腸道疾病之膳食營養補充品。

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0194599810006455?np=y>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20723783/>

4. 抗氧化劑療法可預防老化造成的聽力喪失

Heman-Ackah SE, Juhn SK, Huang TC, Wiedmann TS. A combination antioxidant therapy prevents age-related hearing loss in C57BL/6 mice. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2010:143,429-434.

Heman-Ackah SE, Juhn SK, Huang TC, Wiedmann TS. 綜合抗氧化劑治療可預防 C57BL/6 小鼠因老化造成的聽力喪失。 *耳鼻喉科-頭頸外科期刊*, 2010:143,429-434.

研究背景

老化造成的聽損(ARHL 或稱為老年性耳聾)係指隨年齡增長聽力逐漸喪失。此種聽損一般描述為下坡型高頻聽力喪失，但可能與老化造成之各種系統功能失調有關。

老化相關聽損是影響老年組群最常見的情況之一，65 歲以上之長者約有 35% 具有某種程度的老化聽損。預測到了 2025 年，約有 2450 萬美國人會受到影響。老化聽損會使人溝通能力變差，因此明顯影響人們的自主性。病人通常會有沮喪及社交退縮(不合群)的狀況，因此老化聽損是重要的公共衛生議題。

自由基破壞造成的氧化損傷可能是生物性細胞老化之老化病理的最根本原因，氧化損傷是老年性耳聾發病的重要內在因素。上升的自由基濃度[(ROS)及活性氮化物(RNS)]被認為是老化聽損者內耳氧化壓力及損傷的介質。

摘要：本研究透過一群逐漸隨年齡喪失聽力的小鼠進行實驗，此實驗是一般廣泛接受的 ARHL 研究模式，我們施予小鼠含有 RiboCeine 的綜合抗氧化劑雞尾酒，其中 RiboCeine 是穀胱甘肽生物合成所需的半胱氨酸前驅物。提供綜合性抗氧化劑治療的基本原理便是設法在多處氧化途徑中降低或預防氧化壓力(oxidative stress, 氧化應激)。

結果：數據顯示給予綜合抗氧化劑的動物模式，與對照組相比，不論給予頻率為何，其 ARHL 的表現均明顯減緩。

結論：綜合抗氧化劑之施予，其中包括 RiboCeine，都能減緩 AHRL 之表現，顯示這樣的綜合抗氧化劑對於預防或延緩 ARHL 這項重大的公共衛生問題，均有其效用。

5. RiboCeine 與心血管健康

Kader, T.; Porteous C.M.; Williams M.J.A.; Gieseg, S.P.; McCormick, S.P.A. **Ribose-cysteine increases glutathione-based antioxidant status and reduces LDL in human lipoprotein(a) mice.** *Atherosclerosis*, 2014, 237, 725-733.

Kader, T.; Porteous C.M.; Williams M.J.A.; Gieseg, S.P.; McCormick, S.P.A. **Ribose-cysteine** 可提升含人類脂蛋白小鼠身上之穀胱甘肽抗氧化劑濃度並降低低密度脂蛋白(LDL)。 *動脈粥樣硬化期刊*, 2014, 237, 725-733.

概述：穀胱甘肽(Glutathione, GSH)是穀胱甘肽過氧化物酶的輔因子，是一種酶，可以催化脂質过氧化物的排毒作用。穀胱甘肽過氧化物酶活動不足及氧化脂類上升均與心血管疾病有關。¹

方法：人類脂蛋白(a)轉基因小鼠每日施予4mg的ribose-cysteine(體重每公斤施予0.16g/kg)達連續八星期。接著從攝取ribose-cysteine小鼠與未攝取對照組小鼠(每組n=9)身上擷取肝臟與血液樣本，並測量穀胱甘肽濃度(含量)、穀胱甘肽過氧化物酶活動、硫代巴比土酸反應物質(TBARS)、8-異類前列腺素及血漿脂質濃度。

結果：Ribose-Cysteine(核糖-半胱氨酸)可以提升肝臟與血漿中的穀胱甘肽濃度($P < 0.05$)。穀胱甘肽過氧化物酶在肝臟(1.7 倍, $P < 0.01$)及紅血球(3.5 倍, $P < 0.05$)中的活動均有提升。肝臟、血漿、主動脈中之 TBARS 濃度均因施予 ribose-cysteine(分別為 $P < 0.01$, $P < 0.0005$ 及 $P < 0.01$)而降低，且肝臟及主動脈中的 8-異類前列腺素濃度(分別為 $P < 0.0005$, $P < 0.01$)也降低。施予 ribose-cysteine 的小鼠不論是低密度脂蛋白、人類脂蛋白(a)及載脂蛋白 B 的濃度也都大幅降低(分別為 $P < 0.05$, $P < 0.01$ 及 $P < 0.05$)。上述作用與低密度脂蛋白受體(LDLR)上調有關。

結論：由於 Ribose-Cysteine(核糖-半胱氨酸)可以降低低密度脂蛋白、人類脂蛋白(a)及氧化脂類濃度，因此或許是增加對抗動脈粥樣硬化保護力的理想介入物質。

¹ Blankenberg, S. et al. Glutathione Peroxidase 1 Activity and Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 2003;349:1605-1613.

¹ Blankenberg, S. et al. 罹患冠狀動脈疾病病人之穀胱甘肽過氧化物酶 1 之活動與心血管病況。新英格蘭醫學期刊。2003;349:1605-1613.

<http://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610%2815%2900135-X/abstract>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25935230/>

6. RiboCeine 與傷口癒合

Saltman, A.E. D-Ribose-L-Cysteine supplementation enhances wound healing in a rodent model. *The American Journal of Surgery*, 2015:210:153-158.

Saltman, A.E. 補充 D-Ribose-L-Cysteine 在齧齒動物模式中可加速傷口癒合。 *美國外科期刊*, 2015:210:153-158.

概述：傷口癒合及慢性傷口均是不可輕忽的公共衛生議題。當傷口癒合時，抗氧化劑之細胞儲存量會流失，D-ribose-L-cysteine(D-核糖-L-半胱氨酸)是抗氧化劑穀胱甘肽(Glutathione, GSH)的前驅物，此研究係探討口服補充D-ribose-L-cysteine對大鼠傷口癒合的影響。

方法：採用傷口大小經過測量的齧齒動物模式，A 組大鼠在有傷口前給予 D-ribose-L-cysteine 一星期，並在產生傷口後的 3、7、14 天也給予 D-ribose-L-cysteine。B 組大鼠則僅有在產生傷口後給予 D-ribose-L-cysteine。對照組動物則不施予任何補充物。透過照片進行比較，以便研究傷口的水腫狀況及發炎狀況。研究人員使用雷射真空裝置來測定傷口癒合張力強度。

結果：在癒合期間，與對照組相比，A 組與 B 組動物均呈現較低程度的水腫及發炎現象，A 組動物在手術後第三天的傷口是最脆弱的，但在 14 天後則是最強的。B 組動物與對照動物在第 7 天時呈現類似的傷口癒合張力強度，但在 14 天後 B 組動物傷口張力則較強。

結論：補充 D-ribose-L-cysteine(D-核糖-L-半胱氨酸)似乎可以在受傷初期減少傷口發炎現象，在第 14 天之前可以增加傷口強度。此結果表示細胞內穀胱甘肽濃度(含量)增加時可以改善、提升傷口癒合能力。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28609275/> (免費 PMC 文章)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5473701/> (公開取用文章)

7. RiboCeine 與男性生殖力

Falana B, Adeleke O, Orenolu M, Osinubi A, Oyewopo A. Effect of D-ribose-L-cysteine on aluminum induced testicular damage in male Sprague-Dawley rats. *JBRA Assisted Reproduction*, 2017:21(2):94-100.

Falana B, Adeleke O, Orenolu M, Osinubi A, Oyewopo A. D-核糖-L-半胱氨酸對鋁金屬誘發睪丸損害之 SD 公大鼠的影響。 *JBRA 輔助生殖期刊*, 2017:21(2):94-100.

概述：本研究探討核糖-半胱氨酸對遭受鋁金屬誘發睪丸損害之公大鼠的影響，過去許多已發表的研究係針對鋁金屬對人類及動物的毒性效應進行調查，經證實過度接觸鋁金屬，會對睪丸組織產生影響，進而導致精子生成問題(低精蟲數、精液型態異常)，研究顯示氧化壓力是造成男性睪丸生殖力損害的一項原因。

方法：將總數 35 隻 SD 公大鼠分為四組(A-D)。

A 組(共有 5 隻)設定為對照組，接受生理食鹽水；B、C、D 組(每組 10 隻大鼠)根據大鼠體重分別持續施予劑量 75 mg/kg、150 mg/kg、300 mg/kg 氧化鋁 39 天。到了第 40 天，施予氧化鋁的組別再進一步分成小組(B1、C1、D1)，每組各有 5 隻大鼠，然後施予 RiboCeine 共 20 天。B、C、D 組繼續施予正常劑量的氧化鋁達三星期(累計 59 天)。

結果：所有施予 RiboCeine 的 B1、C1、D1 小組，在生殖力方面均有提升，且各項生殖參數(精蟲數、精子活動力、精液型態、睪固酮)亦有改善。上述所得改善結果可能是 RiboCeine 優秀的抗氧化特性所促成。

結論：施予 RiboCeine 可以明顯降低 SD 公大鼠體內鋁金屬造成之睪丸毒性。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30140615/> (免費 PMC 文章)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104459/> (公開取用文章)

8. RiboCeine 與糖尿病

Osinubi A.A.A, Medubi L.J., Akang E.N., Sodiq L.K., Samuel, T.A., Kusemiju T., Osolu J., Madu D., Fasanmade O. A comparison of the anti-diabetic potential of D-ribose-L-cysteine with insulin, and oral hypoglycaemic agents on pregnant rats. *Toxicology Reports*, 2018(5):832-838.

Osinubi A.A.A, Medubi L.J., Akang E.N., Sodiq L.K., Samuel, T.A., Kusemiju T., Osolu J., Madu D., Fasanmade O. D-核糖-L-半胱氨酸與胰島素、口服降血糖藥對懷孕大鼠之抗糖尿病作用比較。 *毒理學報告*，2018(5):832-838.

概述：糖尿病是美國第七大死因，同時也是引發心臟病與中風的一項主要因素，超過 18% 的孕婦會發生妊娠糖尿病。控制妊娠糖尿病一般的做法便是選擇胰島素來治療，不過這樣的治療方法需要每天進行注射，因此也會使用口服降血糖藥 (OHAs)，但是我們尚未全面了解這些藥物對孕婦安全影響程度為何。鏈脲佐菌素 (streptozotocin) 會對生成胰島素的胰島 β 細胞造成毒性，在 24 小時內便可引發糖尿病。氧化壓力經推斷對於糖尿病併發症有著舉足輕重的影響，此項研究目的在於比較四種 OHAs 口服降血糖藥、D-核糖-L-半胱氨酸及胰島素在對抗鏈脲佐菌素引發糖尿病之孕鼠的作用。

方法：本研究針對 40 之孕鼠進行觀察，並將其分成 8 組，每組 5 隻孕鼠。A 組為無糖尿病對照組，B 組為患糖尿病對照組，C 組接受胰島素治療，D 組施予 D-核糖-L-半胱氨酸，E 組施予高糖優適錠(口服降血糖藥 Vildagliptin)，F 組施予固利康錠(口服降血糖藥 Glibenclamide)，G 組施予泌樂寬 (口服降血糖藥 Metformin)，H 組則施予泌得贊錠(口服降血糖藥 Glipizide)。B-H 組均給予鏈脲佐菌素，並於 24 小時內產生糖尿病。

結果：與患糖尿病對照組(p 值 < 0.0001)相比，所有進行治療組別之孕鼠血糖均明顯降低，與各種口服降血壓藥(p 值 < 0.0001)相比，胰島素與 D-核糖-L-半胱氨酸之降血糖作用最為明顯。若與患糖尿病對照組進行比較，施予胰島素、D-核糖-

L-半胱氨酸、口服降血壓藥 OHA_s(F 組除外)的孕鼠，其氧化壓力指標丙二醛 (Malondialdehyde，多不飽和脂的氧化副產物)均明顯降低。

結論：對於鏈脲佐菌素造成糖尿病的孕鼠來說，D-核糖-L-半胱氨酸在降低血糖值的作用與胰島素類似，口服降血壓藥 OHA_s 的降血糖作用則較小。經觀察，氧化壓力指標丙二醛 Malondialdehyde 之值降低，顯示 D-核糖-L-半胱氨酸可以減少本研究孕鼠的脂質過氧化作用。本研究亦顯示 D-核糖-L-半胱氨酸具備有效口服降血糖藥的優點，因此可以做為孕期控制糖尿病的輔助物質。此外，應進一步研究 D-核糖-L-半胱氨酸應用於人類的效用及安全性。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31907583/>
<https://europepmc.org/article/med/31907583>

9. RiboCeine 與阿茲海默症

Emokpae O, Ben-Azu B, Ajayi AM, Umukoro S. D-Ribose-L-Cysteine attenuates lipopolysaccharide-induced memory deficits through inhibition of oxidative stress, release of proinflammatory cytokines, and nuclear factor-kappa B expression in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 07 January 2020.

Emokpae O, Ben-Azu B, Ajayi AM, Umukoro S. D-核糖-L-半胱氨酸可透過抑制小鼠氧化壓力、促發炎細胞激素(促炎性細胞因子)釋放及核轉錄因子活化 B 細胞表現來減緩脂多醣誘發的記憶缺損。 *Naunyn-Schmiedeberg 的藥理學檔案*, 2020 年 1 月 7 日。

概述：氧化壓力造成的細胞損傷從阿茲海默症(AD)的病理生理學來看，扮演了非常重要的角色。阿茲海默症是一種漸進式神經退化障礙，特徵為認知能力逐漸退化，並伴隨其他行為表現模式。阿茲海默症患者的脂質過氧化增加、體內抗氧化劑降低的情況，說明了氧化壓力對疾病病理所造成的影響。自由基引起的脂質過氧化組織破壞會促發神經發炎惡性循環，導致負責學習記憶的神經元路徑逐漸退化。穀胱甘肽(GSH)是哺乳動物組織內最重要的細胞內抗氧化防禦分子，特別是在大腦。本研究旨在評估 D-核糖-L-半胱氨酸(DRLC)對小鼠因脂多醣(LPS)誘發的記憶缺損及生化與組織型態變化所產生之影響。全身性施予 LPS 會造成許多行為錯亂，包括因誘發氧化壓力及神經發炎而導致的記憶衰退。脂多醣誘發的記憶力缺損密切地反應出我們在阿茲海默症病患所可看到的病理變化，因此本研究中的動物模式可以用來偵測提升認知活動的化合物效能。

方法：本研究總共包含了 60 隻公小鼠，分成六個研究群組，每組 10 隻。第 1 組設定為對照組，施予安慰劑；第 2 組為陰性對照，為患有阿茲海默症；第 3 組施予 25mg/Kg 之 DRLC；第 4 組施予 50mg/Kg 之 DRLC；第 5 組施予 100mg/Kg 之 DRLC；第 6 組則施予 1mg/Kg 之鹽酸多奈呱齊* (DPZ)，第 2-6 組則施予 LPS 以誘發記憶力缺損(AD)。

* 美國食品藥品監督管理局核可治療失智症之藥物，亦稱為 Aricept[®]。

結果：DRLC 能轉變 LPS 誘發的記憶力缺損問題，改善社會認知記憶與互動缺損問題。DRLC 提升了腦部 GSH、過氧化氫酶，降低丙二醛(氧化壓力指標)，降低發炎指標、腫瘤壞死因子 α (TNF-alpha)及白細胞介素 6(IL-6)。核轉錄因子活化 B 細胞(NF-kB)表現亦同時降低。有關於 NF-kB 對神經退化障礙疾病的作用，像是阿茲海默症，在文獻中有詳實的研究。

結論：本研究結果顯示 DRLC 對 LPS 誘發記憶力缺損之小鼠，可產生記憶力改善效果，其改善作用係透過抑制氧化壓力、促發炎細胞激素(促炎性細胞因子) 釋放及核轉錄因子活化 B 細胞表現達成。

PPD 1/2020 sgn



獨立研究



<http://ntrs.nasa.gov/search.jsp?R=20000109818#.T-uOyix66kl.mailto>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14565824/>

1. RibCys—高 LET 輻射(NTRS)

Lenarczyk, M.; Ueno, A.; Vannais, D.B.; Kraemer, S.; Kronenberg, A.; Roberts, J.C.; Tatsumi, K.; Hei, T.K.; Waldron, C.A. The "Pro-drug" RibCys Decreases the Mutagenicity of High-LET Radiation in Cultured Mammalian Cells. *Radiation Research*, 2003, 160, 579-583.

Lenarczyk, M.; Ueno, A.; Vannais, D.B.; Kraemer, S.; Kronenberg, A.; Roberts, J.C.; Tatsumi, K.; Hei, T.K.; Waldron, C.A. 前驅藥物 RibCys 可降低培養哺乳動物細胞中高線性能量轉移(LET)輻射之致突變性。 *輻射研究期刊*, 2003, 160, 579-583.

美國太空總署技術報告伺服器(資料庫)



NASA Technical Reports Server (NTRS)
Providing Access to NASA's Technology, Research, and Science

search again ...

Search

Advanced Search

BASIC SEARCH

ADVANCED SEARCH

ABOUT NTRS

NTRS NEWS

OAI HARVEST

TUTORIALS

SEARCH TIPS

CONTACT / HELP

The 'Pro-Drug' RibCys Decreases The Mutagenicity of High LET Radiation in Cultured Mammalian Cells

Author and Affiliation: Lenarczyk, M. (Colorado State Univ., Dept. of Radiological Health Sciences, Fort Collins, CO United States); Ueno, A. (Colorado State Univ., Dept. of Radiological Health Sciences, Fort Collins, CO United States); Vannais, D. B. (Colorado State Univ., Dept. of Radiological Health Sciences, Fort Collins, CO United States); Kraemer, S. (Colorado State Univ., Dept. of Radiological Health Sciences, Fort Collins, CO United States); Kronenberg, A. (California Univ., Lawrence Berkeley Lab., Life Science Div., Berkeley, CA United States); Roberts, J. C. (Utah Univ., Dept. of Medicinal Chemistry, Salt Lake City, UT United States); Tatsumi, K. (National Inst. of Radiological Sciences, Div. of Biology and Oncology, Chiba, Japan); Hei, T. K. (Columbia Univ., Center for Radiation Research, New York, NY United States); Waldron, C. A. (Colorado State Univ., Dept. of Radiological Health Sciences, Fort Collins, CO United States)

Abstract: We have initiated studies aimed at reducing the mutational effects of high LET radiation such as Fe-56 ions and C-12 ions with certain drugs. The mutagenicity of high LET (143 keV/micrometer) Fe-56 or C-12 ions (LET = 100 keV/micrometer) was quantified at the CD59 locus of human-hamster hybrid AL cells. RibCys [2,S)-D-ribo-(1',2',3',4'- Tetrahydroxybutyl)-thiazolidine-4(R)-ca riboxylic acid], formed by condensation of L-cysteine with D-ribose, is designed so that the sulfhydryl amino acid L-cysteine is released intracellularly via nonenzymatic ring opening and hydrolysis leading to increased levels of glutathione (GSH). RibCys (4 or 10 mM), present during irradiation and a few hours post-irradiation, significantly decreased the yield of CD59(-) mutants induced by radiation. RibCys did not affect the clonogenic survival of irradiated cells, nor was it mutagenic itself. These results, together with the minimal side effects reported in mice and pigs, indicate that RibCys may be useful, perhaps even when used prophylactically, in reducing the load of mutations created by high LET radiation in astronauts or other exposed individuals. RibCys is an attractive drug that may reduce the risk of carcinogenesis in people exposed to high LET radiation.

Publication Date: Jan 01, 2000

摘要

我們已著手進行研究如何利用特定藥物如 Fe-56 及 C-12 降低高 LET 輻射之致突變性影響。在此篇報告中高 LET (143 keV/micrometer)Fe-56 離子或 C-12 離子(LET = 100 keV/micrometer)的致突變性係根據人類/倉鼠融合 AL 細胞之 CD59 基因座來定量。RibCys [2,S)-D-ribo-(1',2',3',4'- Tetrahydroxybutyl)-thiazolidine-4(R)-ca riboxylic acid]是由 L-半胱氨酸(L-cysteine)及 D-核糖(D-ribose)濃縮而成，其目的在於讓硫氫基之 L-半胱氨酸透過非酶促開環作用及水解作用在細胞內釋放，以增加穀胱甘肽(Glutathione, GSH)含量。RibCys(4 或 10mM)在輻射照射過程中以及照射後幾小時產生，可以大幅降低因輻射導致的 CD59(-)突變體產生數量。RibCys 不會影響經輻射照射過之細胞的克隆(clonogenic)存活率，其本身亦無致突變性。這些結果及在小鼠與豬隻實驗中發現副作用非常小，都說明了 RibCys 的有效作用，或甚至從預防性角度來使用時，可以降低太空人或其他暴露在高 LET 輻射者產生突變的機會。RibCys 是一個引人注目的藥物，可以降低人們暴露於高 LET 輻射致癌的危險。

發表日期：2000 年 1 月 1 日

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15910414/> (免費全文)

http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_96613.x/full (免費使用)

2. Ribose Cysteine 預防性治療的效用

Lucas Slitt, A.M.; Dominick, P.K.; Roberts, J.C.; Cohen, S.D. Effect of Ribose Cysteine Pretreatment on Hepatic and Renal Acetaminophen Metabolite Formation and Glutathione Depletion. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2005, 96 (6), 487-94.

Lucas Slitt, A.M.; Dominick, P.K.; Roberts, J.C.; Cohen, S.D. 核糖-半胱氨酸預防性治療對肝腎乙醯氨基酚代謝產物形成及穀胱甘肽減少之影響。 *基礎與臨床藥理學和毒理學期刊*, 2005, 96 (6), 487-94.

摘要

Ribose Cysteine (核糖-半胱氨酸) (2(R,S)-D-ribo-(1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl)thiazolidine-4(R)-carboxylic acid)可保護因乙醯氨基酚(acetaminophen)所導致的肝腎中毒現象。此種保護機制為何目前並不清楚，但可能與透過提升穀胱甘肽(Glutathione, GSH)來抑制有毒親電體之活性有關。因此本研究目的在探討是否 GSH 生物合成是 Ribose Cysteine 保護作用不可或缺的一部分。我們將雄性 CD-1 小鼠注射乙醯氨基酚或乙醯氨基酚加 Ribose Cysteine。Ribose Cysteine 併用處置可以對抗因乙醯氨基酚引起的肝臟非蛋白質硫氫基流失以及腎臟 GSH 流失。此外，Ribose Cysteine 併用處置可以於乙醯氨基酚作用後 4 小時大幅提升肝臟內的 acetaminophen-cysteine (乙醯氨基酚-半胱氨酸)及肝臟 acetaminophen-mercapturate，並提升腎臟中的 acetaminophen-GSH 代謝產物。為了確認 Ribose Cysteine 對肝腎免於受到乙醯氨基酚造成損傷的保護作用是否牽涉到 GSH 生物合成，我們使用丁硫氨酸亞砒 (buthionine sulfoximine, BSO) 來選擇性阻擋 gamma-glutamylcysteine synthetase (γ -穀氨醯半胱氨酸合成酶, γ -GCS)。將小鼠先施以丁硫氨酸亞砒(buthionine sulfoximine, BSO)及乙醯氨基酚，結果血漿山梨醇去氫酶(SDH)活動及尿素氮顯示肝腎均發生損害。而之前以 Ribose Cysteine 併用處置時可以預先保護肝腎遭受乙醯氨基酚所造成的損害，但在施以丁硫氨酸亞砒(buthionine sulfoximine, BSO)的小鼠身上發現，此併用處置並未減少乙醯氨基酚對肝腎造成的損害。總言之，Ribose Cysteine (核糖-半胱氨酸)是一種半胱氨酸前驅藥物，可以促進 GSH 生物合成，並保護肝腎等器官免於產生乙醯氨基酚導致的毒性。

結果

- Ribose Cysteine 治療法可以讓乙醯氨基酚所導致肝臟非蛋白硫氫基與腎臟 GSH 濃度(含量)降低之現象反轉。
- Ribose Cysteine 治療法改變了肝腎中乙醯氨基酚代謝物的濃度。
- Ribose Cysteine 並未抑制試管實驗中之乙醯氨基酚。
- 由於 BSO 預處理會抑制來自 RibCys 之穀胱甘肽的從頭合成，因此 RibCys 對抗乙醯氨基酚的機制是透由新生的穀胱甘肽合成來進行。

**Acetaminophen = Tylenol*

乙醯氨基酚 = 泰諾

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756154/> (美國國家衛生研究院 NIH 開放存取)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19166318/> (免費 PMC 文章)

3. 穀胱甘肽(GSH)與疾病發展

Ballatori N, Krance SM, Notenboom S, Shi S, Tieu K, Hammond CL. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol Chem.*, 2009 Mar; 390(3):191-214.

Ballatori N, Krance SM, Notenboom S, Shi S, Tieu K, Hammond CL. 穀胱甘肽失調與人類疾病之病源學及進展。 *生物化學期刊*, 2009 年 3 月; 390(3):191-214.

摘要

穀胱甘肽(Glutathione, GSH)在許多細胞代謝過程中扮演重要角色，包括細胞分化、細胞增殖及細胞凋亡，因此在病源學及/或許多人類疾病發展當中，包括癌症、老化疾病、囊腫纖維化、心血管疾病、發炎、免疫、新陳代謝及神經組織退化疾病等，均牽涉到 GSH 動態平衡失調。由於 GSH 對細胞功能具有多效性影響，因此很難界定 GSH 在人類疾病發病及/或顯現過程中所扮演的角色，雖然在這方面的研究已有很大進展。人體 GSH 濃度(含量)、轉換率及/或氧化態會因酶、運送體、訊號分子或轉錄因子具有先天或後天的瑕疵而減少，這些因素都會影響到 GSH 的動態平衡，或者因反應化學物或代謝中間形成物而減少。GSH/穀胱甘肽二硫化物(GSSG 氧化型穀胱甘肽)之比率若呈現 GSH 不足或減少之情形，則主要說明了穀胱甘肽遇到大量的氧化壓力(oxidative stress, 氧化應激)，而其所產生的傷害一般認為與疾病有關，例如癌症、帕金森氏症以及阿茲海默症。此外，GSH 濃度不平衡會影響人體免疫系統功能，並且在老化過程中產生影響。細胞內 GSH 濃度減少會降低細胞抗氧化能力，而提升 GSH 濃度一般來說可以增強抗氧化能力，並對抗氧化壓力，上述情況可以從許多癌症細胞當中觀察得到。某些腫瘤細胞當中若有較高的 GSH 值，通常代表有較高的 GSH 相關之酶與運送體。雖然這些變化機制及意涵尚未能予以明確定義，但高 GSH 濃度可以讓癌細胞產生化學抗性，通常這是藥物療效受限的一個主要原因。本研究報告強調並整合了 GSH 動態平衡失調與多種人類疾病之間的進一步關連。

總結

根據目前研究報告指出，幾乎所有重大人類疾病均與 GSH 濃度與/或氧化態發生變

化有關。雖然在許多案例當中這些變化可能會因為潛在疾病進展而產生，而在其他病例中則發現這些變化與疾病的發病及/或發展有密切關連。我們越來越清楚瞭解 GSH 與重要細胞訊號傳遞路徑有關，而這些路徑是由 S-glutathionylation(S-穀胱甘肽化)與/或硫氫鍵氧化還原狀態來調節，且 GSH 之作用為神經遞質或神經調質，這樣的瞭解為 GSH 與疾病進展之可能關連提供了相當新的看法，並提出了更多問題，可以透過實驗來證明。此外，由於瞭解到 GSH 與許多疾病狀態有密切關連，也讓研究者更高度關注利用調節 GSH 濃度來降低疾病風險及惡化程度的治療方法。雖然這類治療方法還有很多難關需跨越，卻為許多人類疾病帶來了重大希望。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26690422/> (免費 PMC 文章)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4691126/> (免費 PMC 文章)

<http://www.mdpi.com/1422-0067/16/12/26183> (MDPI 開放存取)

4. 重金屬與人體健康

Jan AT, Azam M, Siddiqui K, Ali A, Choi I, Haq QM. **Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants.** *Int J Mol Sci.*, 2015 Dec 10;16(12):29592-630.

Jan AT, Azam M, Siddiqui K, Ali A, Choi I, Haq QM. **重金屬與人體健康：抗氧化劑毒性與反防禦系統之機轉。** *Int J Mol Sci. 期刊*, 2015 Dec 10;16(12):29592-630.

摘要

重金屬是常見的環境污染物，廣泛散佈於環境中，來源包括自然及人為。最近幾十年，因為人類不斷排放一般污水及未處理的工業廢水，使得重金屬污染劇幅增加。重金屬無法分解，因此持續存在於環境中，由於重金屬對人體健康及環境有潛在風險，因而也受到極大關注。雖然金屬的毒性影響因接觸的形式與路徑而有所不同，當脂質、蛋白質、酶及 DNA 因產生自由基而遭受破壞時，細胞內的動態平衡便會受到干擾。接觸到重金屬後，上述物質會隨著抗氧化劑(穀胱甘肽、 α -生育酚、抗壞血酸等)之產生來進行新陳代謝及後續分泌，而這些抗氧化劑能夠透過抑制酶(過氧化氫酶、過氧化物酶、過氧化物)的活動來對抗自由基。因此，這篇報告主要在進一步說明誘發體內毒性的相關機轉，以突顯發展降低接觸重金屬策略的必要性，同時找出活體有機體內有哪些物質能對抗重金屬造成的危害。

結論

造成人體多重併發症的物質，其物理化學特性迥異，金屬亦不例外。金屬在進入一個生態系統後，透過誘發人體氧化壓力(oxidative stress, 氧化應激)而產生各種生理、生化及行為失調現象，在對抗毒物過程中所造成的氧化及硝化壓力，是破壞生物分子及擾亂訊號路徑的重要角色，這種狀況會導致多重人類疾病。雖然在生物系統中，細胞氧化還原環境提供了保護作用，但外生性刺激或內源性新陳代謝改變對人體所造成的干擾會增加細胞內 ROS/RNS 數量。削弱減緩 ROS/RNS 生成及清除之間的反應來改善因氧化壓力造成的危害，需靠複雜的抗氧化物(酶類與非酶類)系統來維持。

從反應作用的觀點來看，酶類抗氧化劑系統構成人體第一道防線，然後是降低硫氫鍵數量以及低分子量抗氧化物，最後才是各種飲食來源產物。防禦系統可以抵抗因活性氧化物(ROS)及活性氮(RNS)生成引發氧化及硝化壓力所造成的危害，所以防禦系統對維持細胞動態平衡是很重要的。不過，細胞抗氧化劑流失的特徵包括(a)ROS及RNS數量增加；(b)自由基清除劑(維他命E及C)與細胞抗氧化劑(主要為GSH)流失，以及(c)酶的活動受到抑制，如穀胱甘肽過氧化物酶(GPx)、穀胱甘肽還原酶、穀胱甘肽轉移酶、過氧化氫酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)等，這些都是大幅促進活性氧化物(ROS)新陳代謝及排毒的酶。由於對活體有機體具有明顯影響，因此設法維護控制有毒金屬離子的分佈是很重要的，這是保護人體免於受到重金屬傷害的有效方法。因此，若能對飲食中抗氧化劑的抑制及防禦機制有更深的瞭解，將有助於更進一步利用抗氧化劑來治療由重金屬誘發的氧化壓力。為了填補相關知識之不足，我們有必要針對重金屬造成毒性方面之分子機轉進行研究，以便能夠進一步做相關說明解釋。此外，針對膳食抗氧化劑之益處、膳食抗氧化劑之食用劑量與治療時間，來進行詳細機轉研究，將有助於發展綜合性策略，以做為有效治療方法的一部分，並為金屬中毒案例創造更好的臨床復原結果。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22228951/> (免費 PMC 文章)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249911/> (開放存取文章)

<http://europepmc.org/articles/PMC3249911> (免費閱讀和使用)

5. 自由基、氧化壓力、抗氧化劑、穀胱甘肽

Lobo V, Patil A, Phatak A, and Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010 Jul-Dec; 4(8): 118–126.

Lobo V, Patil A, Phatak A, and Chandra N. 自由基、抗氧化劑與功能性食品：對人體健康之影響。 *Pharmacogn Rev. 期刊*, 2010 Jul-Dec; 4(8): 118–126.

摘要

近年來自由基化學這個領域相當受到關注，自由基活性氧化物及活性氮化合物是由人體各種內源性系統所製造，或接觸到不同物理化學狀態或生理狀態所造成。自由基與抗氧化劑之間的平衡是維持適當生理功能不可或缺的一部分。若自由基過多讓身體失去調節能力，氧化壓力則隨之而來。自由基會使脂質、蛋白質及 DNA 惡化，並引發許多人類疾病。因此透過外在來源補充抗氧化劑可以幫助抵抗氧化壓力問題。合成抗氧化劑例如二丁基羥基甲苯與丁基羥基茴香醚最近已證實對人體健康有害。因此，最近幾年開始大量研究有效無毒且具抗氧化作用的天然合成物。本篇文獻針對氧化壓力造成細胞損害以及膳食抗氧化劑做為功能性食物對管控人類疾病所扮演的角色，提供了概述。

一些由體內來源產生的自由基包括：[8]

- 線粒體(Mitochondria, 又譯為「粒線體」)
- 黃嘌呤氧化酶
- 過氧化物酶體
- 發炎
- 吞噬作用
- 花生四烯酸途徑
- 運動
- 缺血/再灌注損傷

由外在來源所產生的一些自由基包括：

- 抽煙
- 環境汙染物
- 輻射
- 某些藥物、殺蟲劑
- 工業溶劑
- 臭氧

8. Ebadi M. Antioxidants and free radicals in health and disease: An introduction to reactive oxygen species, oxidative injury, neuronal cell death and therapy in neurodegenerative diseases. Arizona: Prominent Press; 2001.

8. Ebadi M. 健康與疾病之抗氧化劑與自由基：神經退行性疾病之活性氧化物、氧化損傷、神經元細胞死亡與治療概論。Arizona: Prominent Press; 2001.

.....

氧化壓力概念

氧化壓力(oxidative stress, 氧化應激)係指自由基生成與抗氧化劑防禦能力間的重要平衡受到負面干擾，因而造成氧化損傷。[\[14\]](#)氧化壓力起因於自由基生成與抗氧化劑防禦能力之間失衡，與各種分子遭受損害有關，包括脂質、蛋白質與核酸。[\[15\]](#)短期氧化壓力可能是因外傷、感染、熱傷害、張力過強、毒素及過度運動造成組織傷害所引起，這些受傷的組織會產生過多的自由基生成酶(例如黃嘌呤氧化酶、脂氧合酶、環氧合酶)，進而活化了吞噬細胞，釋放游離鐵、銅離子，或干擾氧化磷酸化之電子運輸鏈，產生過多的活性氧化物(ROS)。癌症的生成、發展與惡化以及輻射、化療的副作用均與活性氧化物與抗氧化劑防禦系統之間失衡有關連。活性氧化物經證實會誘發糖尿病、老化眼疾及神經退行性疾病(如帕金森氏證)有關，並會造成上述疾病的併發症。[\[16\]](#)

氧化壓力及人類疾病

心血管疾病

致癌作用

自由基與老化

對蛋白質的氧化損傷

脂質過氧化作用

對 DNA 的氧化損傷

抗氧化劑

谷胱甘肽

14. Rock CL, Jacob RA, Bowen PE. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *J Am Diet Assoc.* 1996;96:693–702. [[PubMed](#)]
15. Mc Cord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med.* 2000;108:652–9. [[PubMed](#)]
16. Rao AL, Bharani M, Pallavi V. Role of antioxidants and free radicals in health and disease. *Adv Pharmacol Toxicol.* 2006;7:29–38.

結論

自由基損害是許多慢性健康問題的病因，例如心血管疾病、發炎、白內障及癌症。抗氧化劑可以預防自由基造成的組織損傷，因為抗氧化劑可以防止自由基的形成，並清除自由基，或者促進自由基的分解作用。最近的研究報告指出，合成抗氧化劑對人體健康會造成危害，因此近年來尋找有效、無毒且具備抗氧化能力的天然合成物成為熱門的研究。除了內源性抗氧化劑防禦系統之外，攝取膳食及植物中的抗氧化劑成為一個不錯而適當的選擇。膳食與植物中的其他成分是主要抗氧化劑的來源，傳統印度飲食、香料與藥草富含天然抗氧化劑，多攝取一些具有功能性特徵的食物，包括高含量抗氧化劑的功能性食物，已變成越來越受重視的一種方法。

透過研究與現代科技的結合，加上既有的傳統健康原則，發展出更新的方法，將可在不久的未來看到更多幫助改善健康的成果，特別是針對那些無法接觸到昂貴西方醫藥體系的人們。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11018744/>

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574200000508>

6. 百分之八十的亞洲人缺少穀胱甘肽硫轉移酶 T1-1(GSTT1-1)

Landi S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review. *Mutat Res.*, 2000; 463:247–83.

Landi S. 哺乳動物綱西塔GST(穀胱甘肽硫轉移酶)及對致癌物之不同影響程度：文獻探討。 *Mutat Res. 期刊*, 2000; 463:247–83.

摘要

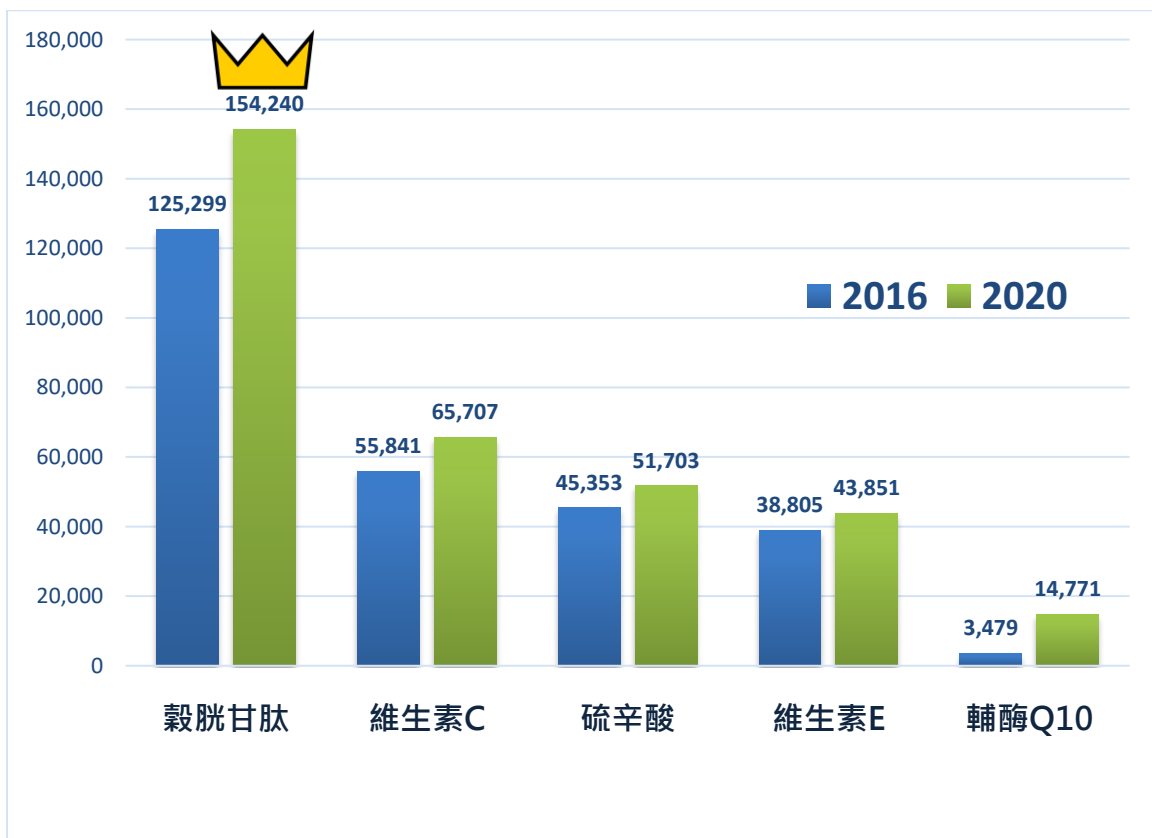
穀胱甘肽硫轉移酶(GSTs)是細胞排毒系統很重要的一部分，且可進化來保護細胞對抗反應性氧代謝物。我們認為西塔(theta或 θ)是哺乳動物、魚類、昆蟲、植物、單細胞藻類、細菌等之GSTs及類西塔GSTs間的原型，早在真菌、動物趨異演化以及進一步複製成各式各樣其他類別的GSTs(α 、 μ 、 ϕ 等)之前，原種西塔基因便已進行了早期複製。我們比較哺乳動物之各類同源氨基酸後，可以發現原種GST西塔複製在哺乳動物物種形成之前便已發生，並衍生出亞種GSTT1與GSTT2。原種GST西塔對幾種鹵化碳氫化合物如二氯甲烷具有去鹵酶作用，事實上，有些好氧及厭氧甲基營養菌可以利用這些分子來做為唯一的碳來源與能量來源。哺乳動物GST西塔無法維持細菌生長，但仍可維持去鹵酶作用。因此雖然哺乳動物GST西塔對親電體(如環氧化物)來說是一種清除劑，它也可以做為鹵化碳氫化合物的代謝活化物，因為鹵化碳氫化合物會產生各種對DNA及細胞產生潛在危害的中間體。例如，接觸到二氯甲烷的小鼠透由GSTT1-1路徑發生癌症的機率與二氯甲烷的劑量成正相關。由於**GSTT1-1在人體內具有多種型態，約有20%白種人及80%亞洲人缺乏此種酶**，目前已有大量研究針對不同人種與癌症發生率之間的關連進行探討，盼能找出GSTT1-1在不同人種身上對內源性或外生性致癌物的影響為何。缺乏此種酶時，罹患膀胱癌、腸胃道癌及煙草相關腫瘤(肺或口腔)的風險會略微提高。男性擁有無效型GSTT1，罹患腦部疾病的風險明顯提升，罹患非陽光照射引起之皮膚基底細胞癌的風險也明顯提升。此外，人類GSTT1-1基因型呈陽性者，在接觸鹵化溶劑後罹患腎臟及肝臟腫瘤的風險將會提高。有趣的是，肝與腎是人體GST西塔數量最多的兩個器官，因此研究懷疑GSTT1-1基因型可能對接觸不同來源物質時降低或增加罹癌風險有關；大部分針對丁二烯代謝物的試管研究證實了GSTT1-1的保護作用，然而目前為止所做的實驗研究對證實風險是否會增加這方面仍然有限。

穀胱甘肽與其他抗氧化劑之比較研究



Pubmed.gov*網站所列之研究報告

2016年4月18日至2020年8月22日



* Pubmed.gov是美國政府設立之線上醫學圖書館。

過去幾個月當中，我在幾個 Max 行銷市場一直跟華人會員夥伴進行電話會議交流。在眾多電話對談中，接到許多關於 Max 產品的詢問內容，特別是 RiboCeine™。為了協助華人會員夥伴與其他有需要的人，我彙整了一些與 RiboCeine 相關且發表在科學期刊的研究摘要，並提供了 [PubMed.gov](http://pubmed.gov) 上的科學實證摘要以及結論。我誠摯地感謝史考特·永澤博士(Dr. Scott Nagasawa)的鼓勵、指導與協助。希望這本手冊可以幫助所有 Max 會員夥伴。當有新資料時，我會持續地為大家增加相關內容。

Jennifer Tsai

2016 年 4 月

2020 年更新

科學是永無止境的，研究的腳步也從未停歇。穀胱甘肽研究同樣也是不斷在進行的一項工作！專注於研究穀胱甘肽的健康領域對 Max 取得專利的獨家配方 RiboCeine™ 一直都很感興趣。從我們在 2016 年第一次提出獨立研究摘要報告之後，陸續已有十項獨立研究報告發表於科學期刊上，且這些研究目前均刊列在美國線上醫學圖書館 [PubMed.gov](http://pubmed.gov) 網站上。我希望大家可以盡情閱讀，以便了解穀胱甘肽對維持良好健康的重要性，以及先進的 RiboCeine 專利技術。我想再一次感謝史考特·永澤博士(Dr. Scott Nagasawa)的鼓勵及協助，讓大家可以看到這些資訊。

Jennifer Tsai

2020 年 8 月



MAX INTERNATIONAL
THE GLUTATHIONE COMPANY™



健康&幸福產品總攬

OUR FULL LINE OF
HEALTH & WELLNESS

SUPPORTING BREAKTHROUGH PRODUCTS
PRODUCT AVAILABILITY VARIES BY MARKET

支持突破性產品
產品項目依市場而異

max.com