



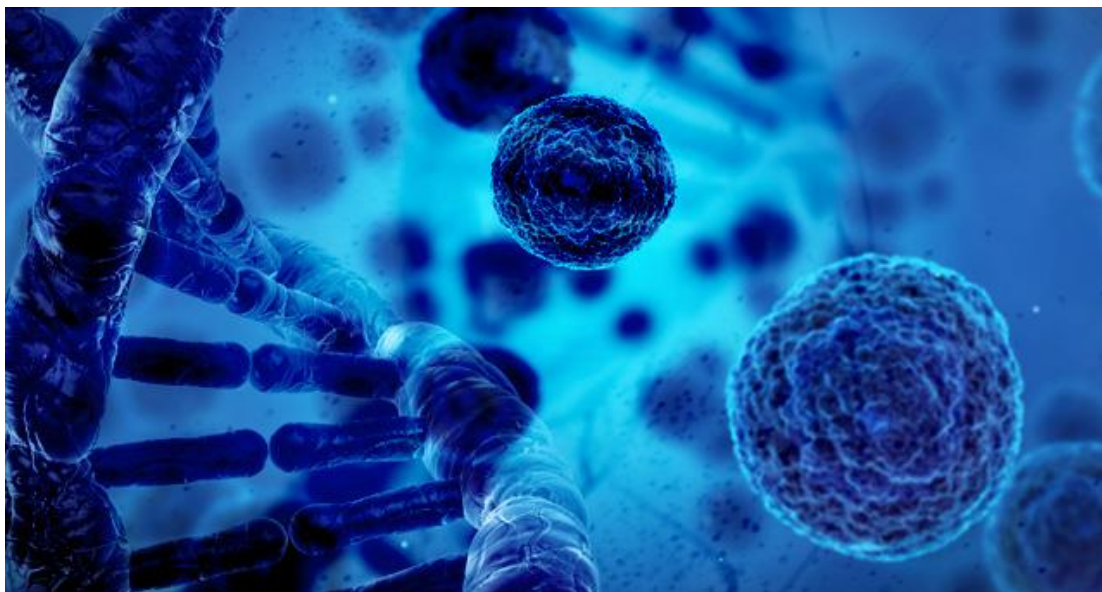
MAX INTERNATIONAL
THE GLUTATHIONE COMPANY™

独立研究

INDEPENDENT STUDIES

RiboCeine™ – 谷胱甘肽 – 抗氧化剂

2020 年 8 月更新



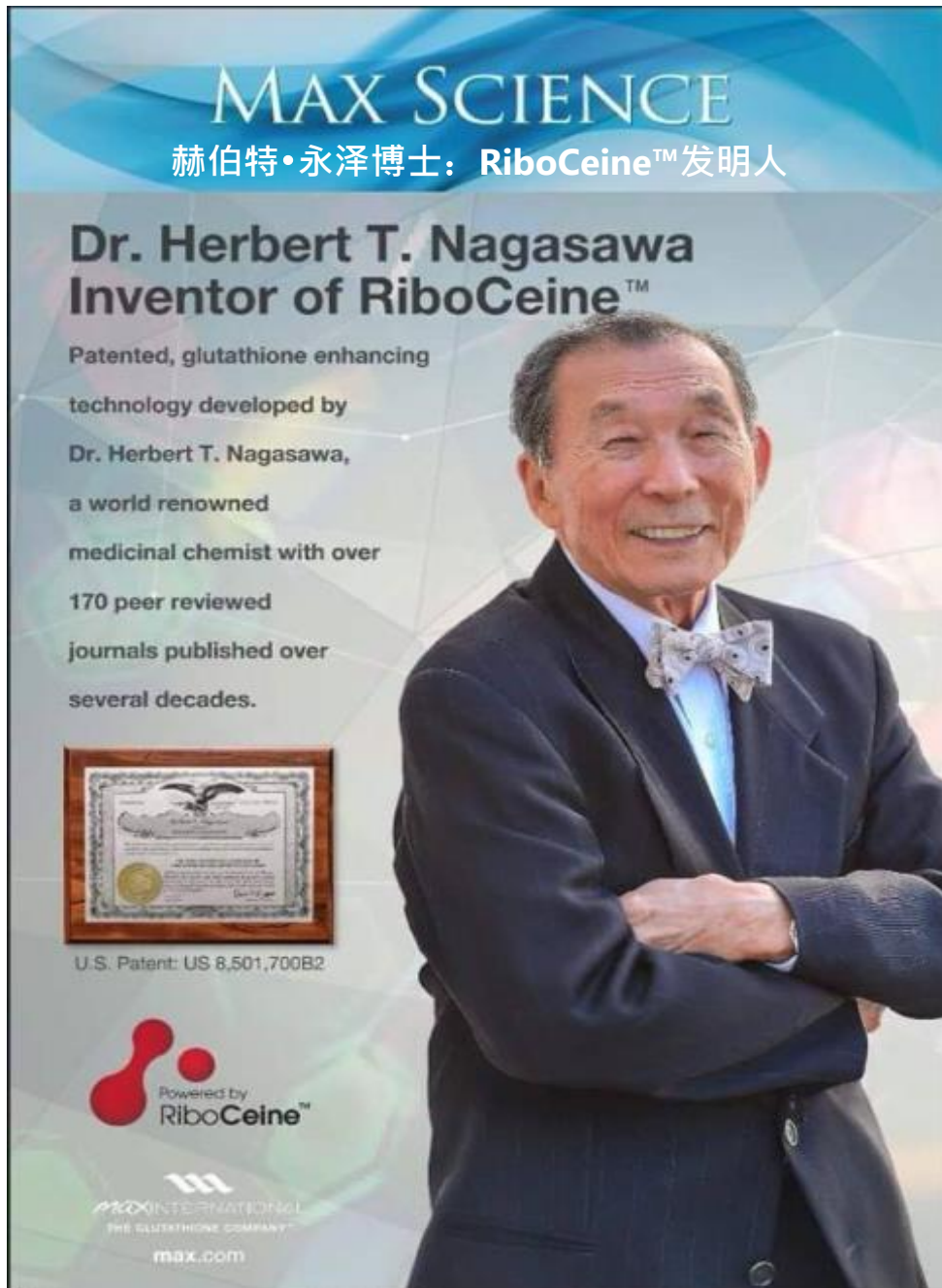
Jennifer Tsai 汇整

目录

MAX 科技	1
RIBOCEINE™	2
MAX RIBCYS 专利	3
RIBOCEINE™的独立研究	5
摘自原始刊物之 RIBOCEINE 重点研究摘要	12
1. RiboCeine 显示可以保护人体对抗氧化压力	13
2. 摄取 RiboCeine 后器官之谷胱甘肽浓度	16
3. 发炎肠道疾病与谷胱甘肽.....	18
4. 抗氧化剂疗法可预防老化造成的听力丧失.....	20
5. RiboCeine 与心血管健康	22
6. RiboCeine 与伤口愈合	24
7. RiboCeine 与男性生殖力	25
8. RiboCeine 与糖尿病	26
9. RiboCeine 与阿兹海默症	28
独立研究	30
1. RibCys—高 LET 辐射(NTRS).....	31
2. Ribose Cysteine 预防性治疗的效用.....	33
3. 谷胱甘肽(GSH)与疾病发展	35
4. 重金属与人体健康.....	37
5. 自由基、氧化压力、抗氧化剂、谷胱甘肽.....	39
6. 百分之八十的亚洲人缺少谷胱甘肽硫转移酶 T1-1(GSTT1-1)	42
谷胱甘肽与其他抗氧化剂之比较研究	43

MAX 科技


RiboCeine™是赫伯特·永泽博士所开发用以提升谷胱甘肽之专利技术。
永泽博士为世界知名药物化学家，几十年来共发表超过170篇经过同侪审查的研究报告。



MAX SCIENCE
赫伯特·永泽博士：RiboCeine™发明人


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.

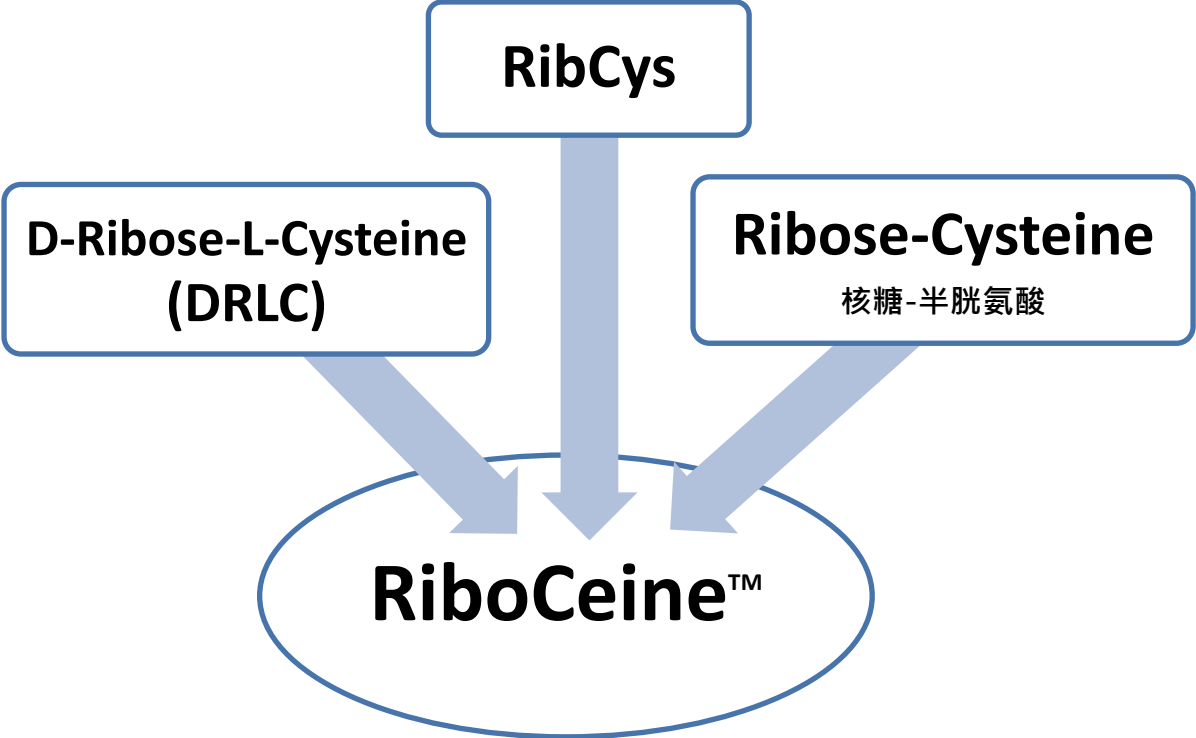


U.S. Patent: US 8,501,700B2

Powered by
RiboCeine™


MAX INTERNATIONAL
THE GLUTATHIONE COMPANY™
max.com

RIBOCEINE™



RiboCeine = RibCys = Ribose-Cysteine = DRLC

MAX RIBCYS 专利



US 20130317072A1

(19) **United States**
(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2013/0317072 A1**
Nagasawa (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) 美国 (71) 申请人: 美国犹他州盐湖城
Max International LLC
(12) 专利申请公告 (72) 发明人: 美国加州尔湾 Herbert T.
Nagasawa (永泽)
(10) 公告编号: US 2013/0317072 A1 (73) 受让人: 美国犹他州盐湖城
Max International LLC
(43) 公告日期: Nov. 28, 2013
(54) 提升细胞中谷胱甘肽运送及三磷酸腺苷(ATP)浓度之方法 (21) 申请编号: 13/958,530
(22) 申请日期: 2013年8月2日

相关美国申请资料 (Related U.S. Application Data)

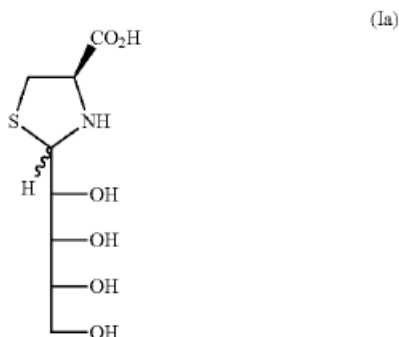
(63)2008年7月30日提出之申请编号为 No. 12/182,354 的延续申请案件，现行专利编号为 **No. 8,501,700**，此为 2004 年 11 月 17 日提出申请编号为 No. 10/990,933(现已终止)之延续案。

摘要 (ABSTRACT)

在此提供一种医疗方法治疗哺乳动物组织缺氧状况，本方法系利用一定剂量之 2(R,S)-D-ribo-(1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl)thiazolidine-4(R)-carboxylic acid(RibCys)或药理学上可接受之盐，来有效维持、恢复或增加上述组织中之三磷酸腺苷(ATP)及谷胱甘肽(Glutathione, GSH)之浓度。

发明总结 (SUMMARY OF THE INVENTION)

[0015] 此发明提供了一种方法可以处置受到组织缺氧状况威胁或困扰的哺乳动物，该方法包含给予有效剂量的配方化合物(1a)，如下所示：



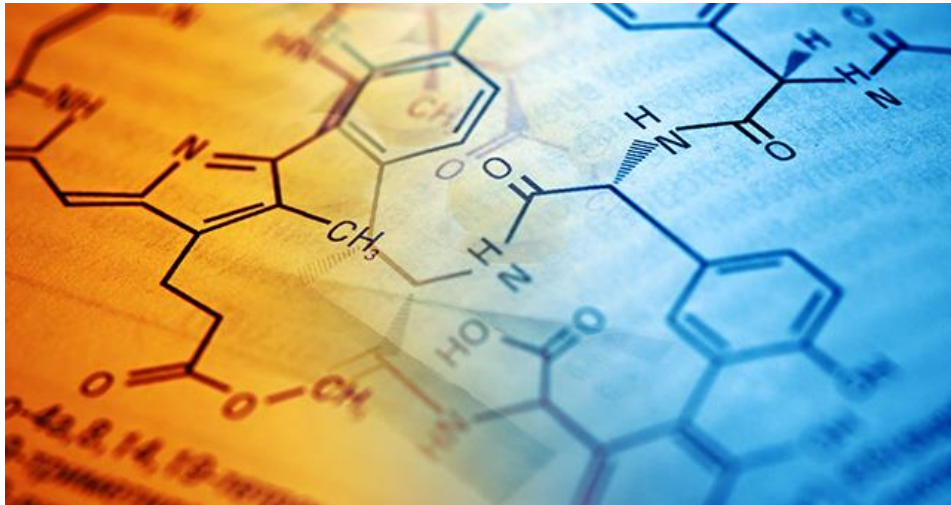
(RibCys)或一种药理学上可接受从其中所得到的盐类，能够有效降低上述哺乳动物组织缺氧状况。虽然谷胱甘肽浓度(含量)降低似乎与多种组织缺氧状况有关，但却尚未有报告显示 RibCys 或其盐类可以预防、降低或治疗此类状况。一般相信当 ATP 存量流失而抑制了 GSH 生物合成时，光是单纯地给予 GSH 前驱物例如半胱氨酸(cysteine)，对于改善各种缺氧状况是无法那么有效的。此外做为半胱氨酸的前驱药物，给予有效的 RibCys 剂量可以将核糖运送到 ATP 流失的组织中，而这些组织负责刺激 ATP 活体合成，并可刺激 NADPH(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸，被降低)合成。辅酶素提供电子到谷胱甘肽还原酶，然后将氧化的 GSH 透由 GSSG 变成自由 GSH，在此状况下，谷胱甘肽成为细胞中抗氧化酶的辅因子，肩负起保护作用。另一种方式是在化合物(1a)中提供额外的自由核糖，一般比较适合采用口服方式来补充，特别是为预防性目的，但某些状况则可能需采用透由肠胃以外的方式来补充，如注射或输注。



MAX INTERNATIONAL
THE GLUTATHIONE COMPANY™



RIBOCEINE™的独立研究





MAX INTERNATIONAL
THE GLUTATHIONE COMPANY™

RiboCeine™的独立研究

(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-半胱氨酸前驱药物做为抵抗乙酰氨基酚诱发之肝毒性的保护剂。2-(Polyhydroxyalkyl)- and 2-(Polyacetoxyalkyl) thiazolidine-4(R)-carboxylic Acids. *医药化学期刊*, **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. 在未影响治疗过程下使用 L-半胱氨酸前驱药来处理癌德星诱发之尿毒的效用。 *癌症化疗与药理学*, **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. 带 L1210 细胞之 CDF1 小鼠施予前驱药物 L-半胱氨酸—RibCys—提升各器官谷胱甘肽浓度之时程。 *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-半胱氨酸噻唑烷前驱药—之化学保护作用机转。 *医学化学研究期刊*, **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. 对乙酰氨基酚诱发之肝毒性使用核糖-半胱氨酸后的保护效用。 *药理学与毒物学期刊*, **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. 直肠乙状结肠高剂量辐射后使用 RibCys 之保护效果。 *结肠直肠期刊*, **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. 利用化学保护作用对抗癌德星诱发之尿毒：九种硫醇保护剂之比较。 *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. 辐射保护剂对预防小型及大型肠道辐射伤害之效用。 *结肠直肠期刊*, **1995**, 38(7), 716-722.
9. Roberts, J.C.; Koch, K.E.; Detrick, S.R.; Warters, 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.; Warters, R.L.; Lubec G. 使用半胱胺及半胱氨酸之噻唑烷前驱药做为辐射保护剂。 *辐射研究期刊*, **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. 抗氧化剂与白内障：(太空环境诱发之白内障与陆地上老化白内障之应用)。 *国际生化与分子生物学期刊*, **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. 潜伏性 L-半胱氨酸处理乙酰氨基酚诱发的肝脏毒性时之不同化学保护作用。 *毒理学期刊*, **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]生物分布 – 半胱氨酸与半胱氨酸前驱药: 对化学保护作用策略的可能影响。 *标志 Cpd.核医药物期刊*, **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. 使用核糖半胱氨酸处理对乙酰氨基酚诱发的肝脏与肾脏毒性。 *毒物病理学*, **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. 以噻唑烷前驱药做为治疗 V79 细胞中 γ 辐射诱发之毒性与突变的保护剂。 *医药化学期刊*, **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. 前驱药物 RibCys 可降低培养哺乳动物细胞中高线性能量转移(LET)辐射之致突变性。 *辐射研究期刊*, **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. 长寿自由基造成辐射性突变与持续性染色体不稳定所扮演的角色: 利用抗坏血酸与 RibCys 等非二甲基亚砷进行的中和作用。 *突变研究期刊*, **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. 核糖半胱氨酸预防性治疗对肝肾乙酰氨基酚代谢产物形成及谷胱甘肽减少之影响。 *基础与临床药理学和毒理学期刊*, **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 结肠炎模式中两种半胱氨酸前驱药物与谷胱甘肽输送媒介物之功效比较。 *转译研究*, **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-半胱氨酸抑制星状瘤细胞增生之潜在治疗优势。 *氨基酸期刊*, **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. 多种抗氧化物与 ABTS 自由基阳离子之反应速率比较。 *农业及食品化学期刊*, **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. 综合抗氧化剂治疗法预防 C57BL/6 小鼠因年龄导致之听力损失。 *耳鼻喉科—头颈外科*, **2010**, 143, 429-434.
22. 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 可提升含人类脂蛋白小鼠身上之谷胱甘肽抗氧化剂浓度并降低低密度脂蛋白(LDL)。 *动脉粥样硬化期刊*, **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. 补充 D-核糖-L-半胱氨酸可促进啮齿动物模式之伤口愈合。 *美国外科期刊*, **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-半胱氨酸对铝金属诱发睾丸损害之 SD 公大鼠的影响。 *JBRA 辅助生殖期刊*, **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-半胱氨酸维持接触 X 光小鼠模式之睾丸健康。 *核子医学*, **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. 谷胱甘肽膳食补充品对特定大鼠肝脏细胞色素 P450 酵素活性之体外抗氧化潜能与影响。 *实证辅助另类医学期刊*, **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. 疗效剂量与高于疗效剂量之 Cellgevity®对 Wistar 大鼠生殖功能与生化指针之毒性评估。 *BMC 药理学与毒理学杂志*, **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. 抗氧化剂治疗改善体外与体内 SMC1A 基因突变狄兰吉氏症候群之表现特征。人类分子遗传学, **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-半胱氨酸与胰岛素、口服降血糖药对怀孕大鼠之抗糖尿病作用比较。毒理学报告, **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-半胱氨酸可透过抑制小鼠氧化压力、促发炎症细胞激素(促炎性细胞因子)释放及核转录因子活化 B 细胞表现来减缓脂多糖诱发的记忆缺损。Naunyn-Schmiedeberg 的药理学档案, **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-半胱氨酸对抗 apoE 基因剔除小鼠之动脉粥样硬化。《公共科学图书馆: 综合 (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. 东莨菪碱诱发失忆之小鼠使用 D-核糖-L-半胱氨酸提升记忆、降低氧化压力与乙酰胆碱酶活性。药物开发研究期刊, **2020**;1-9.



截自原始刊物之 **RIBOCEINE** 重点研究摘要

史考特·永泽 药学博士

Scott Nagasawa, Pharm.D.

Max 公司研发部门—2016 年 4 月 7 日

2020 年 4 月 30 日更新



1. RiboCeine 显示可以保护人体对抗氧化压力

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-半胱氨酸前驱药物做为抵抗乙酰氨基酚诱发之肝毒性的保护剂。2-(Polyhydroxyalkyl)- and 2-(Polyacetoxyalkyl) thiazolidine-4(R)-carboxylic Acids。医药化学期刊, 1987, 30:1891-1896.

研究背景

氧化压力(oxidative stress,氧化应激)是一种代谢问题,表示产生过多的自由基。慢性氧化压力与许多疾病、失调症状有关,包括心血管疾病、神经退行性失调、白内障、炎症等。虽然没有证据显示氧化压力是造成这些疾病的原因,但有明显证据显示人体的氧化压力(低谷胱甘肽浓度)普遍存在于许多疾病与失调状态当中。

基础科学研究人员想要确认是否某些特定化合物对减少氧化压力是有效的,这需要动物模式来进行实验。为了在动物身上模拟慢性氧化压力,研究人员采用了急性氧化压力模式以便在短时间内进行相关实验,如此可以节省时间与成本。一般广为接受的急性氧化压力动物模式为乙酰氨基酚过量模式,在此状况下当施予有毒剂量时,肝脏内的谷胱甘肽(Glutathione, GSH)会严重流失。

乙酰氨基酚(Acetaminophen)是一种广为使用的止痛剂,在医师建议之剂量下服用并无毒性,且可以透过肝脏将其代谢为无毒产物,然后从尿液排出。不过在高剂量或会产生中毒情况的剂量下,正常代谢路径会被抑制,讽刺的是肝脏会透由一个不同的路径将乙酰氨基酚代谢掉,而这个路径却会产生具有相当活性的有毒代谢物,进而诱发急性氧化压力。此有毒代谢物会与肝脏细胞产生相互作用,导致动物的肝坏死,最终造成死亡。

为了克服造成肝脏谷胱甘肽严重流失而由乙酰氨基酚诱发的急性氧化压力，研究人员施予测试化合物，这些化合物被认为可以促进不同程度的谷胱甘肽生成。这些化合物的效用系根据对肝脏的保护程度以及预防动物死亡的能力而定。那些可以为肝脏提供最佳保护且拥有最高动物存活率的化合物，便可视为较佳化合物。保护程度与化合物改善肝脏谷胱甘肽的能力有直接关连。

摘要： 在本研究中，除了 N-乙酰半胱氨酸(N-Acetyl Cysteine, NAC)这种非硫氢基保护的化合物之外，总共有 8 种具硫氢基保护作用的 L-半胱氨酸化合物，研究人员进行活体小鼠模式实验，以便确认这些化合物对高剂量乙酰氨基酚诱发之肝脏毒性的保护程度。RiboCeine 是上述接受测试且具有硫氢基保护作用的化合物之一。为了保护 L-半胱氨酸之硫氢基(SH)，作者利用天然生成的外生性物质来进行测试，以便避免该物质本身遭受任何毒性影响。

第一部分： 实验条件包括施予达致死剂量的乙酰氨基酚，在该剂量下预期会有 90% 的小鼠无法存活，并加入测试化合物。评估毒性的方式系以 48 小时整体存活率为基准，以及肝脏细胞受损的组织状况(细胞病理)，上述评估是由独立第三方进行，此第三方并不知道实验条件，亦不知道样本身分。RiboCeine 是受测化合物中唯一在 48 小时阶段没有任何动物死亡的。其他受测化合物所展现的动物存活率则介于 30% 到 94%。未以化合物介入的动物则仅有 17% 存活率。RiboCeine 呈现的是最佳组织状态，动物呈现组织坏死状态的评级仅有 +2 或以下(范围为 4+ 到 0)。其他所有受测化合物的组织评级则均为 4+。

第二部分： 在试管研究当中，系利用培养之肝细胞进行实验，RiboCeine 剂量仅需 NAC 的 40%，在提升肝脏细胞谷胱甘肽浓度(含量)方面，即可比 NAC 高出 130%。由于谷胱甘肽合成抑制剂 BSO 会抑制谷胱甘肽浓度之提升，因此 RiboCeine 之 L-半胱氨酸(L-cysteine)必须为新形成的谷胱甘肽所利用。

结论： 活体与试管实验综合数据显示 RiboCeine 已达生体可用率，效用比其他受测试的化合物要佳，且应可做为运送半胱氨酸(cysteine)至肝脏的有效系统。

RiboCeine 经过实验发现其提升肝脏谷胱甘肽含量的效果是 **NAC(N-乙酰半胱氨酸)的 300%**。

表 1. 在以 L-半胱氨酸前驱药物培养大鼠肝细胞后之 GSH 浓度上升

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，即便用了 2½ 倍的 NAC 量来培养这些肝细胞，谷胱甘肽的含量(浓度)还是比利用 RiboCeine (RibCys) 培养的细胞中所含的谷胱甘肽要低 30%。因此，在肝细胞模式中，RiboCeine 比 NAC 在提升肝脏细胞谷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. 摄取 RiboCeine 后器官之谷胱甘肽浓度

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. 带 L1210 细胞之 CDF1 小鼠施予前驱药物 L-半胱氨酸-RibCys-提升各器官谷胱甘肽浓度之时程。 *Toxicology Letters 期刊*, 1991, 59, 245-251.

研究背景

科学界普遍认为细胞内之谷胱甘肽(Glutathione, GSH)浓度(含量)是可以恒定控制的,且谷胱甘肽浓度巨幅提升是不可能的,因为生物合成是由反馈抑制作用所严格控制¹。因此,谷胱甘肽浓度在生物合成机制关闭以前仅能到达某个特定程度,不论细胞内氨基酸(amino acid, 胺基酸)前驱物的含量为何¹。不过当毒物出现且需要谷胱甘肽来进行排毒的时候,肝脏中的谷胱甘肽浓度会持续下降,在某些状况下(乙酰氨基酚过量)会明显流失。这些与谷胱甘肽浓度提升的研究,其价值并不在于"谷胱甘肽所达到的绝对增加数量",而是在于此化合物在氧化压力(oxidative stress,氧化应激)状况下维持谷胱甘肽浓度的能力。

许多器官中的谷胱甘肽浓度会因禁食而降低,因此从禁食动物身上可以测试化合物提升、维持器官谷胱甘肽浓度的能力。

摘要: 本研究中, RibCys (RiboCeine)系在禁食小鼠身上进行评估,以了解其在给予 RiboCeine 后之不同时间点改善各种器官谷胱甘肽浓度的能力。在禁食后的 8 到 10 小时,谷胱甘肽浓度于肝脏大约减少 43%,膀胱减少 41%,肾脏减少 31%,心脏减少 25%,肌肉减少 60%。其他器官如脾脏、胰脏、肺脏,则并未在两种营养状态下观察到谷胱甘肽浓度上有明显差异。

结果: 在第 16 小时之时间点, 肝脏谷胱甘肽浓度上升情况是未施予 RibCys 之对照组的 1.5 倍, 肾脏之谷胱甘肽浓度也在第 16 小时达到最高点, 并为对照组的 1.6 倍。肌肉中之谷胱甘肽浓度则是对照组动物的 2.5 倍, 膀胱则为 2.1 倍, 心脏 1.8 倍。

结论: 作者所下结论为「RibCys 可以维持且在某些器官可以持续提升谷胱甘肽浓度, 虽然实验条件为动物处于持续禁食状态。」目前研究结果证实了下列假设: RibCys 可以做为 L-半胱氨酸(L-cysteine)—重要谷胱甘肽前驱物—的库存, 并在谷胱甘肽合成进行中持续提供氨基酸。

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

¹ Meister A, J., 谷胱甘肽新陈代谢与其选择性修饰。 *生物化学期刊*。 1988, 273, 17205-17208.

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

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

3. 发炎肠道疾病与谷胱甘肽

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. 结肠炎模式中两种半胱氨酸前驱药物及谷胱甘肽运送剂之效能比较。 *转化型研究期刊*, 2007:150(2), 122-129.

研究背景

谷胱甘肽(Glutathione, GSH)是细胞对抗氧化压力(oxidative stress,氧化应激)最重要的内源性抗氧化剂,且对肠道健康非常重要,氧化剂相关之损伤在发炎性肠道疾病(IBD)的病理生理学来说扮演了很重要的角色。研究证实活性氧化物(ROS)在发炎性肠道疾病当中会伤害组织。这些活性氧化物包括羟基自由基、超氧化物自由基、过氧化氢与一氧化氮。活性氧化物因为具高度反应作用,因此极度不稳定,且可能会导致脂质过氧化作用及 DNA、蛋白质的氧化作用。

摘要: 葡聚糖硫酸钠(DSS)诱发之结肠炎是一般接受度很高的模式,此模式可以造成肠道之结肠炎,本研究比较了三种谷胱甘肽促进剂的保护作用,其中也包括 RiboCeine。在 小鼠结肠炎研究模式当中,这些化合物加入了每天所摄取的食物中,并给予实验动物正常饮水,但三天后,饮水中加入 DSS。所有动物一直摄取指定饮食直到第 10 天将他们处以安乐死。施予 DSS 之小鼠患有严重的结肠炎且体重下降。

结果: 当食物加入 RiboCeine ($P < 0.001$)可以大幅改善结肠病变。患有结肠炎小鼠(DSS)的结肠长度会因黏膜炎、水肿及增生(对照组 109 ± 2.8 mm vs DSS 组 66 ± 2.8 mm, $P < 0.001$)而大幅缩短。相反地,当给予 RiboCeine (84 ± 4.2 mm, $P < 0.001$)治疗结肠炎时,结肠长度缩短的情形明显缓和下来,这种情形与小鼠结肠组织发炎状况有改善是相符的。接受 RiboCeine/饮食的小鼠体重也增加,与正常对照组小鼠相比没有明显差

别(对照组 29 ± 0.9 ; DSS 组 26 ± 1.0 公克), RiboCeine 组为 29 ± 0.9 公克。谷胱甘肽是肠道抗氧化剂的主要来源, 结肠炎动物体内肝脏谷胱甘肽浓度降低(DSS 组 $4.81 \pm$ micromole/gram; 对照组 $6.53 \pm$ micromole/gram), 但给予 RiboCeine 之结肠炎小鼠, 其谷胱甘肽的浓度可以恢复正常($P>0.05$)。

结论: RiboCeine 可以降低小鼠 DSS 模式中的疾病发展, 因为它可恢复结肠中之谷胱甘肽浓度(含量), 因此可以做为有效预防或减缓人类发炎性肠道疾病之膳食营养补充品。

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

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

4. 抗氧化剂疗法可预防老化造成的听力丧失

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. 综合抗氧化剂治疗可预防 C57BL/6 小鼠因老化造成的听力丧失。 *耳鼻喉科-头颈外科期刊*, 2010:143,429-434.

研究背景

老化造成的听损(ARHL 或称为老年性耳聋)系指随年龄增长听力逐渐丧失。此种听损一般描述为下坡型高频听力丧失,但可能与老化造成之各种系统功能失调有关。

老化相关听损是影响老年组群最常见的情况之一,65 岁以上之长者约有 35% 具有某种程度的老化听损。预测到了 2025 年,约有 2450 万美国人会受到影响。老化听损会使人沟通能力变差,因此明显影响人们的自主性。病人通常会有沮丧及社交退缩(不合群)的状况,因此老化听损是重要的公共卫生议题。

自由基破坏造成的氧化损伤可能是生物性细胞老化之老化病理的最根本原因,氧化损伤是老年性耳聋发病的重要内在因素。上升的自由基浓度[(ROS)及活性氮化物(RNS)]被认为是老化听损者内耳氧化压力及损伤的介质。

摘要: 本研究透过一群逐渐随年龄丧失听力的小鼠进行实验,此实验是一般广泛接受的 ARHL 研究模式,我们施予小鼠含有 RiboCeine 的综合抗氧化剂鸡尾酒,其中 RiboCeine 是谷胱甘肽生物合成所需的半胱氨酸前驱物。提供综合性抗氧化剂治疗的基本原理便是设法在多处氧化途径中降低或预防氧化压力(oxidative stress,氧化应激)。

结果: 数据显示给予综合抗氧化剂的动物模式,与对照组相比,不论给予频率为何,其 ARHL 的表现均明显减缓。

结论: 综合抗氧化剂之施予,其中包括 RiboCeine,都能减缓 AHRL 之表现,显示这样的综合抗氧化剂对于预防或延缓 ARHL 这项重大的公共卫生问题,均有其效用。

<http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150%2814%2901556-1/abstract>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25463112/>

5. RiboCeine 与心血管健康

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 可提升含人类脂蛋白小鼠身上之谷胱甘肽抗氧化剂浓度并降低低密度脂蛋白(LDL)。 *动脉粥样硬化期刊*, 2014, 237, 725-733.

概述: 谷胱甘肽(Glutathione, GSH)是谷胱甘肽过氧化物酶的辅因子, 是一种酶, 可以催化脂质过氧化物的排毒作用。谷胱甘肽过氧化物酶活动不足及氧化脂类上升均与心血管疾病有关。¹

方法: 人类脂蛋白(a)转基因小鼠每日施予4mg的ribose-cysteine(体重每公斤施予0.16g/kg)达连续八星期。接着从摄取ribose-cysteine小鼠与未摄取对照组小鼠(每组n=9)身上撷取肝脏与血液样本, 并测量谷胱甘肽浓度(含量)、谷胱甘肽过氧化物酶活动、硫代巴比土酸反应物质(TBARS)、8-异类前列腺素及血浆脂质浓度。

结果: Ribose-cysteine(核糖-半胱氨酸)可以提升肝脏与血浆中的谷胱甘肽浓度($P < 0.05$)。谷胱甘肽过氧化物酶在肝脏(1.7 倍, $P < 0.01$)及红血球(3.5 倍, $P < 0.05$)中的活动均有提升。肝脏、血浆、主动脉中之 TBARS 浓度均因施予 ribose-cysteine(分别为 $P < 0.01$, $P < 0.0005$ 及 $P < 0.01$)而降低, 且肝脏及主动脉中的 8-异类前列腺素浓度(分别为 $P < 0.0005$, $P < 0.01$)也降低。施予 ribose-cysteine 的小鼠不论是低密度脂蛋白、人类脂蛋白(a)及载脂蛋白 B 的浓度也都大幅降低(分别为 $P < 0.05$, $P < 0.01$ 及 $P < 0.05$)。上述作用与低密度脂蛋白受体(LDLR)上调有关。

结论: 由于 ribose-cysteine 可以降低低密度脂蛋白、人类脂蛋白(a)及氧化脂类浓度, 因此或许是增加对抗动脉粥样硬化保护力的理想介入物质。

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. 罹患冠状动脉疾病病人之谷胱甘肽过氧化物酶 1 之活动与心血管病况。新英格兰医学期刊, 2003;349:1605-1613.

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

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

6. RiboCeine 与伤口愈合

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. 补充 D-Ribose-L-Cysteine 在啮齿动物模式中可加速伤口愈合。 *美国外科期刊*, 2015;210:153-158.

概述：伤口愈合及慢性伤口均是不可轻忽的公共卫生议题。当伤口愈合时，抗氧化剂之细胞储存量会流失，D-ribose-L-cysteine(D-核糖-L-半胱氨酸)是抗氧化剂谷胱甘肽(Glutathione, GSH)的前驱物，此研究系探讨口服补充D-ribose-L-cysteine对大鼠伤口愈合的影响。

方法：采用伤口大小经过测量的啮齿动物模式，A组大鼠在有伤口前给予D-ribose-L-cysteine一星期，并在产生伤口后的3、7、14天也给予D-ribose-L-cysteine。B组大鼠则仅有在产生伤口后给予D-ribose-L-cysteine。对照组动物则不施予任何补充物。透过照片进行比较，以便研究伤口的水肿状况及发炎状况。研究人员使用雷射真空装置来测定伤口愈合张力强度。

结果：在愈合期间，与对照组相比，A组与B组动物均呈现较低程度的水肿及发炎现象，A组动物在手术后第三天的伤口是最脆弱的，但在14天后则是最强的。B组动物与对照动物在第7天时呈现类似的伤口愈合张力强度，但在14天后B组动物伤口张力则较强。

结论：补充D-ribose-L-cysteine(D-核糖-L-半胱氨酸)似乎可以在受伤初期减少伤口发炎现象，在第14天之前可以增加伤口强度。此结果表示细胞内谷胱甘肽浓度(含量)增加时可以改善、提升伤口愈合能力。

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

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

7. RiboCeine 与男性生殖力

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-半胱氨酸对铝金属诱发睪丸损害之 SD 公大鼠的影响。 *JBRA 辅助生殖期刊*, 2017:21(2):94-100.

概述: 本研究探讨核糖-半胱氨酸对遭受铝金属诱发睪丸损害之公大鼠的影响, 过去许多已发表的研究系针对铝金属对人类及动物的毒性效应进行调查, 经证实过度接触铝金属, 会对睪丸组织产生影响, 进而导致精子生成问题(低精虫数、精液型态异常), 研究显示氧化压力是造成男性睪丸生殖力损害的一项原因。

方法: 将总数 35 只 SD 公大鼠分为四组(A-D)。

A 组(共有 5 只)设定为对照组, 接受生理食盐水; B、C、D 组(每组 10 只大鼠)根据大鼠体重分别持续施予剂量 75 mg/kg、150 mg/kg、300 mg/kg 氧化铝 39 天。到了第 40 天, 施予氧化铝的组别再进一步分成小组(B1、C1、D1), 每组各有 5 只大鼠, 然后施予 RiboCeine 共 20 天。B、C、D 组继续施予正常剂量的氧化铝达三星期(累计 59 天)。

结果: 所有施予 RiboCeine 的 B1、C1、D1 小组, 在生殖力方面均有提升, 且各项生殖参数(精虫数、精子活动力、精液型态、睪固酮)亦有改善。上述所得改善结果可能是 RiboCeine 优秀的抗氧化特性所促成。

结论: 施予 RiboCeine 可以明显降低 SD 公大鼠体内铝金属造成之睪丸毒性。

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

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

8. RiboCeine 与糖尿病

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-半胱氨酸与胰岛素、口服降血糖药对怀孕大鼠之抗糖尿病作用比较。 *毒理学报告*, 2018(5):832-838.

概述: 糖尿病是美国第七大死因, 同时也是引发心脏病与中风的一项主要因素, 超过 18% 的孕妇会发生妊娠糖尿病。控制妊娠糖尿病一般的做法便是选择胰岛素来治疗, 不过这样的治疗方法需要每天进行注射, 因此也会使用口服降血糖药 (OHAs), 但是我们尚未全面了解这些药物对孕妇安全影响程度为何。链脲佐菌素 (streptozotocin) 会对生成胰岛素的胰岛 β 细胞造成毒性, 在 24 小时内便可引发糖尿病。氧化压力经推断对于糖尿病并发症有着举足轻重的影响, 此项研究目的在于比较四种 OHAs 口服降血糖药、D-核糖-L-半胱氨酸及胰岛素在对抗链脲佐菌素引发糖尿病之孕鼠的作用。

方法: 本研究针对 40 之孕鼠进行观察, 并将其分成 8 组, 每组 5 只孕鼠。A 组为无糖尿病对照组, B 组为患糖尿病对照组, C 组接受胰岛素治疗, D 组施予 D-核糖-L-半胱氨酸, E 组施予高糖优适锭(口服降血糖药 Vildagliptin), F 组施予固利康锭 (口服降血糖药 Glibenclamide), G 组施予泌乐宽 (口服降血糖药 Metformin), H 组则施予泌得赞锭(口服降血糖药 Glipizide)。B-H 组均给予链脲佐菌素, 并于 24 小时内产生糖尿病。

结果: 与患糖尿病对照组(p 值 < 0.0001)相比, 所有进行治疗组别之孕鼠血糖均明显降低, 与各种口服降血糖药(p 值 < 0.0001)相比, 胰岛素与 D-核糖-L-半胱氨酸之降血糖作用最为明显。若与患糖尿病对照组进行比较, 施予胰岛素、D-核糖-L-半

胱氨酸、口服降血压药 OHAs(F 组除外)的孕鼠，其氧化压力指标丙二醛 (Malondialdehyde, 多不饱和脂的氧化副产物)均明显降低。

结论：对于链脲佐菌素造成糖尿病的孕鼠来说，D-核糖-L-半胱氨酸在降低血糖值的作用与胰岛素类似，口服降血压药 OHAs 的降血糖作用则较小。经观察，氧化压力指标丙二醛 Malondialdehyde 之值降低，显示 D-核糖-L-半胱氨酸可以减少本研究孕鼠的脂质过氧化作用。本研究亦显示 D-核糖-L-半胱氨酸具备有效口服降血糖药的优点，因此可以做为孕期控制糖尿病的辅助物质。此外，应进一步研究 D-核糖-L-半胱氨酸应用于人类的效用及安全性。

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

9. RiboCeine 与阿兹海默症

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-半胱氨酸可透过抑制小鼠氧化压力、促发炎细胞激素(促炎性细胞因子)释放及核转录因子活化 B 细胞表现来减缓脂多醣诱发的记忆缺损。 *Naunyn-Schmiedeberg 的药理学档案*, 2020 年 1 月 7 日。

概述：氧化压力造成的细胞损伤从阿兹海默症(AD)的病理生理学来看，扮演了非常重要的角色。阿兹海默症是一种渐进式神经退化障碍，特征为认知能力逐渐退化，并伴随其他行为表现模式。阿兹海默症患者的脂质过氧化增加、体内抗氧化剂降低的情况，说明了氧化压力对疾病病理所造成的影响。自由基引起的脂质过氧化组织破坏会促发神经发炎恶性循环，导致负责学习记忆的神经元路径逐渐退化。谷胱甘肽(GSH)是哺乳动物组织内最重要的细胞内抗氧化防御分子，特别是在大脑。本研究旨在评估 D-核糖-L-半胱氨酸(DRLC)对小鼠因脂多醣(LPS)诱发的记忆缺损及生化与组织型态变化所产生之影响。全身性施予 LPS 会造成许多行为错乱，包括因诱发氧化压力及神经发炎而导致的记忆衰退。脂多醣诱发的记忆力缺损密切地反应出我们在阿兹海默症病患所可看到的病理变化，因此本研究中的动物模式可以用来侦测提升认知活动的化合物效能。

方法：本研究总共包含了 60 只公小鼠，分成六个研究群组，每组 10 只。第 1 组设定为对照组，施予安慰剂；第 2 组为阴性对照，为患有阿兹海默症；第 3 组施予 25mg/Kg 之 DRLC；第 4 组施予 50mg/Kg 之 DRLC；第 5 组施予 100mg/Kg 之 DRLC；第 6 组则施予 1mg/Kg 之盐酸多奈呱齐* (DPZ)，第 2-6 组则施予 LPS 以诱发记忆力缺损(AD)。

* 美国食品药品监督管理局核可治疗失智症之药物，亦称为 Aricept®。

结果： DRLC 能转变 LPS 诱发的记忆力缺损问题，改善社会认知记忆与互动缺损问题。DRLC 提升了脑部 GSH、过氧化氢酶，降低丙二醛(氧化压力指标)，降低发炎指标、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及白细胞介素 6(IL-6)。核转录因子活化 B 细胞(NF-kB)表现亦同时降低。有关于 NF-kB 对神经退化障碍疾病的作用，像是阿兹海默症，在文献中有详实的研究。

结论： 本研究结果显示 DRLC 对 LPS 诱发记忆力缺损之小鼠，可产生记忆力改善效果，其改善作用系透过抑制氧化压力、促发炎细胞激素(促炎性细胞因子) 释放及核转录因子活化 B 细胞表现达成。

PPD 1/2020 sgn



独立研究



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

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

1. RibCys—高 LET 辐射(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. 前驱药物 RibCys 可降低培养哺乳动物细胞中高线性能量转移(LET)辐射之致突变性。 *辐射研究期刊*, 2003, 160, 579-583.

美国太空总署技术报告服务器(数据库)



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

我们已着手进行研究如何利用特定药物如 Fe-56 及 C-12 降低高 LET 辐射之致突变性影响。在此篇报告中高 LET (143 keV/micrometer)Fe-56 离子或 C-12 离子(LET = 100 keV/micrometer)的致突变性系根据人类/仓鼠融合 AL 细胞之 CD59 基因座来定量。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)浓缩而成，其目的在于让硫氢基之 L-半胱氨酸透过非酶促开环作用及水解作用在细胞内释放，以增加谷胱甘肽(Glutathione, GSH)含量。RibCys(4 或 10mM)在辐射照射过程中以及照射后几小时产生，可以大幅降低因辐射导致的 CD59(-)突变体产生数量。RibCys 不会影响经辐射照射过之细胞的克隆(clonogenic)存活率，其本身亦无致突变性。这些结果及在小鼠与猪只实验中发现副作用非常小，都说明了 RibCys 的有效作用，或甚至从预防性角度来使用时，可以降低宇航员或其他暴露在高 LET 辐射者产生突变的机会。RibCys 是一个引人注目的药物，可以降低人们暴露于高 LET 辐射致癌的危险。

发表日期：2000 年 1 月 1 日

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15910414/> (免费全文)

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

2. Ribose Cysteine 预防性治疗的效用

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-半胱氨酸预防性治疗对肝肾乙酰氨基酚代谢产物形成及谷胱甘肽减少之影响。 *基础与临床药理学和毒理学期刊*, 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)可保护因乙酰氨基酚(acetaminophen)所导致的肝肾中毒现象, 此种保护机制为何目前并不清楚, 但可能与透过提升谷胱甘肽(Glutathione, GSH)来抑制有毒亲电体之活性有关。因此本研究目的在探讨是否 GSH 生物合成是 Ribose Cysteine 保护作用不可或缺的一部分。我们将雄性 CD-1 小鼠注射乙酰氨基酚或乙酰氨基酚加 Ribose Cysteine。Ribose Cysteine 并用处置可以对抗因乙酰氨基酚引起的肝脏非蛋白质硫氢基流失以及肾脏 GSH 流失。此外, Ribose Cysteine 并用处置可以于乙酰氨基酚作用后 4 小时大幅提升肝脏内的 acetaminophen-cysteine (乙酰氨基酚-半胱氨酸)及肝脏 acetaminophen-mercapturate, 并提升肾脏中的 acetaminophen-GSH 代谢产物。为了确认 Ribose Cysteine 对肝肾免于受到乙酰氨基酚造成损伤的保护作用是否牵涉到 GSH 生物合成, 我们使用丁硫氨酸亚砷 (buthionine sulfoximine, BSO) 来选择性阻挡 gamma-glutamylcysteine synthetase (γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶, γ -GCS)。将小鼠先施以丁硫氨酸亚砷 (buthionine sulfoximine, BSO) 及乙酰氨基酚, 结果血浆山梨醇去氢酶(SDH)活动及尿素氮显示肝肾均发生损害。而之前以 Ribose Cysteine 并用处置时可以预先保护肝肾遭受乙酰氨基酚所造成的损害, 但在施以丁硫氨酸亚砷 (buthionine sulfoximine, BSO)的小鼠身上发现, 此并用处置并未减少乙酰氨基酚对肝肾造成的损害。总言之, Ribose Cysteine (核糖-半胱氨酸)是一种半胱氨酸前驱药物, 可以促进 GSH 生物合成, 并保护肝肾等器官免于产生乙酰氨基酚导致的毒性。

结果

- Ribose Cysteine 治疗法可以让乙酰氨基酚所导致肝脏非蛋白硫氢基与肾脏 GSH 浓度(含量)降低之现象反转。
- Ribose Cysteine 治疗法改变了肝肾中乙酰氨基酚代谢物的浓度。
- Ribose Cysteine 并未抑制试管实验中之乙酰氨基酚。
- 由于 BSO 预处理会抑制来自 RibCys 之谷胱甘肽的从头合成，因此 RibCys 对抗乙酰氨基酚的机制是透由新生的谷胱甘肽合成来进行。

**Acetaminophen = Tylenol*

乙酰氨基酚 = 泰诺

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756154/> (美国国家卫生研究院 NIH 开放存取)

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

3. 谷胱甘肽(GSH)与疾病发展

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. 谷胱甘肽失调与人类疾病之病源学及进展. *生物化学期刊*, 2009 年 3 月; 390(3):191-214.

摘要

谷胱甘肽(Glutathione, GSH)在许多细胞代谢过程中扮演重要角色,包括细胞分化、细胞增殖及细胞凋亡,因此在病源学及/或许多人类疾病发展当中,包括癌症、老化疾病、囊肿纤维化、心血管疾病、发炎、免疫、新陈代谢及神经组织退化疾病等,均牵涉到 GSH 动态平衡失调。由于 GSH 对细胞功能具有多效性影响,因此很难界定 GSH 在人类疾病发病及/或显现过程中所扮演的角色,虽然在这方面的研究已有很大进展。人体 GSH 浓度(含量)、转换率及/或氧化态会因酶、运送体、讯号分子或转录因子具有先天或后天的瑕疵而减少,这些因素都会影响到 GSH 的动态平衡,或者因反应化学物或代谢中间形成物而减少。GSH/谷胱甘肽二硫化物(GSSG 氧化型谷胱甘肽)之比率若呈现 GSH 不足或减少之情形,则主要说明了谷胱甘肽遇到大量的氧化压力(oxidative stress,氧化应激),而其所产生的伤害一般认为与疾病有关,例如癌症、帕金森氏症以及阿兹海默症。此外, GSH 浓度不平衡会影响人体免疫系统功能,并且在老化过程中产生影响。细胞内 GSH 浓度减少会降低细胞抗氧化能力,而提升 GSH 浓度一般来说可以增强抗氧化能力,并对抗氧化压力,上述情况可以从许多癌症细胞当中观察得到。某些肿瘤细胞当中若有较高的 GSH 值,通常代表有较高的 GSH 相关之酶与运送体。虽然这些变化机制及意涵尚未能予以明确定义,但高 GSH 浓度可以让癌细胞产生化学抗性,通常这是药物疗效受限的一个主要原因。本研究报告强调并整合了 GSH 动态平衡失调与多种人类疾病之间的进一步关连。

总结

根据目前研究报告指出,几乎所有重大人类疾病均与 GSH 浓度与/或氧化态发生变

化有关。虽然在许多案例当中这些变化可能会因为潜在疾病进展而产生，而在其他病例中则发现这些变化与疾病的发病及/化发展有密切关连。我们越来越清楚了解 GSH 与重要细胞讯号传递路径有关，而这些路径是由 S-glutathionylation(S-谷胱甘肽化)与/或硫氢键氧化还原状态来调节，且 GSH 之作用为神经递质或神经调质，这样的了解为 GSH 与疾病进展之可能关连提供了相当新的看法，并提出了更多问题，可以透过实验来证明。此外，由于了解到 GSH 与许多疾病状态有密切关连，也让研究者更高度关注利用调节 GSH 浓度来降低疾病风险及恶化程度的治疗方法。虽然这类治疗方法还有很多难关需跨越，却为许多人类疾病带来了重大希望。

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

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

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

4. 重金属与人体健康

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. **重金属与人体健康：抗氧化剂毒性与反防御系统之机转。** *Int J Mol Sci. 期刊*, 2015 Dec 10;16(12):29592-630.

摘要

重金属是常见的环境污染物，广泛散布于环境中，来源包括自然及人为。最近几十年，因为人类不断排放一般污水及未处理的工业废水，使得重金属污染剧幅增加。重金属无法分解，因此持续存在于环境中，由于重金属对人体健康及环境有潜在风险，因而也受到极大关注。虽然金属的毒性影响因接触的形式与路径而有所不同，当脂质、蛋白质、酶及 DNA 因产生自由基而遭受破坏时，细胞内的动态平衡便会受到干扰。接触到重金属后，上述物质会随着抗氧化剂(谷胱甘肽、 α -生育酚、抗坏血酸等)之产生来进行新陈代谢及后续分泌，而这些抗氧化剂能够透过抑制酶(过氧化氢酶、过氧化物酶、过氧化物)的活动来对抗自由基。因此，这篇报告主要在进一步说明诱发体内毒性的相关机转，以突显发展降低接触重金属策略的必要性，同时找出活体有机体内有哪些物质能对抗重金属造成的危害。

结论

造成人体多重并发症的物质，其物理化学特性迥异，金属亦不例外。金属在进入一个生态系统后，透过诱发人体氧化压力(oxidative stress,氧化应激)而产生各种生理、生化及行为失调现象，在对抗毒物过程中所造成的氧化及硝化压力，是破坏生物分子及扰乱讯号路径的重要角色，这种状况会导致多重人类疾病。虽然在生物系统中，细胞氧化还原环境提供了保护作用，但外生性刺激或内源性新陈代谢改变对人体所造成的干扰会增加细胞内 ROS/RNS 数量。削弱减缓 ROS/RNS 生成及清除之间的反应来改善因氧化压力造成的危害，需靠复杂的抗氧化物(酶类与非酶类)系统来维持。

从反应作用的角度来看，酶类抗氧化剂系统构成人体第一道防线，然后是降低硫氢键数量以及低分子量抗氧化物，最后才是各种饮食来源产物。防御系统可以抵抗因活性氧化物(ROS)及活性氮(RNS)生成引发氧化及硝化压力所造成的危害，所以防御系统对维持细胞动态平衡是很重要的。不过，细胞抗氧化剂流失的特征包括(a)ROS及RNS数量增加；(b)自由基清除剂(维生素E及C)与细胞抗氧化剂(主要为GSH)流失，以及(c)酶的活动受到抑制，如谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽转移酶、过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)等，这些都是大幅促进活性氧化物(ROS)新陈代谢及排毒的酶。由于对活体有机体具有明显影响，因此设法维护控制有毒金属离子的分布是很重要的，这是保护人体免于受到重金属伤害的有效方法。因此，若能对饮食中抗氧化剂的抑制及防御机制有更深入的了解，将有助于更进一步利用抗氧化剂来治疗由重金属诱发的氧化压力。为了填补相关知识之不足，我们有必要针对重金属造成毒性方面之分子机转进行研究，以便能够进一步做相关说明解释。此外，针对膳食抗氧化剂之益处、膳食抗氧化剂之食用剂量与治疗时间，来进行详细机转研究，将有助于发展综合性策略，以做为有效治疗方法的一部分，并为金属中毒案例创造更好的临床复原结果。

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

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

<http://europepmc.org/articles/PMC3249911> (免费阅读和使用)

5. 自由基、氧化压力、抗氧化剂、谷胱甘肽

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、抗氧化剂与功能性食品：对人体健康之影响。 *Pharmacogn Rev. 期刊*, 2010 Jul-Dec; 4(8): 118–126.

摘要

近年来自由基化学这个领域相当受到关注，自由基活性氧化物及活性氮化合物是由人体各种内源性系统所制造，或接触到不同物理化学状态或生理状态所造成。自由基与抗氧化剂之间的平衡是维持适当生理功能不可或缺的一部分。若自由基过多让身体失去调节能力，氧化压力则随之而来。自由基会使脂质、蛋白质及 DNA 恶化，并引发许多人类疾病。因此透过外在来源补充抗氧化剂可以帮助抵抗氧化压力问题。合成抗氧化剂例如二丁基羟基甲苯与丁基羟基茴香醚最近已证实对人体健康有害。因此，最近几年开始大量研究有效无毒且具抗氧化作用的天然合成物。本篇文献针对氧化压力造成细胞损害以及膳食抗氧化剂做为功能性食物对管控人类疾病所扮演的角色，提供了概述。

.....

一些由体内来源产生的自由基包括： [8]

- 线粒体(Mitochondria, 又译为「粒线体」)
- 黄嘌呤氧化酶
- 过氧化物酶体
- 发炎
- 吞噬作用
- 花生四烯酸途径
- 运动
- 缺血/再灌注损伤

由外在来源所产生的一些自由基包括：

- 抽烟
- 环境污染
- 辐射
- 某些药物、杀虫剂
- 工业溶剂
- 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. 健康与疾病之抗氧化剂与自由基：神经退行性疾病之活性氧化物、氧化损伤、神经元细胞死亡与治疗概论。Arizona: Prominent Press; 2001.

.....

氧化压力概念

氧化压力(oxidative stress,氧化应激)系指自由基生成与抗氧化剂防御能力间的重要平衡受到负面干扰,因而造成氧化损伤。[\[14\]](#)氧化压力起因于自由基生成与抗氧化剂防御能力之间失衡,与各种分子遭受损害有关,包括脂质、蛋白质与核酸。[\[15\]](#)短期氧化压力可能是因外伤、感染、热伤害、张力过强、毒素及过度运动造成组织伤害所引起,这些受伤的组织会产生过多的自由基生成酶(例如黄嘌呤氧化酶、脂氧合酶、环氧合酶),进而活化了吞噬细胞,释放游离铁、铜离子,或干扰氧化磷酸化之电子运输链,产生过多的活性氧化物(ROS)。癌症的生成、发展与恶化以及辐射、化疗的副作用均与活性氧化物与抗氧化剂防御系统之间失衡有关连。活性氧化物经证实会诱发糖尿病、老化眼疾及神经退行性疾病(如帕金森氏证)有关,并会造成上述疾病的并发症。[\[16\]](#)

氧化压力及人类疾病

心血管疾病

致癌作用

自由基与老化

对蛋白质的氧化损伤

脂质过氧化作用

对 DNA 的氧化损伤

抗氧化剂

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.

.....

结论

自由基损害是许多慢性健康问题的病因，例如心血管疾病、发炎、白内障及癌症。抗氧化剂可以预防自由基造成的组织损伤，因为抗氧化剂可以防止自由基的形成，并清除自由基，或者促进自由基的分解作用。最近的研究报告指出，合成抗氧化剂对人体健康会造成危害，因此近年来寻找有效、无毒且具备抗氧化能力的天然合成物成为热门的研究。除了内源性抗氧化剂防御系统之外，摄取膳食及植物中的抗氧化剂成为一个不错而适当的选择。膳食与植物中的其他成分为主要抗氧化剂的来源，传统印度饮食、香料与药草富含天然抗氧化剂，多摄取一些具有功能性特征的食物，包括高含量抗氧化剂的功能性食物，已变成越来越受重视的一种方法。

透过研究与现代科技的结合，加上既有的传统健康原则，发展出更新的方法，将可在不久的将来看到更多帮助改善健康的成果，特别是针对那些无法接触到昂贵西方医药体系的人们。

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

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

6. 百分之八十的亚洲人缺少谷胱甘肽硫转移酶 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. 哺乳动物纲西塔GST(谷胱甘肽硫转移酶)及对致癌物之不同影响程度：文献探讨。 *Mutat Res. 期刊*, 2000; 463:247–83.

摘要

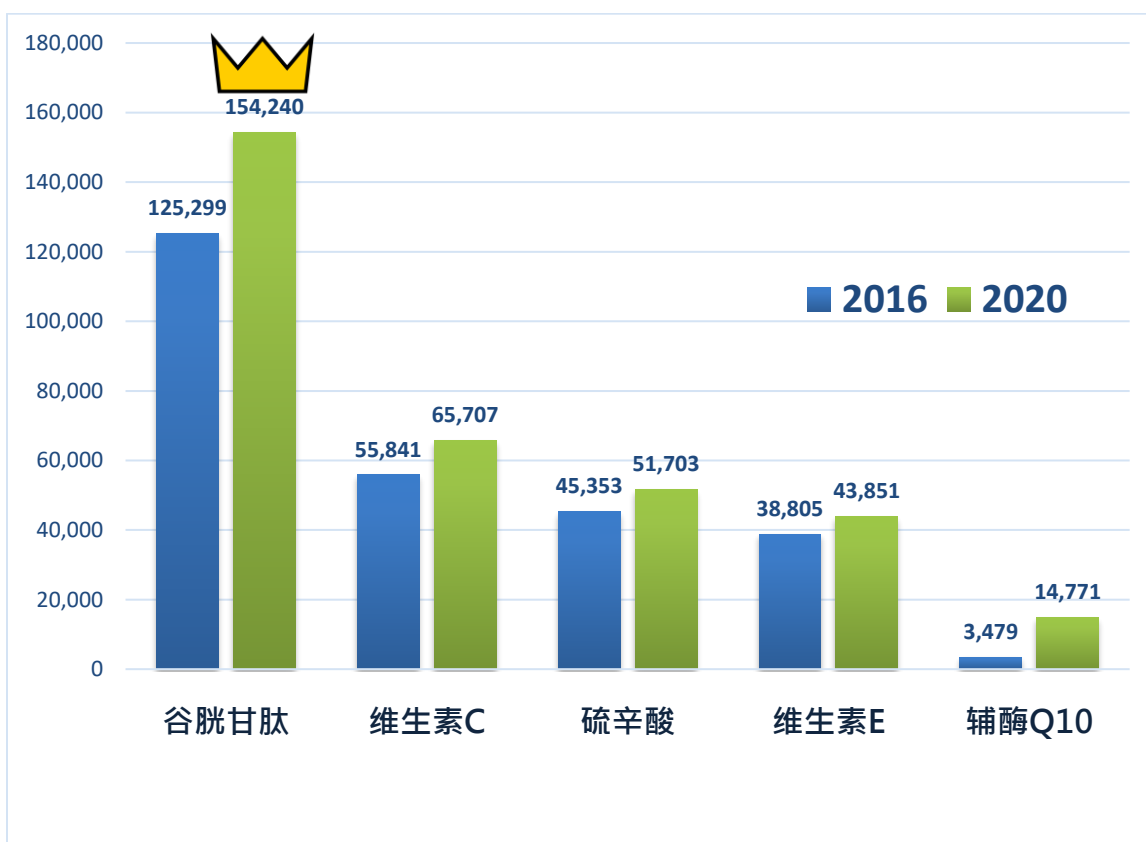
谷胱甘肽硫转移酶(GSTs)是细胞排毒系统很重要的一部分，且可进化来保护细胞对抗反应性氧代谢物。我们认为西塔(theta或 θ)是哺乳动物、鱼类、昆虫、植物、单细胞藻类、细菌等之GSTs及类西塔GSTs间的原型，早在真菌、动物趋异演化以及进一步复制成各式各样其他类别的GSTs(α 、 μ 、 ϕ 等)之前，原种西塔基因便已进行了早期复制。我们比较哺乳动物之各类同源氨基酸后，可以发现原种GST西塔复制在哺乳动物物种形成之前便已发生，并衍生出亚种GSTT1与GSTT2。原种GST西塔对几种卤化碳氢化合物如二氯甲烷具有去卤酶作用，事实上，有些好氧及厌氧甲基营养菌可以利用这些分子来做为唯一的碳来源与能量来源。哺乳动物GST西塔无法维持细菌生长，但仍可维持去卤酶作用。因此虽然哺乳动物GST西塔对亲电体(如环氧化物)来说是一种清除剂，它也可以做为卤化碳氢化合物的代谢活化物，因为卤化碳氢化合物会产生各种对DNA及细胞产生潜在危害的中间体。例如，接触到二氯甲烷的小鼠透由GSTT1-1路径发生癌症的机率与二氯甲烷的剂量成正相关。由于**GSTT1-1在人体内具有多种型态，约有20%白种人及80%亚洲人缺乏此种酶**，目前已有大量研究针对不同人种与癌症发生率之间的关连进行探讨，盼能找出GSTT1-1在不同人种身上对内源性或外生性致癌物的影响为何。缺乏此种酶时，罹患膀胱癌、肠胃道癌及烟草相关肿瘤(肺或口腔)的风险会略微提高。男性拥有无效型GSTT1，罹患脑部疾病的风险明显提升，罹患非阳光照射引起之皮肤基底细胞癌的风险也明显提升。此外，人类GSTT1-1基因型呈阳性者，在接触卤化溶剂后罹患肾脏及肝脏肿瘤的风险将会提高。有趣的是，肝与肾是人体GST西塔数量最多的两个器官，因此研究怀疑GSTT1-1基因型可能对接触不同来源物质时降低或增加罹癌风险有关；大部分针对丁二烯代谢物的试管研究证实了GSTT1-1的保护作用，然而目前为止所做的实验研究对证实风险是否会增加这方面仍然有限。

谷胱甘肽与其他抗氧化剂之比较研究



Pubmed.gov*网站所列之研究报告

2016年4月18日至2020年8月22日



* PubMed.gov是美国政府设立之线上医学图书馆。

过去几个月当中，我在几个 Max 营销市场一直跟华人会员伙伴进行电话会议交流。在众多电话对谈中，接到许多关于 Max 产品的询问内容，特别是 RiboCeine™。为了协助华人会员伙伴与其他有需要的人，我汇整了一些与 RiboCeine 相关且发表在科学期刊的研究摘要，并提供了 [PubMed.gov](https://pubmed.gov) 上的科学实证摘要以及结论。我诚挚地感谢史考特·永泽博士(Dr. Scott Nagasawa)的鼓励、指导与协助。希望这本手册可以帮助所有 Max 会员伙伴。当有新数据时，我会持续地为大家增加相关内容。

Jennifer Tsai

2016 年 4 月

2020 年更新

科学是永无止境的，研究的脚步也从未停歇。谷胱甘肽研究同样也是不断在进行的一项工作！专注于研究谷胱甘肽的健康领域对 Max 取得专利的独家配方 RiboCeine™ 一直都很感兴趣。从我们在 2016 年第一次提出独立研究摘要报告之后，陆续已有十项独立研究报告发表于科学期刊上，且这些研究目前均刊列在美国线上医学图书馆 [PubMed.gov](https://pubmed.gov) 网站上。希望大家可以尽情阅读，以便了解谷胱甘肽对维持良好健康的重要性，以及先进的 RiboCeine 专利技术。我想再一次感谢史考特·永泽博士(Dr. Scott Nagasawa)的鼓励及协助，让大家可以看到这些信息。

Jennifer Tsai

2020 年 8 月



MAX INTERNATIONAL
THE GLUTATHIONE COMPANY™



健康&幸福产品总揽

OUR FULL LINE OF
HEALTH & WELLNESS



SUPPORTING BREAKTHROUGH PRODUCTS
PRODUCT AVAILABILITY VARIES BY MARKET

支持突破性产品
产品项目依市场而异

max.com