

华式微无创整合医学技术丛书

TCM-based Intelligent Functional Reversible Treatment Options

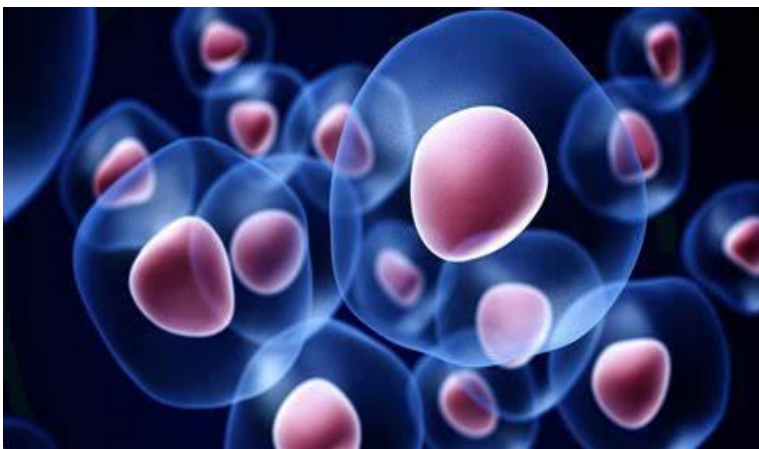
氧化疗法

--缺血及感染疾病首选

Oxidation Treatment Network Therapy

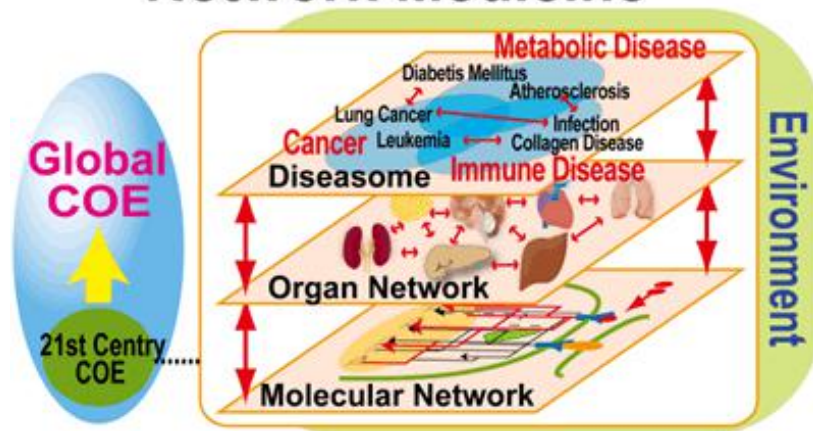
-- First Choice for Ischemia and Infection Disease

方昌中 谈景旺 编写





Network Medicine



作者简介



谈景旺，曾任肝胆胰外科、微创外科科主任期间，创造多项国内外肝胆胰微创外科复杂手术，国内外兼具复杂肝移植技术、复杂微创、开腹手术、精准医疗、智能医学等前沿技术少数医生之一，近年致力于智能微无创理论与实践工作，首次提出经由微无创整合医学走向智能无创医学的理论及实践路径，大大提升无法治疗的晚期癌症生存时间甚至长期生存，变不可能为可能。在“天人合一”复杂系统及量子力学等科学理论指导下，集成为“实时预警自愈辅助系统”，中西医融合，实时疾病风险预警及疗效预警，克服现代医疗诸多弊端，初步实现“一体化”无创诊疗。发表论文 140 余篇，其中 SCI 收录40 余篇、专著3 部、科技成果奖 5 项。

氧化疗法应成为缺血及感染疾病首选

（内容提要）

人体为碳氢氧氮磷硫等元素构成的物理体系，生命活动的实现与氧化还原相关。人们总认为氧自由基是所有疾病的“罪魁祸首”，其实不然，氧自由基是致病防病“杀敌”的重要也许是“唯一”武器，却被认为各种病理损害的“罪魁祸首”，就像感染后发热一样，发热是机体产生的“保护性”免疫反应，而不是疾病的本身，根本原因是感染。同样道理，氧自由基过量的产生是感染、缺血或衰老等因素造成人体的保护反应，均与人体氧化还原电位变化生理密切相关，氧化还原治疗作为一种以“氧化剂或还原剂”为表现形式的物质，广泛应用于临床，取得一定的疗效，但这种疗效的取得，并不是建立在对氧化还原反应引起生理变化分子网络机制的充分理解的基础上，甚至过多采用还原剂治疗，促进肿瘤的生长。通过氧化还原细胞系统生物网络学、氧化还原人体生理学、氧化还原病理生理学的深入研究，构建从基因型到表现型多层次氧化还原复杂生命网络科学，运用网络科学理论及网络特征分析方法，实现氧化还原干预与复杂生命系统相互作用生物学功能网络化及数学模型化，即生理功能变化背后的网络学结构构成及网络动力学特征的数学化，以及氧化还原干预与其它物理化学因素协同导致癌细胞死亡，而确保机体功能可逆，依据智能功能无创医学理论，构建智能氧化还原网络医学理论与实践体系，必定是解决复杂生命系统疾病的不二路径。基于网络动力学作用原理，现实中，我们一味强调还原剂对患者的调理作用，现实中已发现过度的还原剂治疗，反而促使肿瘤的发展和转移，应根据网络状态特点，在促使系统过氧化作用，杀死病原体，改善缺血等病理损害情况下，利用氧化剂造成全身或病灶局部短暂的失衡，而后予以还原治疗，重建平衡，也许是人类疾病最为常用最为简单的治病防病方法，将来所用病原体赶热闹剂缺血性疾病均可通过氧化治疗达到杀灭病原体，改善血液循环。笔者甚至认为氧化疗法可代替所用抗生素及所用毒副作用多抗病毒化学药品，关键在于如何控制好氧化治疗“度”，利用机体局部或全身，短暂的氧化还原失衡，达到治疗目的后，迅速使用还原剂促使机体的修复，如此循环往复。不能机械使用氧化剂和还原剂治疗各种疾病。

目 录

序 不忘初心 成就梦想

前 言 未来已来

一、生物氧化还原反应概述

1 生物氧化（biological oxidation）的概念

2 线粒体与生物氧化

3 氧化磷酸化

二 氧化还原系统生物学

1 氧化还原调控物质

2 氧化还原协同分子生物学研究

3 系统生物学基本研究方法

4 氧化还原生物网络结构与性质

5 氧化还原网络调理

三、氧化还原与肿瘤病理生理

1 氧化还原平衡与人体生理学

2 氧化还原与疾病的形成发展

3 癌症形成的机理

4 肿瘤细胞氧化磷酸化机制

四、氧化还原网络失衡与疾病诊断

1 疾病表型与病理生理机制

2 氧化还原电位的测定

3 人体氧化电位监测与疾病转归

五 三氧、氯氧化物氧化治疗

1 氧化治疗

2 三氧 治疗的历史与现状

3 三氧缺血、感染疾病适应证及用法

4 氯氧化物的氧化作用

5 氧化还原协同整体治疗

序

氧化治疗可代替感染、缺血性疾病化学药物治疗？

生命活动过程，实质上是氧化还原的生化过程。任何疾病的形成与线粒体功能缺失有关，但疾病一旦发生，势必导致氧化还原失衡，疾病与氧化还原互为因果。缺血、感染免疫类疾病导致氧化还原失衡，细胞受到氧自由基的攻击。癌症，是因为缺陷细胞和（或）突变细胞在发展过程中、未能被免疫系统及时识别和清除。由于癌细胞不受正常的新陈代谢机制监管、它们无限制地复制，最终控制了身体系统。导致癌症的细胞分解，受到两个因素的影响：REDOX 引导下的基因表达削弱和混淆了免疫系统，以及直接引起免疫细胞功能障碍的 REDOX 不平衡。近来的科学研究已经表明，当前的癌症疗法、包括基因治疗方法效果不好，因为癌细胞一再发生突变、超出了药物作用。今天，证据表明：癌症主要是一种 REDOX 疾病（氧化还原疾病）。与健康细胞不同，癌细胞主要从糖酵解中获得能量，即使它们存在氧气 - 换句话说，癌细胞渴望葡萄糖。此外，癌细胞线粒体是电子超极化的，这意味着线粒体中的 REDOX（氧化还原）反应不能像正常情况那样运行，使得 REDOX（氧化还原）平衡潜力（电位）非常“关闭”。这似乎就很清楚了，关于癌症预防和治疗方面，聚焦于 REDOX（氧化还原）潜力（电位）是有益的。

我们身体工作方式的核心，是产生能量，通过氧化还原生化反应将食物和氧气转化成能量、二氧化碳和水。这称为细胞呼吸。大分子被分解成更小的分子，在这个过程中释放能量。能量交换涉及电子从一个分子转移到另一个分子。这种被称为克雷布斯（Krebs）循环的“燃烧”会产生细胞能量（ATP）以及各种分子级别副反应。在这些副反应中产生很小的分子集合，其大小从 2-4 个原子变化，被称为 REDOX 信号分子（RSM）。它们以每秒上百万次的速度产生，也同样快速地完成它们的工作。难怪这些分子在我们的生物学中如此关键。细胞内所有这些能量创造活动的发生场所叫做线粒体。有一些细胞，每个细胞有 5000 个线粒体（心肌），有些只有少数几个（结缔组织）。我们的心脏细胞在创造和使用能量方面非常高效，它们不知疲倦、从不停歇地工作。细胞中产生的 RSM 有许多重要的使命。他们作为细胞内外的信使。它们指导诸如细胞分裂，细胞死亡循环和细胞膜受体看门者之类的细胞活动。我们应该把线粒体看作是我们生物学的核心，而 REDOX 信号分子则为其提供了一种将自身与细胞结合在一起的方式，最终将生物体组织结合在一起。这些微小的 RSM 提醒线粒体适应受到其他器官影响的细胞环境的实时变化。简单说来，REDOX 是指原子之间有电子转移的化学反应。这个词是还原和氧化的合体词。前者是指获得电荷，后者则是失去电荷。在人类生物学中，氧化的压力或者说“生锈”的内部过程不断挑战我们。我们在各种 REDOX 机制的帮助下适应这一挑战，帮助我们保持平衡。例如，葡萄糖被氧化以产生能量，这种氧化还原反应使我们能够活着。在这个反应中产生了 REDOX 信号分子，引导和指导其他重要细胞活动，如帮助细胞清除废物，自我修复和自我防护。有趣的是，REDOX 反应的反向对照过程是光合作用。在光合作用（植物）中，二氧化碳和水在阳光和叶绿素的帮助下变回葡萄糖和氧气。我们所有的健康问题都是由于细胞无法维持健康的氧化还原电位。直接的结果可能是细胞死亡、压倒性的感染。在我们工业化的世界里，我们面临的挑战导致细胞健康的长期不平衡。年龄增长、不良饮食、精神压力、水分不足和运动不足，导致了这种不平衡状态，从而推动了身体的衰老，以及疾病的发展。

人类作为宇宙进化产物，人体为碳氢氧氮磷硫等原子以不同顺序和空间结构构成的物理体系，是宇宙中最为复杂的“元胞自动机（cellular automation）”，一切生命活动都是生命物质自行运行、自行“表演”；从化学角度上说，一切重要生命活动过程，均为氧化还原反应。人体中氧原子、氯原子、氢原子等在生命活动中发挥重要作用，利用好氧、氯、氢等元素组成的物质：如三氧（ O_3 ）是强氧化剂、氢气是强还原剂、氯氧化物是强氧化剂，足可以抵御多数疾病，与其采用的各种抗生素、抗病毒药、抗癌药包括中药、化疗药等治疗及放疗等治疗，最终均通过活性氧或氧自由基的氧化而发挥对靶细胞或病原体的攻击作用，还不如直接应用三氧（ O_3 ）、氯氧化物等，提高机体氧化电位，提供 REDOX 信号分子，杀死病原体或靶细胞。氧化不足（氧化还原失衡）是人类各种缺血及感染性疾病形成的原因，也是各种疾病形成的结果，氧自由基过高是感染或缺血引起的保护反应，而不能当作疾病形成的原因，把“污水和孩子”混为一谈。氧化疗法（人体短暂的氧化电位补给），将使机体改善缺氧，使感染性病原体无立锥之地。

研究的“疾病”对象是“天人合一”复杂巨网络系统所有“总和”。西医总希望针对病灶或靶点，找到解决病症的药物，但对造成的疾病的生命系统“稳态”偏移的恢复无济于事，实际上不可能。人类目前所采取地一切所谓治疗或干预措施，均通过认为改变人体局部或全身的氧化还原平衡，达到治疗疾病地目的，好在人体是一个强大的自耦合系统，也称“整体自洽”，俗称“恢复能力或再生修复能力”。任何生命活动，均依靠自身强大“自稳”能力，即恢复平衡。一切疾病的转归，归根结底在于自身的自我修复能力。生命由生活或生命所有活动构成，医疗要回归生活，生活中一些看似简单的生命活动，却非常有效、非常重要，比如热疗，在笔者看来，没有比热辐射这种充满“能量信息”的物质更好的治疗手段了，热辐射有良好的调理身体作用而不产生伤害。一种或几种化学药物，不可能纠正疾病时人体网络“稳态的失衡”。现代西医采取所谓“祛除病因”无法从根本上解决人体众多小网络偏移，必须依靠“热”、“氧化治疗干预”等作用，让“系统远离平衡态”，通过复杂网络中众多“桥点”的调节，才可能促使疾病“网络”逐步恢复，而不是采用对抗各种“靶点”。笔者认为，人类如果没有“发热”能力，那后果将不堪想象。首先提出以整体治疗为根本，落实医学向“系统化、基因化、量子化、数学化”转变，最终的目的实现生命活动的“数字化、信息化、数学量化”，最终实现“协同祛病、功能可逆”的智能预警功能可逆医学体系。

生命为“天人合一”网络系统。笔者认为，抵御缺血及感染性疾病，只要通过氧化治疗、热疗等整体治疗，让生命系统原理平衡态，改善机体组织血液循环，增加氧化电位，就足可以纠正氧化还原失衡。各种化学合成的抗病原体药物、抗缺血疾病药物，也是通过改变氧化还原反应达到目的，不如直接采用氧化疗法，科学氧化疗法可抵御一切病原体，可融化动脉粥样斑块，完全可取代各种疗效不确定，毒副作用明显的非自然物质。

氧化剂如三氧、氯氧化物等，日常生活中常用的强大非特异性杀病毒制剂，分解后为水与氯化钠，使用合理，无任何副作用，而化学合成的抗菌、抗病毒药具副作用、药效不确定、价格高，“舍近求远”！

疾病是“天人合一”复杂生命体系统的“总和”，聚焦于“祛除病因”的现代西医战略思想存在缺陷，疗效充满“不确定性及伤害性”；医学必须回归整体，回归人性！中医“天人合一”整体观及阴阳五行学说，为人类最早的复杂系

统理论模型，极具整体观思想。建立在“还原论”基础性的现代西医和建立在“天人合一”整体观基础之上中医，两者具有极大互补性。在大数据时代背景下，通过数字化、数学模型化，真正促使中西医融合，实现“中医为体，西医为用”智能功能可逆网络医学，其本质为：利用热、氧化还原等促使全身短暂的失衡，“远离平衡态”，而实现智能预警的“协同治病，功能可逆”的网络医学体系。

生命物质、生命活动调理生命疾病

人类作为宇宙进化产物，人体为碳氢氧氮磷硫等原子以不同顺序和空间结构构成的物理体系，是宇宙中最为复杂的“元胞自动机（cellular automation）”，一切生命活动都是生命物质自行运行、自行“表演”；从化学角度上说，一切重要生命活动过程，均为氧化还原反应。人体中氧原子、氯原子、氢原子等在生命活动中发挥重要作用，利用好氧、氯、氢等元素组成的物质：如臭氧（O₃）是强氧化剂、氢气是强还原剂、氯氧化物是强氧化剂，足可以抵御多数疾病，与其采用的各种抗生素、抗病毒药、抗癌药包括中药、化疗药等治疗及放疗等治疗，最终均通过活性氧或氧自由基的氧化而发挥对靶细胞或病原体的攻击作用，还不如直接应用臭氧（O₃）、氯氧化物等，提高机体氧化电位，氧化动脉粥样斑块，杀死病原体或靶细胞。氧化不足（氧化还原失衡）是人类各种疾病形成的原因，也是各种疾病形成的结果，不能因为疾病导致的氧自由基过高造成的伤害与生命活动氧化应激等同，把病因归咎于氧自由基，而把“污水和孩子”混为一谈。局部或全身短暂的过氧化（人体短暂的氧化电位补给），将使肿瘤或病原体无立锥之地。

疾病不等于病灶，天体的运动,能改变地球磁场,造成气候异常,导致某些病菌、病毒的大量繁殖，人类历史上瘟疫与天体运行密切相关就是明证。研究的“疾病”对象是“天人合一”复杂巨网络系统所有“总和”。西医总希望针对病灶或靶点，找到解决病症的药物，但对造成的疾病的生命系统“稳态”偏移的恢复无济于事，实际上不可能。

深信机体的自愈能力，在其医疗过程中尽量避免使用任何削弱机体自愈能力的医疗手段，不能忽视机体的自愈能力，更不能用各种疗法取而代之。人类目前所采取的一切所谓治疗或干预措施，均通过认为改变人体局部或全身的氧化还原平衡，达到治疗疾病地目的，人体是一个强大的自耦合系统，也称“整体自洽”，俗称“恢复能力或再生修复能力”。任何生命活动，均依靠自身强大“自稳”能力，即恢复平衡。一切疾病的转归，归根结底在于自身的自我修复能力，治疗的本质，应为机体恢复创造良好条件，促使恢复，疾病的恢复并不是治疗本身。

生命由生活构成，身体出现疾病，是生命系统日常生活中，各种生命要素相互之间出现不和谐，包括生命物质和生命活动。因此，医疗要回归生活，生活中一些的生命物质、能量、信息，看似简单却非常有效、非常重要，正是生活中机体与外界物质能量信息交换过程中形成的疾病，必须从其中解决。生命活动常见物质，氧热电磁光及食物（天然药）等生命物质能量治疗，不仅如此，生命活动中所表现的信息交换，千百年来，各民族产生各种利用信息交换的各种疗法，当前统称为自然疗法，所谓自然疗法也称替代疗法，应用生命系统物质及生命活动治疗调整生命系统因长期内在要素失衡造成疾病，如各种自然物质，如药草、食疗、磁疗等，人类各种感官活动同样调理生命疾病，如顺势疗法、瑜伽、熏蒸、刮痧、拔罐、水疗、足疗、针灸、按摩、推拿、气功、灵气、拍打、音乐、色彩疗法、水晶疗法、花精疗法、芳香疗法等等。中医，严格来讲属于自然疗法的范畴。这些自然疗法应用与人类生活有直接关系的物质与方法，如食物、空气、水、阳光、体操、睡眠、休息以及有益于健康的精神因素，如希望、信仰等来保持和恢复健康的一种科学艺术。起源于 18 和 19 世纪的西方替代医学。自然疗法这一术语直到 19 世纪末

才开始使用。但其哲学指导思想可追溯到公元前 400 年医学中的希波克拉底学派。深信机体的自愈能力，在其医疗过程中尽量避免使用任何削弱机体自愈能力的医疗手段，不能忽视机体的自愈能力，更不能用各种疗法取而代之。疾病治疗的本质，不是治疗手段本身，而是营造便于机体恢复的状态，促使自身修复。日常生活中常见的氧热电磁光、生命饮食及生命运动，既是生命系统重要要素，也是生命活动表现。

如热疗，在笔者看来，没有比热辐射这种充满“能量信息”的物质更好的治疗手段了，热辐射有良好的调理身体作用而不产生伤害。一种或几种化学药物，不可能纠正疾病时人体网络“稳态的失衡”。现代西医采取所谓“祛除病因”无法从根本上解决人体众多小网络偏移，必须依靠“寒热”、“氧化与还原”等作用，让“系统远离平衡态”，通过复杂网络中众多“桥点”的调节，才可能促使疾病“网络”逐步恢复，而不是采用对抗各种“靶点”。笔者认为，人类如果没有“发热”能力，那后果将不堪想象。

自然疗法是将人体视为一个来自自然的复杂系统，与自然界天人合一物理体系，凡是自然界物质能量信息，生命系统是熟知的，其最大的好处就是安全、无害。用最温和、天然的方式帮助人体放松压力、改善循环、排除毒素、增加营养。最大限度地唤醒人的自愈能力，以此达到恢复健康的目的。

不仅如此，一切生命活动是疾病形成的重要要素，首先提出以整体治疗为根本，落实医学向“系统化、基因化、量子化、数学化”转变，最终的目的实现生命活动的“数字化、信息化、数学量化”，最终实现“协同祛病、功能可逆”的智能预警功能可逆自然医学体系。

氧化-还原反应 (oxidation-reduction reaction, redox reaction)是化学反应前后，元素的氧化数有变化的一类反应。氧化还原反应的实质是电子的得失或共用电子对的偏移。氧化还原反应是化学反应中的三大基本反应之一（另外两个为（路易斯）酸碱反应与自由基反应）。物质的氧化性是指物质得电子的能力，还原性是指物质失电子的能力。物质氧化性、还原性的强弱取决于物质得失电子的能力（与得失电子的数量无关）。自然界中的燃烧，呼吸作用，光合作用，生产生活中的化学电池，金属冶炼，火箭发射等等都与氧化还原反应息息相关。研究氧化还原反应，对人类的进步具有极其重要的意义。在生物学中，植物的光合作用、呼吸作用是典型的氧化还原反应。人和动物的呼吸，把葡萄糖氧化为二氧化碳和水。通过呼吸把贮藏在食物的分子内的能，转变为存在于三磷酸腺苷(ATP)的高能磷酸键的化学能，这种化学能再供给人和动物进行机械运动、维持体温、合成代谢、细胞的主动运输等所需要的能量。许多重要化工产品的合成，如氨的合成、盐酸的合成、接触法制硫酸、氨氧化法制硝酸、食盐水电解制烧碱等等，也都有氧化还原反应的参与。石油化工里的催化去氢、催化加氢、链烃氧化制羧酸、环氧树脂的合成等等也都是氧化还原反应。

在农业生产中，施入土壤的肥料的变化，如铵态氮转化为硝态氮等，虽然需要有细菌起作用，但就其实质来说，也是氧化还原反应。土壤里铁或锰的氧化数的变化直接影响着作物的营养，晒田和灌田主要就是为了控制土壤里的氧化还原反应的进行。在能源方面，煤炭、石油、天然气等燃料的燃烧供给着人们生活和生产所必需的大量的能量。我们通常应用的干电池、蓄电池以及在空间技术上应用的高能电池都发生着氧化还原反应，否则就不可能把化学能变成电能，把电能变成化学能。由此可见，在许多领域里都涉及氧化还原反应，认识氧化还原反应的实质与规律，对人类的生产和生活都是有意义的。

一、生物氧化还原反应概述

氧化还原态(redox status)平衡是机体内环境稳定的基本内涵之一，氧化还原参与生物各种生化反应，生物体内各种物质的相互作用，其实质电磁的相互作用，物理力学称之为电磁力，化学则表现为电子的转移。所有的生化反应表现为氧化还原状态的改变。与其说氧化还原反应影响生理功能的变化，还不如说，细胞生命活动如基因的转录、细胞信号的转导、酶和生物大分子的活性,以及细胞的增殖、分化、凋亡、坏死等许多生理、病理生理过程,以及癌症的发生等生命活动，本身就是氧化还原的过程（Fig.1.1）。氧化还原的认识，为我们研究人体生命活动，提供了重要的线索或抓手和方法。由于逃逸的氧自由基对正常细胞的伤害的缘故，使得我们的研究者，总把它当作人体的伤害因素，有密切的关系。所谓的氧化还原其本质相当于人体具有普遍性的阴阳两极的具体表现，两者互生互克，处于平衡状态。疾病的形成的原因以及造成的结果均表现为氧化还原的失衡，与正常组织相比较,疾病或癌组织的氧化还原态究竟发生了何种偏移？偏移程度多大？其细胞内的氧化还原反应失衡是导致或者诱发大量人类疾病的一个非常重要的原因。广义上来说，氧化还原反应几乎涉及了所有生物学反应的过程，从分子水平，如蛋白，核酸，脂类分子的氧化，到细胞整体信号网络的调节。因此，对于氧化还原反应平衡调节的研究一直以来都是研究的热点。

通过分子，细胞和动物水平的研究，建立各种生命活动细胞内氧化还原反应的调控分子网络及数学动力模型，探索各种疾病形成过程中氧化还原反应失衡规律及调整措施。

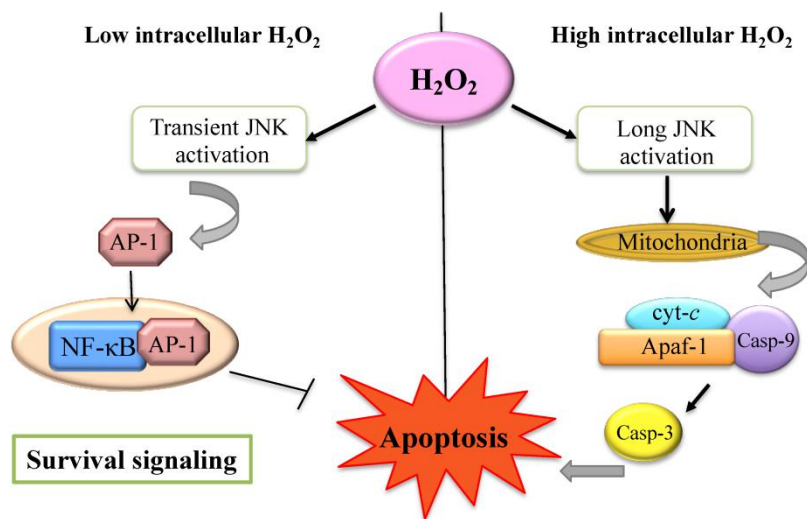


Fig.1.1 氧化应激与细胞凋亡

1 生物氧化（biological oxidation）的概念

物质在生物体内进行氧化称生物氧化，主要指糖、脂肪、蛋白质等在体内分解时逐步释放能量，最终生成 CO_2 和 H_2O 的过程（Fig.1.1）。此过程需耗氧、排出 CO_2 ，又在活细胞内进行，故又称细胞呼吸(cellular respiration)。生物氧化的方式与特点：生物氧化与物质在体外的氧化方式在化学本质上是相同的，生物氧化的方式有加氧（ $RCHO+1/2O_2\rightarrow RCOO$ 、脱氢（ $CH_3CH(OH)COOH\rightarrow CH_3COCO_2H+2H$ ）和失电子反应（ $Fe^{2+}\rightarrow Fe^{3+}+e^-$ ）。与体外氧化的区别：两者氧化方式均为加氧、脱氢、失电子。耗氧、释放能量、终产物（ CO_2 ， H_2O ）均相同。但体内为细胞内恒定条件下酶促反应逐步进行，能量逐步释放，生成 ATP，加水脱氢反应使物质间接获得氧，脱下的氢与氧结合产生 H_2O ，有机酸脱羧产生 CO_2 。而体外为：为不恒定条件下非酶促反应，能量以热能形式突然释放，产生的 CO_2 、 H_2O 由物质中的碳和氢直接与氧结合生成。生物氧化都是在线粒体内进行。

生物氧化酶类

重要的为氧化酶和脱氢酶两类，脱氢酶尤为重要。氧化酶为含铜或铁的蛋白质，能激活分子氧，促进氧对代谢物的直接氧化，只能以氧为受氢体，生成水。重要的有细胞色素氧化酶，可使还原型氧化成氧化型，亦可将氢放出的电子传递给分子氧使其活化。心肌中含量甚多。此外还有过氧化物酶、过氧化氢酶等。脱氢酶分需氧脱氢酶和不需氧脱氢酶。前者可激活代谢物分子中的氢，与分子氧结合，产生过氧化氢。在无分子氧时，可利用亚甲蓝为受氢体。需氧脱氢酶皆以 FMA 或 FAD 为辅酶。不需氧脱氢酶可激活代谢物分子中的氢，使脱出的氢转移给递氢体或非分子氧。一般在无氧或缺氧环境下促进代谢物氧化。大部分以 NAD 或 NADP 为辅酶。

有不需传递体和需传递体的两种体系。不需传递体的最简单，在微粒体、过氧化酶体及胞液中代谢物经氧化酶或需氧脱氢酶作用后脱出的氢给分子氧生成水或过氧化氢。其特点是不伴磷酸化，不生成 ATP，主要与体内代谢物、

药物和毒物的生物转化有关。需传递体的最典型的是呼吸链。是在线粒体经多酶体系催化，即通过电子传递链完成，与 ATP 的生成相关。

大多数细胞功能，如分化、增殖和凋亡受氧化还原影响。线粒体是整个过程的中心，因为线粒体既产生活性氧(ROS)，驱动氧化还原敏感事件，又对 ROS 介导的细胞氧化还原状态变化作出反应。在这篇综述中，我们研究了细胞 ROS 的调节、产生和清除方式，以及随氧化还原量改变而改变的氧化还原敏感靶点。我们特别关注氧化还原敏感靶点的作用改变线粒体功能，以及氧化还原对代谢、线粒体生物发生、受体介导的信号转导和凋亡通路中的作用。我们还考虑了线粒体在调节这些通路中的作用，并讨论了氧化还原依赖事件如何通过改变线粒体功能来促进病理生物学。

2 线粒体与生物氧化

线粒体是细胞生物能的基本调节因子，对环境刺激如激素、营养和氧分压的变化做出反应。氧化还原敏感的细胞靶点，对活性氧(ROS)的代谢和通量变化做出灵敏、快速的反应的过程中发挥作用。直到最近，人们还在研究活性氧对蛋白质、脂质和 DNA 的有害影响，从而导致细胞损伤和死亡；然而，人们越来越重视 ROS 通过氧化还原依赖信号转导调节细胞过程的作用。在这里，我们回顾了氧化还原依赖的途径，改变线粒体功能，检查线粒体功能如何有助于必要的氧化还原依赖的细胞过程中 ROS 的产生，并讨论了缺氧和凋亡中线粒体 ROS 的作用。

已被证实线粒体在呼吸过程中通过电子逃逸而产生活性氧。通常这种逃逸被称为呼吸作用的副作；；然而，由于缺乏线粒体氧化剂的产生，导致细胞对生长因子(如胰岛素)的反应减弱，并减少必要的二硫化物蛋白的形成。虽然一些 ROS 的增加可以刺激这些必要的途径，但存在一个阈值浓度范围，超过这个范围 ROS 就会变得有害。此外，ROS 损伤的线粒体倾向于产生更多 ROS，从而激活线粒体介导的凋亡或坏死通路。抗氧化系统自适应对于维持细胞内氧化还原平衡至关重要，线粒体对活性氧流量变化的调节也是如此。因此，在这篇综述中，我们强调了关键的细胞内抗氧化系统的作用，并讨论了它们如何调节线粒体功能。我们还讨论了对正常细胞功能和生存至关重要的氧化还原调整，如介导细胞信号的可逆蛋白巯醇氧化(巯醇氧化还原开关)，并讨论了线粒体在这些途径中的作用。此外，我们还考虑了线粒体在导致细胞死亡的自适应功能不良中发挥的作用，其中许多涉及线粒体损伤或功能障碍，从而导致线粒体依赖的凋亡和坏死。

Mitochondrial dysfunction

The common factor in Chronic Diseases, Cancer and Aging

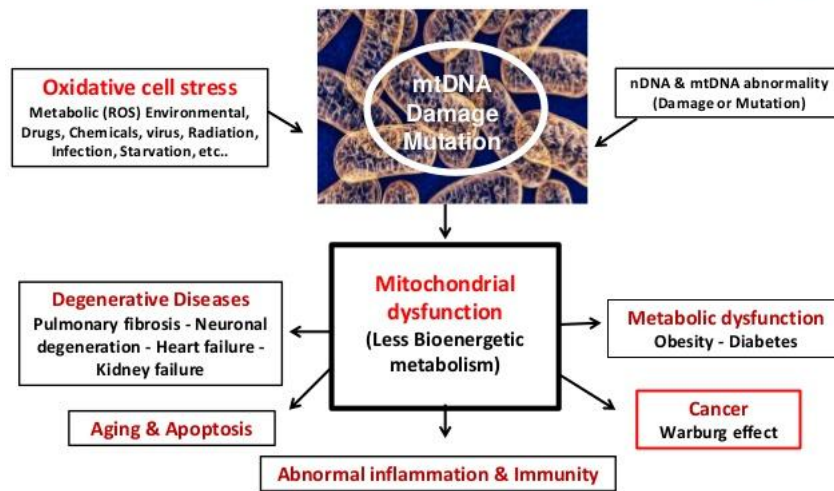


Fig. 1.2 线粒体氧化还原功能与疾病

呼吸链的概念和类型

代谢物上的氢原子被脱氢酶激活脱落后，经过一系列的传递体，最后与激活的氧结合生成水的全部体系，此过程与细胞呼吸有关，所以将此传递链称为呼吸链(respiratory chain)或电子传递链(electron transfer chain)。

在呼吸链中，酶和辅酶按一定顺序排列在线粒体内膜上。其中传递氢的酶或辅酶称为递氢体，传递电子的酶或辅酶称为电子传递体。递氢体和电子传递体都起着传递电子的作用($2H \rightarrow 2H^+ + 2e^-$)。生物体内的呼吸链有多种形式。人体细胞线粒体内最重要的有两条，即 NADH 氧化呼吸链和琥珀酸氧化呼吸链($FADH_2$ 氧化呼吸链)。它们的初始受氢体、生成 ATP 的数量及应用有差别。NADH 氧化呼吸链应用最广，糖、脂、蛋白质三大物质分解代谢中的脱氢氧化反应，绝大多数是通过该呼吸链来完成的。琥珀酸氧化呼吸链在 Q 处与上述 NADH 氧化呼吸链途径交汇。其脱氢黄酶只能催化某些代谢物脱氢，不能催化 NADH 或 NADPH 脱氢。

呼吸链的组成

组成呼吸链的成分已发现 20 余种，分为 5 大类：1) 辅酶I和辅酶II 辅酶I(NAD^+ 或 CoI)为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸。辅酶II($NADP^+$ 或 CoII)为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸。它们是不需氧脱氢酶的辅酶，分子中的烟酰胺部分，即维生素 PP 能可逆地加氢还原或脱氢氧化，是递氢体。以 NAD^+ 作为辅酶的脱氢酶占多数。2) 黄素酶 黄素酶的种类很多，辅基有 2 种，即 FMN 和 FAD。FMN 是 NADH 脱氢酶的辅基，FAD 是琥珀酸脱氢酶的辅基，都是以核黄素为中心构成的，其异咯嗪环上的第 1 位及第 10 位两个氮原子能可逆地进行加氢和脱氢反应，为递氢体。3) 铁硫蛋白 分子中含有非血红素铁和对酸不稳定的硫，因而常简写为 FeS 形式。在线粒体内膜上，常与其他递氢体或递电子体构成复合物，复合物中的铁硫蛋白是传递电子的反应中心，亦称铁硫中心，与蛋白质的结合是通过 Fe 与 4 个半胱氨酸的 S 相连接。4) 泛醌(又名辅酶 Q) 一类广泛分布于生物界的脂溶性醌类化合物。分子中的苯醌为接受和

传递氢的核心，其 C-6 上带有异戊二烯为单元构成的侧链，在哺乳动物，这个长链为 10 个单位，故常以 Q10 表示。

5). 细胞色素类 细胞色素(cytochrome, Cyt)是一类以铁卟啉为辅基的结合蛋白质，存在于生物细胞内，因有颜色而得名。已发现的有 30 多种，按吸收光谱分 b.c 三类，每类又有好多种。Cyta 和 a₃ 结合紧，迄今尚未分开，故写成 aa₃，位于呼吸链的终末部位，其辅基为血红素 A，传递电子的机制是以辅基中铁价的变化 $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$ ，a₃ 还含有铜离子，把电子直接交给分子氧 $\text{Cu}^+ \rightarrow \text{Cu}^{2+}$ ，所以 a₃ 又称细胞色素氧化酶。a₃ 中的铁原子可以与氧结合，也可以与氰化物离子(CN⁻)、CO 等结合，这种结合一旦发生，a₃ 便失去使氧还原的能力，电子传递中止，呼吸链阻断，导致机体不能利用氧而窒息死亡。

呼吸链中传递体的顺序

呼吸链中氢和电子的传递有着严格的顺序和方向。根据氧化还原原理，氧化-还原电势 E 是物质对电子亲和力的量度，电极电位的高低反映电子得失的倾向，E⁰值愈低的氧还对(A/AH₂)释放电子的倾向愈大，愈容易成为还原剂而排在呼吸链的前面。所以 NADH 还原能力最强，氧分子的氧化能力最强。电子的自发流向是从电极电位低的物质(还原态)到电位高的氧化态，目前一致认可的是按标准氧还电位递增值依次排列。

电子由 NADH 的传递到氧分子通过 3 个大的蛋白质复合体，即 NADH 脱氢酶、细胞色素 bc₁ 复合体和细胞色素氧化酶到氧(又称复合体 I、III、IV)。电子从 FADH₂ 的传递是通过琥珀酸-辅酶 Q 还原酶(复合体 II)经 Q、复合体 III、IV 到氧(琥珀酸-辅酶 Q 还原酶催化的反应的自由能变化太小)。

3 氧化磷酸化

氧化磷酸化(oxidative phosphorylation)是指在生物氧化中伴随着 ATP 生成的作用。有代谢物连接的磷酸化和呼吸链连接的磷酸化两种类型。即 ATP 生成方式有两种。一种是代谢物脱氢后，分子内部能量重新分布，使无机磷酸酯化先形成一个高能中间代谢物，促使 ADP 变成 ATP。这称为底物水平磷酸化。如 3-磷酸甘油醛氧化生成 1,3-二磷酸甘油酸，再降解为 3-磷酸甘油酸。另一种是在呼吸链电子传递过程中偶联 ATP 的生成。生物体内 95% 的 ATP 来自这种方式。根据实验测定氧的消耗量与 ATP 的生成数之间的关系以及计算氧化还原反应中 ΔG° 和电极电位差 ΔE 的关系可以证明。P/O 比值是指代谢物氧化时每消耗 1 摩尔氧原子所消耗的无机磷原子的摩尔数，即合成 ATP 的摩尔数。实验表明，NADH 在呼吸链被氧化为水时的 P/O 值约等于 3，即生成 3 分子 ATP(1~6 版生物化学此数据为 3, 7 版为 2.5); FADH₂ 氧化的 P/O 值约等于 2，即生成 2 分子 ATP(1~6 版生物化学此数据为 2, 7 版为 1.5)。氧-还电势沿呼吸链的变化是每一步自由能变化的量度。根据 $\Delta G^{\circ} = -nF\Delta E^{\circ}$ (n 是电子传递数, F 是法拉第常数)，从 NADH 到 Q 段电位差约 0.36V，从 Q 到 Cytc 为 0.21V，从 aa₃ 到分子氧为 0.53V，计算出相应的 ΔG° 分别为 69.5、40.5、102.3 kJ/mol。于是普遍认为下述 3 个部位就是电子传递链中产生 ATP 的部位。

$\text{NADH} \rightarrow \text{NADH 脱氢酶} \rightarrow \text{Q} \rightarrow \text{细胞色素 bc}_1 \text{ 复合体} \rightarrow \text{Cytc} \rightarrow \text{aa}_3 \rightarrow \text{O}_2$ 。

Mitochondrial dysfunction

The common factor in Chronic Diseases, Cancer and Aging

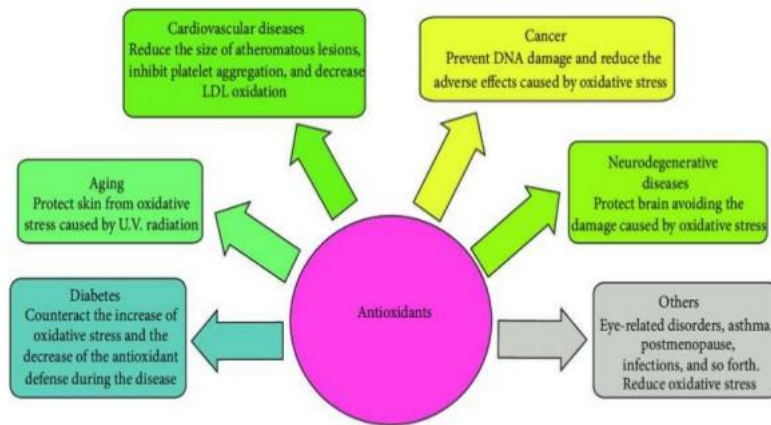


Fig.1.3 线粒体功能失调

糖代谢中的三羧酸循环和脂肪酸 β -氧化是在线粒体内生成 NADH(还原当量), 可立即通过电子传递链进行氧化磷酸化。在细胞的胞浆中产生的 NADH, 如糖酵解生成的 NADH 则要通过穿梭系统(shuttle system)使 NADH 的氢进入线粒体内膜氧化。 α -磷酸甘油穿梭作用, 这种作用主要存在于脑、骨骼肌中, 载体是 α -磷酸甘油。胞液中的 NADH 在 α -磷酸甘油脱氢酶的催化下, 使磷酸二羟丙酮还原为 α -磷酸甘油, 后者通过线粒体内膜, 并被内膜上的 α -磷酸甘油脱氢酶(以 FAD 为辅基)催化重新生成磷酸二羟丙酮和 FADH₂, 后者进入琥珀酸氧化呼吸链, 生成 1.5 分子 ATP。葡萄糖在这些组织中彻底氧化生成的 ATP 比其他组织要少, 1 摩尔 G \rightarrow 30 摩尔 ATP。苹果酸-天冬氨酸穿梭作用, 主要存在肝和心肌中。1 摩尔 G \rightarrow 32 摩尔 ATP 胞液中的 NADH 在苹果酸脱氢酶催化下, 使草酰乙酸还原成苹果酸, 后者借助内膜上的 α -酮戊二酸载体进入线粒体, 又在线粒体内苹果酸脱氢酶的催化下重新生成草酰乙酸和 NADH。NADH 进入 NADH 氧化呼吸链, 生成 2.5 分子 ATP。草酰乙酸经谷草转氨酶催化生成天冬氨酸, 后者再经酸性氨基酸载体转运出线粒体转变成草酰乙酸。

二 氧化还原系统生物学

目前研究认为氧化应激在很多疾病的发生过程中起重要的作用, 从人们熟知的肿瘤、高血压、糖尿病、动脉粥样硬化到慢性疲劳综合征、神经组织退化性疾病等等。氧化应激是不是这些慢性疾病的根本原因我不是很清楚, 但我认为它肯定是个重要原因。

1 氧化还原调控物质

人体的存活必须需要氧气, 人在利用氧进行代谢, 提供能量的过程中会产生一些带电的氧分子, 我们称之为“自由基”。因为其带有不成对的电子, 需要在附近寻找额外的电子进行配对, 如果体内有抗氧化剂能够提供电子把它中和, 就不会对人体造成损伤。如果自由基没有被中和, 它就会抢夺其他分子的电子, 它可以侵犯到细胞壁、血管壁、蛋白质、脂肪, 甚至细胞核中的 DNA。目前发现的人体内重要自由基有超氧阴离子自由基、羟自由基、羧自

由基、脂氧自由基、一氧化氮自由基、硝基自由基等。产生自由基并不可怕，因为人体内有自己的抗氧化系统，可以中和掉自由基。如果氧化和抗氧化系统达到平衡，身体就不容易患病，如果平衡被打破就会产生氧化应激。

氧化应激（Oxidative Stress，OS）是指机体在遭受各种有害刺激时,体内氧化与抗氧化作用失衡，氧化程度超出氧化物的清除,体内高活性分子如活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和活性氮簇(reactive nitrogen species, RNS)产生过多,引起炎性细胞的侵入，造成组织损伤。这里所谓的活性氧簇和活性氮簇就是自由基。

很多情形和因素都会使自由基的产生增加，如情绪高度紧张、空气、水、食物的污染，吸烟、药物、紫外线照射和辐射等等。目前的进一步研究发现自由基的产生可以出现在细胞线粒体中的氧化磷酸化、免疫过程中的中性粒细胞的吞噬作用，及肝脏对水、食物、空气污染的解毒过程中，从分子水平到细胞水平都广泛存在，可以说无处不在无时不在。并且自由基是极其不稳定，这主要是由于它有未配对的电子，这些电子有高度的活性、相互影响的能力强，能对周边的环境产生重要的影响，所以必须尽快将它清除，否则就会产生氧化应激。这需要体内的抗氧化剂来清除，除了清除自由基外，抗氧化剂还可清除身体中免疫反应产生的产物。科学研究证实与年龄相关性疾病的发展和与炎症反应密切相关的疾病如糖尿病、心血管疾病、自身免疫疾病、癌症等，因为炎症反应过程产生了氧化应激，降低了细胞的抗氧化能力。

细胞内有一套完整的氧化系统和还原系统，氧化系统主要包括活性氧 / 活性氮 (ROS/RNS: reactive oxygen/nitrogen species)两大“家族”，其中活性氧 (ROS)包括 $O_2\cdot^-$ ， $HO\cdot$ ， $HO_2\cdot$ ， H_2O_2 ， $1O_2$ ， $RO\cdot$ ， $ROO\cdot$ (R 表示烷基)等，活性氮(RNS)包括 NO ， $ONOO^-$ ， NO^+ ， N_2O_3 等。主要产生自线粒体、过氧化物酶体、NADPH 氧化酶、细胞色素 P450、黄嘌呤氧化还原酶系统等，外源主要与紫外线、电离辐射、环境毒素等有关。而还原系统主要包括大分子抗氧化酶类(如：超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等)和小分子抗氧化剂(如：谷胱甘肽、维生素 C、维生素 E 等)。硫氧还蛋白系统和谷氧还蛋白系统是重要的内源抗氧化系统。二硫键异构酶 PDI 及热休克蛋白也在氧化还原平衡调控中有重要作用。正常情况下，氧化系统与还原系统处于有机平衡，细胞功能正常。一旦氧化系统与还原系统失去平衡，细胞氧化还原环境受到破坏，表现出应激和功能异常，持续不平衡将导致衰老及相关疾病，如动脉硬化、糖尿病、癌症、神经退行性疾病等都与氧化还原失衡密切相关。尤其是氧化损伤占主导时，生物大分子功能受到破坏，导致衰老发生，即自由基衰老学说的核心思想 (Fig.2.1)。

大分子抗氧化:

·过氧化物歧化酶(SOD)

·过氧化物酶(CAT)

·谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)

·硫氧还蛋白还原酶系统

·谷氧还蛋白还原酶系统

蛋白二硫键异构酶(PDI)

·热激蛋白(HSP)

抗氧化剂:

谷胱甘肽

·维生素 E,维生素 C,尿酸

活性氧 (ROS) : $O_2\cdot^-$, $HO\cdot$, H_2O_2 , $1O_2$, $RO\cdot$, $ROO\cdot$ (R 表示烷基)...

活性氮(RNS): NO , $ONOO^-$, NO^+ , N_2O_3 ...

产生来源(内源)

·线粒体

·过氧化物酶体

·NADPH 氧化酶

·细胞色素 P450

产生来源(外源)

紫外辐射

·电离辐射

·环境毒素..

Fig.2.1 细胞氧化还原调控物质 (Cellular redox regulation)

2 氧化还原协同分子生物学研究

Trx 系统

胞质硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx) 系统是细胞内主要的抗氧化系统之一, 由硫氧还蛋白 1 (thioredoxin 1, Trx 1)、硫氧还蛋白还原酶 1 (thioredoxin 1, TrxR 1)和 NADPH 组成, 通过可逆的半胱氨酸修饰维持细胞内氧化还原平衡。Trx 1 和 TrxR 1 的表达及其活性在许多肿瘤类型中上调, 导致细胞增殖、存活、耐药和细胞凋亡抑制。

GRX 系统

谷胱甘肽 (glutathione/glutaredoxin, GRX)是主要的细胞硫醇蛋白, 由谷氨酰胺、半胱氨酸和甘氨酸三种氨基酸组成, 通过二硫交换反应调节某些酶的活性, 当 GRX 过表达时保护细胞免受 H₂O₂ 诱导的凋亡[6]。当谷胱甘肽丢失, 或谷胱甘肽 / 谷胱甘肽二硫醚比值 (GSH/GSSG)降低时, 会增加氧化应激水平和肿瘤易感性, 而 GSH 水平的升高会增加癌细胞的抗氧化能力, 使它们对化疗更有耐受性。因此, 去除肿瘤细胞的这一分子屏障是恢复死亡信号, 促使凋亡的一种方法。

其他抗氧化酶类

超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutases, SOD)一种特征抗氧化酶, 能够将两个超氧化物阴离子歧化成 H₂O₂ 和分子氧。SOD 有三种表型: 主要存在于胞质的 CuZnSOD, 存在于线粒体的 MnSOD 以及胞外 SOD。细胞内 MnSOD 的缺失会引起细胞氧化应激以及细胞坏死或凋亡。过氧化还原酶 (Peroxiredoxins, PRDXs) 是以过氧化氢为电子受体催化底物氧化的酶, 能够将烷基过氧化物和 H₂O₂ 还原成相应的醇或 H₂O。PRDX 被认为是已知的最重要的抗氧化酶之一, 对于平衡细胞 H₂O₂ 的产生是必不可少的, 在细胞信号传导和代谢中发挥重要作用。在氧化应激条件下, PRDX 被 Nrf2 激活并上调, 而 PRDX 的过度表达可以促进肿瘤的生长。NO 代谢将蛋白质巯基修饰为 S-硝基硫醇, 然后进一步修饰为二硫化物、亚磺酸或 S-谷胱甘肽修饰的蛋白质, 这一过程被称为氧化还原开关。这些翻译后的修改是可逆的, 并且能够调节细胞内 ROS 的水平。转录因子参与大多数改变细胞表型的信号通路的调节, 这些转录因子最终通过调控转录程序来调控细胞的生理过程。许多转录因子是由氧化还原调节的, 包括 HIF、AP-1、 β -catenin、NF- κ B、Notch 和 C-MYC。其中大多数转录因子是细胞发育或分化的重要调节因子, 同时也参与细胞的氧化还原信号通路的调节, 可作为肿瘤治疗的靶点。根据以上靶点设计相关药物, 能通过诱导氧化应激提高细胞内活性氧的含量, 改变癌细胞的氧化还原平衡, 介导肿瘤细胞凋亡。

针对于上述靶点的化疗药物：各种疾病的发展氧化还原失衡等复杂疾病的形成和发展不是单一基因遗传因素的功能障碍，而是多种基因功能蛋白质网络共同作用的结果。除了遗传因素外，它们还受环境因素的影响，可能是遗传因素与环境因素复杂网络的产物。疾病时天人合一复杂生命系统发生氧化还原失衡，是系统疾病，应以系统科学的思想和方法为基础进行研究。近年来，高通量生物学技术为系统生物学的发展提供了数据基础。同时，复杂网络科学理论与分析方法的迅速发展为系统生物学提供了理论方法论基础。近年来，系统生物学在医学领域的应用日益广泛，为氧化还原反应的多层次分子网络调控提供巨大的发展契机。

3 系统生物学基本研究方法

生物科学技术的发展一方面对细胞内分子生物物质结构已有充分的认识，尤其是基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等高通量数据产生为系统生物学建立奠定基础，为系统生物学的兴起提供大数据基础。另一个方面是复杂网络科学理论方法的发展以及信息学、计算机技术的发展为系统生物学的发展提供了方法学基础和技术保障。目前主要系统生物学的研究方法有以下几种：

氧化还原生物网络构建

复杂系统常以网络科学理论及分析来简化处理，在网络中，系统信息将被归纳为成分网络节点，node）和相互作用（连接网络节点之间的边，edge）。大多数的系统生物学分析方法亦是以生物分子网络为研究对象的，因此首先需要有一个生物分子网络。常见的生物分子网络有蛋白质相互作用网络（protein-protein interaction network）、细胞信号传导网络、代谢网络、疾病网络、药物靶点网络等。对现有生物分子网络进行了归纳总结（Tab. 1）

Tab. 1 常见生物分子网络

网络	节点	边
蛋白质相互作用网络	蛋白质	蛋白质之间的物理相互作用
细胞信号传导网络	蛋白、金属离子、气体分子等	分子之间的生化反应
代谢网络	代谢物	生化反应
疾病网络	疾病	疾病之间相互关系
药物 - 靶点网络	药物、靶点	药物和靶点的相互作用
基因转录调控网络	转录因子、基因	转录因子和基因的转录调控
miRNA 调控网络	miRNA、mRNA	miRNA 和 mRNA 的相互作用
基因共表达网络	基因	基因的共表达关系
药物网络	药物	药物之间的相似性关系
遗传相互作用网络	基因	遗传相互作用：若基因双敲除相比于单个敲除有显著不同表型

首先建立大数据库，运用数据库数据及数学模型，通过对相关海量数据计算，构建氧化还原反应生物分子网络。生物分子网络构建的关键在于刻画任意氧化还原系统两个分子之间的相互关系。需要指出的是，生物分子之间的相互关系可以是物理上直接接触产生的作用，也可以是间接相关作用，如功能相关。对于蛋白相互作用来说，目前有基于蛋白质序列的预测方法和基于蛋白质结构的预测方法。对氧化还原细胞信号传导来说，因为确定信号传导中的生化反应目前还缺乏高通量实验技术和计算手段，因此目前的细胞信号传导网络和代谢网络，则大多是通过整理汇总文献报道信号传导的方法得到的。多年的生物医学实验研究积累了大量基因和疾病（基因疾病）的关联数据。

（online mendelian inheritance in man, OMIM, <http://omim.org/>）、miRNA 和疾病（miRNA- 疾病）的关联数据（human microRNA disease database, HMDD, 人类 microRNA 疾病数据库, <http://cmbi.bjmu.edu.cn/hmdd>）、药物和疾病（药物 - 疾病）的关联数据以及药物和靶点（药物 - 靶点）的关联数据（如 DrugBank, www.drugbank.ca/），通过简单的网络科学中的一个简单模型——二部图模型，就可以方便的构建出疾病网络。转录调控网络可以基于基因表达数据使用贝叶斯网络方法构建获得，这种方法缺点之一是难以区分转录调控关系是激活还是抑制，另外贝叶斯构建的是有向无环图，并不能很好的刻画转录调控关系。鉴于基因转录调控的复杂性，以较高准确度构建转录调控网络仍然有很长的路要走，另外通过挖掘文献或者转录调控数据库，比如 TransFac、TransmiR[、ChIPBase 等可以抽取转录因子对基因、miRNA 以及 lncRNA 等的调控信息（Fig.2.2）。

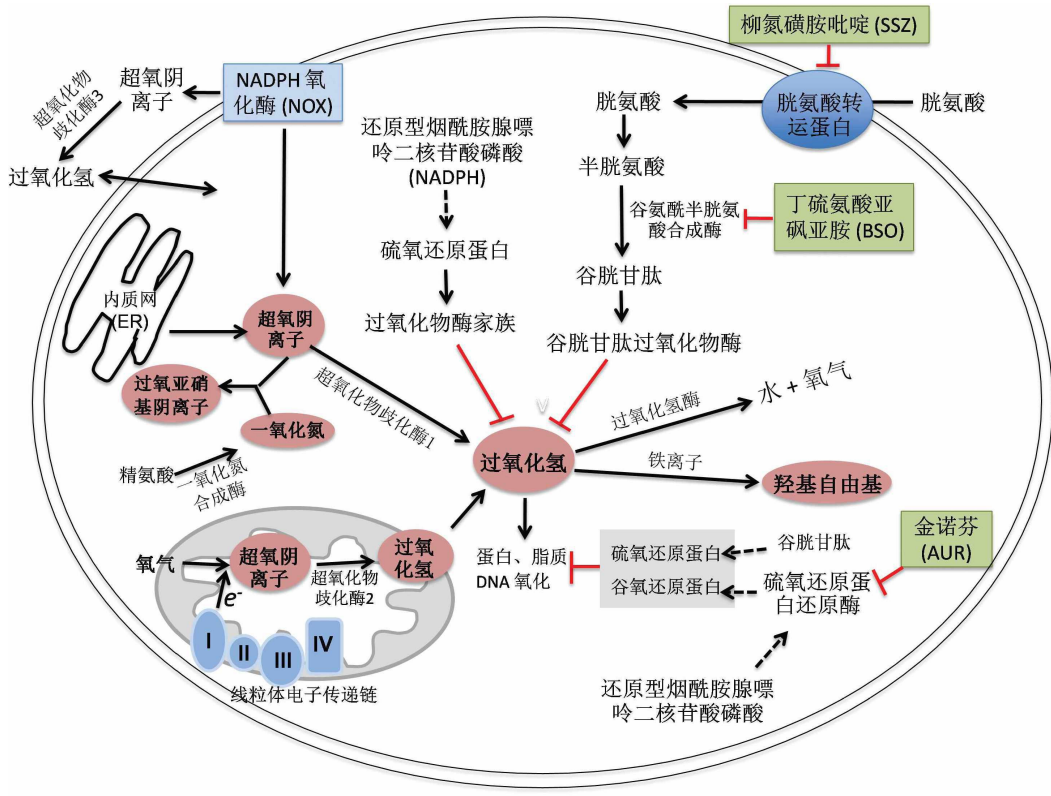


Fig.2.2 细胞内氧化还原平衡示意图

基于这些调控信息，还可以整合成更完整的转录调控网络。基于 TargetScan、PicTar 等工具可以预测 miRNA 对靶基因的调控关系，也可以从 TarBase 等数据库抽取获得实验支持的 miRNA 和靶基因调控关系，从而可以构建

miRNA 对靶基因的调控网络。基因共表达网络指的是基因表达谱的相似性网络，因此在其构建上，主要使用了相似度（距离）度量方法。通过计算任意两个基因的相似度值（或距离），再设定一个阈值，来确定两个基因的共表达关系。此类方法较多，比如 Pearson 相关、Spearman 相关、互信息、欧氏距离、测地距离等。这类方法一个共同的缺点是阈值的选择具有较大的随机性，为了改善该缺点，Horvath 等人提出一个加权的共表达网络构建模型。构建药物网络的方法较多，通过药物 - 靶点数据、药物 -miRNA 相互作用数据、药物化学结构相似度甚至药不良反应相似度都可以构建药物网络。遗传相互作用的确定因为涉及到大规模的基因敲除，因此还不能在高等生物实现，而相关研究大多集中在酵母、线虫等低等模式动物，目前也没有相关计算方法用于遗传相互作用网络的构建。

4 氧化还原基因网络及调控

基因组学是对生物体所有基因进行集体表征、定量研究及不同基因组比较研究的一门交叉生物学学科。基因组学主要研究基因组的结构、功能、进化、定位和编辑。基因组学的目的是对一个生物体所有基因进行集体表征和量化，并研究它们之间的相互关系及对生物体的影响。基因组学还包括基因组测序和分析，通过使用高通量 DNA 测序和生物信息学来组装和分析整个基因组的功能和结构。基因组学同时也研究基因组内的一些现象如上位性（一个基因对另一个基因的影响）、多效性（一个基因影响多个性状）、杂种优势（杂交活力）以及基因组内基因座和等位基因之间的相互作用等。基因组学的进步引发了以发现为基础的研究和系统生物学领域的一场革命，促进了对大脑等最复杂生物系统的理解。基因组学与转录组学、蛋白组学和代谢组学一起构成了系统生物学的组学（omics）基础。

功能基因组学是分子生物学的一个领域，它试图利用基因组项目（如基因组测序项目）产生的大量数据来描述基因（和蛋白质）的功能和相互作用。功能基因组学侧重于基因转录、翻译和蛋白质-蛋白质相互作用的动态变化，与基因组提供的 DNA 序列或结构等静态信息截然相反。功能基因组学试图从基因、RNA 转录本和蛋白质产品三个水平上回答有关 DNA 功能的问题。功能基因组学研究的一个关键特征是它们对这些问题的全基因组方法，通常涉及高通量方法，而不是传统的“个案基因”方法。基因组学的一个主要分支仍然关注于对各种生物体基因组的测序，但全基因组的知识为功能基因组学关注各种条件下基因表达的模式创造了可能。涉及到的最重要的工具是芯片技术和生物信息学。

结构基因组学试图描述由给定基因组编码的每个蛋白质的三维结构。这种基于基因组的方法允许通过实验和建模相结合方法高通量进行蛋白结构鉴定。结构基因组学与传统结构预测的主要区别在于，结构基因组学试图确定基因组编码的每一种蛋白质的结构，而不是专注于一种特定的蛋白质。随着全基因组序列的公开，通过实验和建模相结合的方法可以更快完成蛋白质结构预测，特别是由于大量测序基因组和以前解析蛋白质结构的公开，使得科学家可以根据已有同源物的结构对蛋白质结构进行建模。

结构基因组学涉及大量的结构鉴定方法，包括利用基因组序列的试验方法、基于已知同源蛋白质的序列或结构同源性基础上的建模方法、或基于没有任何已知结构同源性蛋白质的化学和物理特性的建模方法。与传统的结构生物学相反，结构基因组学来确定的蛋白质结构常常（但并不总是）先于对其功能的了解。这对结构生物信息学提出了新的挑战，比如要从蛋白质的三维结构中确定其功能。

通过网络科学理论，构建氧化还原功能系统背后基因网络物质结构及对应的网络动力机制，把结构基因组学、功能基因组学及氧化还原电位变化及生物学功能表现统一起来。

氧化还原蛋白质网络

蛋白质互作网络是由蛋白通过彼此之间的相互作用构成，来参与生物信号传递、基因表达调节、能量和物质代谢及细胞周期调控等生命过程的各个环节。系统分析大量蛋白在生物系统中的相互作用关系，对了解生物系统中蛋白质的工作原理，了解疾病等特殊生理状态下生物信号和能量物质代谢的反应机制，以及了解蛋白之间的功能联系都很重要。

一种基于序列的方法，利用卷积神经网络(CNN)结合极端学习机器(ELM)分类器来预测 RNA -蛋白质的相互作用。首先，将 RNA 和蛋白质序列转换成易于计算机处理的数字描述符。在这里，为了携带更多的生物信息，考虑使用包含生物进化信息的特定位置得分矩阵(PSSM)来转换序列数据。然后，使用 CNN 从这些数值描述符中提取隐藏的高级抽象特征。最后将这些特征输入 ELM 分类器进行准确分类。氧化还原反应的相关调节蛋白上文已介绍，各种氧化还原系统网络，构成生命氧化还原各层次过程。各种疾病形成与氧化还原反应蛋白质网络关系密切相关。通过分析疾病氧化还原蛋白质网络的特征，可充分认识疾病氧化还原失衡的动力及演变。

氧化还原代谢网络

非靶代谢组学无偏向性检测所有内源小分子代谢物，通过全谱分析对小分子代谢物定性和相对定量，了解生物体内小分子代谢物的整体代谢特征和变化规律。基于代谢全谱的功能探究，便于从整体水平，在复杂的代谢网络中寻找潜在的重要通路，是解决复杂生物学问题的重要途径，也是许多科学研究进一步深入的前提。氧化代谢产物为氧化还原物质本身，其氧化电位测定，为生物网络代谢的结果，为疾病形成的网络结果特征。

氧化还原网络分析方法的临床意义

系统生物学在理解疾病发生发展机制，在诊断与治疗，在药物筛选与靶点确定等方面已显示应用价值及前景。细胞内的氧化还原反应失衡是导致或者诱发大量人类疾病的一个非常重要的原因。广义上来说，氧化还原反应几乎涉及了所有生物学反应的过程，从分子水平，如蛋白，核酸，脂类分子的氧化，到细胞整体信号网络的调节。因此，对于氧化还原反应平衡调节的研究一直以来都是学术界的热点。

疾病与氧化还原网络失衡

复杂疾病本身属于基因网络病，单或多分子角度不能很好的理解这类疾病，在网络水平却可以发现之前不能发现的现象和规律。比如，2005 年左右，各类癌症基因组测序项目开始实施，然后，癌症基因组测序的结果表明癌症因突变的异质性非常高，即使对同一种癌症，不同病人发生遗传变异的基因也有很大区别。本来癌症基因组测序的目的是发现癌症基因组的共性，从而有利于理解、预防、诊断和治疗癌症。因此，面对着花费了巨额人力物力财力的癌症基因组测序项目，有学者开始质疑其价值所在。考虑到，虽然在基因层面上不同癌症病人的基因突变异质性较高，但在网络层面这些突变基因很可能有共性的规律。基于这一思想，我们以细胞信号传导网络为模型研究了癌症突变基因在该网络上的分布。确实如我们所期望，癌症病人突变基因虽然很不一样，但在网络水平，这些突变基因具有非常强的规律，有热点突变网络区域的存在。复杂疾病不仅和遗传因素有关，而且还受到了极强的环境因素的影响。这些疾病的发生发展和环境因素密不可分，因而，其预防、诊断和治疗亦如此，受遗传因素和环境因素相互作用的影响。一项研究中发现家庭生活环境因素对于肿瘤生长具有显著影响，并确定了和肿瘤生长相关的环境因素和遗传因素相互作用网络。

疾病演变与氧化还原网络基因预测

疾病基因确定一直是医学研究中的热点问题。除了高通量技术外，比如 GWAS、microarray 等，生物信息学也在其中扮演了重要角色。这些预测方法基本思想都是通过新基因和位置基因的某种相似度，比如序列相似度 [41]、表达谱相似度，及其他诸如通过疾病的相似度、基因功能注释相似度和文献挖掘等。近年来，系统生物学思想和方法也被应用到疾病基因的预测。其预测算法多种多样，但基本思想是功能相似基因，其关联的疾病也相似 [8]。也就是基于现有的基因和疾病关联数据，或者其他数据，通过网络信息，预测新基因和已知疾病关联基因的关系，从而预测新基因和疾病的关系。对于非编码 RNA，比如 miRNA，其思想和方法也大概如此。

疾病相关子网络的确定

在一个大的分子网络中，确定出和疾病密切相关的子网络也是系统生物学在医学研究中的重要应用。这类研究或基于实验确定的有明确物理作用的分子网络，如蛋白相互作用网络、细胞信号传导网络，或者基于通过高通量数据构建出的网络，如基因共表达网络，文献挖掘的基因网络，涉及的科学问题也是种类繁多，诸如疾病发展阶段、药物反应、非编码 RNA 网络等。

疾病生物网络标志物的确定

常常疾病生物标志物被用为可反应某种疾病相关状态，往往不能反应机体生命网络特征，只有通过对各层级特征子网络来刻画，就能够测量的来自检测对象身体、组织、细胞或体液的生物网络特征，生物标志网络在疾病风险预测、疾病诊断、病情监测、疗效判断和预后评估起着重要作用。一个全面标志生物网络标记对于降低疾病发病风险、疾病早期诊断以及疾病有效治疗起着至关重要的作用，因此筛选高敏感性和高特异性的疾病生物子网络是当前医学研究中最重要科学问题之一。而传统的分子生物标志物是基于单分子或多分子的，并没有充分考虑分子之间的相互作用，而分子之间的相互作用实际上是在复杂疾病中起重要作用的。各种分子之间的相互作用都有可能和疾病

相关，因此，各种水平的分子相互作用都可能成为疾病的网络生物标志物，比如转录调控关系，蛋白质相互作用关系，基因共表达网络，疾病相似网络等。虽然疾病网络生物标志物的研究正处于起步阶段，但是考虑到复杂疾病的网络本质，网络生物标志物筛选方法是新兴的具有潜力的疾病生物标志物筛选方法。

5 氧化还原网络调理

药物对于疾病的治疗具有重要意义。将系统生物学或网络生物学概念、方法和技术应用到药物相关研究，就形成了系统药理学或网络药理学这一新兴研究方向，网络药理学正在成为药物发现未来的重要工具。目前，网络药理学在药物靶点筛选、药物新的适应证预测、挖掘药物研发规律等方面获得了较多应用。比如 2007 年的一项研究通过对 FDA 批准药物的药物 - 靶点网络研究揭示了 FDA 批准药物和靶点的诸多规律和性质，比如在网络上药物靶点和疾病基因有距离越来越接近的趋势，这可能是一种药物的理性设计，所带来的好处可能是有利于药物更好的发挥作用。然后，Wang 等人在考察了药物靶点和疾病基因网络距离和药物不良反应关系后发现，网络距离的缩短并不总是带来好处，在网络距离过于小的情况下，药物不良反应程度显著增加，这提示我们，从不良反应的角度讲，在筛选药物靶点时网络距离过大和过小均引起较大不良反应。另外，基于药物结构相似度以及药物不良反应相似度等药物（靶点）筛选和新适应疾病预测方法也发挥了巨大的作用。

网络药理学虽然正处在起步的发展阶段，但已经在药物研发的许多方面发挥了重要作用。经过大约 10 年的发展，系统生物学产生了一批新概念、新理论与新方法，系统生物学在医学中的应用也获得了长足发展，其在挖掘疾病基因性质、理解疾病的发生发展、疾病基因预测、疾病相关子网络确定、疾病生物标志物筛选以及药理学研究等方面获得了越来越多的应用，也发挥着越来越重要。

三、氧化还原与缺血感染免疫疾病病理生理

1 氧化还原平衡与人体生理学

我国两千多年前的医书《内经》，就写了经络、脏腑、七情六淫、营卫气血等生理学理论。古希腊医书中也同样有他们的生理学概念的描述。16 世纪，Jean Fernel 开始用亚里士多德（Aristotle）提出的 *physiologia*（生理学）一词，来称呼研究人体结构与功能的这部分医学。事实上，直到 17 世纪，人体生理学不过是医学中的一章，而且是与解剖学描述结合在一起的。1628 年 William Harvey 出版了他发现血液循环的实验研究论文，标志着生理学开始成为一门独立的科学。关于生理学与医学的关系，19 世纪法国著名的生理学家 Claude Bernard 曾经十分中肯地指出：“医学是关于疾病的科学，而生理学是关于生命的科学。所以后者比前者更有普遍性。这就是为什么说生理学必然是医学的科学基础。一个医师要研究生病的人，要用生理学来阐明和发展关于疾病的科学。”人体生理学作为一门重要的医学基础理论课，不只是因为“不了解正常功能就不能理解疾病”，而更重要的是，医生在长期的临床实践中将遇到许多新问题，而认识和处理这些新问题以促使医学科学向前发展，常常要求助于生理学的理论和它的方法。

人体生理学是一门自然科学，关于人体功能活动规律的任何理论和假设，都只能从实际观察中来，而且必须通过设计完善的实验来检验、修正和发展，这样，人们对人体生理功能的认识才能日益深入、日益精确。但人体生理学又有别于物理、化学等一般自然科学，它的实验方法又有自己的特点。正如恩格斯在百余年前指出的：“生理学当然是有生命的物体的物理学，特别是它的化学，但同时它又不再专门是化学，因为一方面它的活动范围被限制了，另一方面它在这里又升到了更高的阶段。”17 世纪初生理学的实验研究，就主要是利用物理学与化学的基本方法与技术对生物体进行观察；此后生理学的方法又随着数、理、化等基本科学及其应用技术的发展而提高。

中国医学从五脏六腑、七情六淫、营卫气血等生理学角度，以虚实、寒热、表里、寒热、阴阳平衡来刻画生命活动运行规律，现代西医对人体生命活动氧化还原过程物质变化累积大量的数据，为构建人体网络生理学奠定基础。19 世纪，生理学开始进入全盛时期。首先应提到法国的著名生理学家贝尔纳，他在生理学的多方面进行了广泛的实验研究并作出贡献，特别重要的是他提出的内环境概念已成为生理学中的一个指导性理论。他指出血浆和其他细胞外液乃是动物机体的内环境，是全身细胞直接生活的环境，内环境理化因素如温度、酸碱度和渗透压等的恒定是保持生命活动的必要条件。坎农的稳态概念在 20 世纪 40 年代由于控制论的结合，才广泛地认识到机体各个部分从细胞到器官系统的活动，都依靠自身调节机制的作用而保持相对稳定状态，这些调节机制都具有负反馈作用。从此以后，控制论、系统分析和电子计算机等一系列新观念新技术的引进，使得生理学在定量研究方面迈出了一大步，出现应用系统论方法、计算机数学建模等研究的数学生理学与系统生理学这一新边缘学科。氧化还原作为人体重要的物质系统，人体各种生命活动中各种生物化学反应过程，也是氧化还原过程。氧化还原反应是所有生物基本生命现象，细胞内的营养代谢的生化反应过程本身就是氧化还原过程，氧化与还原功能的健全对人体生理功能的发挥及疾病的形成占据着重要的位置。生理学只注重各种化学物质质量的平衡，对于人体各种器官或部位氧化电位的改变及数值关注不多。不同的正常个体，器官内氧化还原电位数值无从得知，应与基因网络蛋白质网络结合起来。

2 氧化还原与疾病的形成发展

人体内环境及细胞内环境中氧化还原状态的轻微改变，对生物体及细胞的生物学功能影响巨大。从理论上说，细胞内氧化还原状态的测定必须直接通过不同氧化还原电子对的还原电位的定量测定来确定氧化还原反应是否失衡。但在实际的临床基础研究中，技术上及实际操作上非常困难。只能间接测定细胞内或内环境反应性活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 浓度来反映氧化还原状态。活性氧的失衡可能对细胞造成氧化损伤，即我们通常所说的“氧化应激(oxidative stress) ”状态。目前大量研究显示，氧化应激与恶性肿瘤、衰老、心血管系统疾病、神经退行性疾病、糖脂代谢疾病，以及各种其它疾病的过程密切相关，氧化还原失衡既是各种疾病形成的原因，也是各种疾病发展的结果。值得提醒的是，在研究认识疾病以及寻找疾病解决方法的过程中，不能机械地把氧化还原反应失衡归结于 ROS 的增加，更不能把 ROS 等同于氧化应激损伤。现实中正是如此，把 ROS 氧化应激当成致病因素，导致临床治疗方法，基本上一面到的在使用抗氧化剂治疗各种疾病，临床上发现，有时促使疾病的发展，过多使用还原剂可促使肿瘤的生长，现代西医最大的问题莫过于此了。实际上，氧化刺激既是细胞内多种氧化还原状态

敏感的蛋白的激活剂，氧化还原状态的稳态维持，不仅依靠还原酶蛋白和还原剂，同时也依靠氧化酶和氧化剂，它们之间相互作用，互生互克，依靠这些蛋白的功能，并对其下游的信号通路产生调控作用。这些蛋白分子是细胞内氧化还原状态的感受器（redox sensor），更是氧化还原反应网络稳态平衡的调节器，被 ROS 激活，而且在很多情况下这些氧化还原敏感的信号蛋白能够介导细胞的保护作用，提高细胞的应激耐受水平。因此，我们不能孤立看待某种物质的升高，深入挖掘氧化还原失衡造成各种病理损害的网络状态特征以及 ROS 产生背后还隐藏的更多层次更为复杂的调控因素，采用中医阴阳五行系统理论模型以及辩证的思维方法，分析氧化还原系统主要要素之间的相互关系及造成氧化还原失衡的主要网络特征，针对网络失衡，主要治疗靶点与整个网络的调理相结合，运用人工智能技术，首先重要治疗靶点与全面调理相结合，以实现协同多元治疗，确保生理功能可逆的可预警的氧化还原网络治疗。

疾病导致自由基的病理损害

自由基对人体的危害不会像车祸、肿瘤、疼痛、高烧等给人以直观的感受，是因为自由基存在于我们的体内，它的危害是从对细胞和组织的损伤开始，这个过程就像往一杯清水中放无色的盐，只有盐放到一定量以后我们才能感觉到咸，如果超出一定的量就会苦。

疾病导致自由基升高对细胞和组织指挥损伤是致病因素致病的基础，由于人体是由各种各样不同功能的细胞组成，因而自由基对不同细胞的损伤可导致表面看起来毫无关联的疾病。如：自由基摧毁细胞膜，导致细胞膜发生变性，使得细胞不能从外部吸收营养，也排泄不出细胞内的代谢废物，并丧失了对细菌和病毒的抵御能力；自由基攻击正在复制中的基因，造成基因突变，诱发癌症发生，自由基激活人体免疫系统，使人体表现出过敏反应，如：红斑狼疮等的自身免疫疾病；自由基作用于人体内的酶系统，导致胶原蛋白酶和硬弹性蛋白酶的释放，这些酶作用于皮肤中的胶原蛋白和硬弹性蛋白并使这两种蛋白产生过度交联并降解，结果使皮肤失去弹性，出现皱纹及囊泡；类似的作用使体内毛细血管脆性增加，使血管容易破裂，这可导静脉曲张、水肿等与血管通透性升高有关疾病的发生；自由基侵蚀机体组织，可激发人体释放各种炎症因子，导致出各种非菌性炎症；自由基侵蚀脑细胞，使人得早老性痴呆的疾病；自由基氧化血液中的脂蛋白造成胆固醇向血管壁的沉积，引起心脏病和中风；自由基引起关节膜及关节滑液的降解，从而导致关节炎；自由基侵蚀眼睛晶状体组织引起白内障；自由基侵蚀胰脏细胞引起糖尿病。总之，自由基可破坏胶原蛋白及其他结缔组织，干扰重要的生理过程，引起细胞 DNA 突变。自由基与多种疾病有关，包括心脏病、动脉硬化、静脉炎、关节炎、过敏、早老性痴呆、冠心病及癌症。

自由基与心脑血管疾病

氧自由基引起脂质过氧化，导致动脉粥样硬化，这是导致心血管疾病的主要原因。动脉粥样硬化也就是我们通称的动脉硬化，当人体内的胆固醇碰上自由基，就是动脉硬化的开始。胆固醇可以分成好的胆固醇和坏的胆固醇，其中坏的胆固醇称为低密度脂蛋白(low-density lipoproteins),简称 LDL。LDL 很容易被自由基氧化，被氧化的 LDL 经过一连串的变化，就会形成泡沫细胞，这些泡沫细胞长得正像我们吃的粥一样，会附着在我们的血管壁上就像水管里的污

垢;经过日积月累,这层粥状的污垢越积越多,体积也越来越大;当这些粥状物累积到一个程度,就会像山崩一样,破裂成碎片与血管脱离,跌进血液里,当血液碰到这些碎片,会凝聚,堆积,阻碍血液的流动,形成血栓。血栓会将血管阻塞,如果发生在供应心脏血管的冠状动脉,就是冠心病;如果发生在脑部,就会造成中风。换句话说,真正形成动脉粥样硬化的是“被自由基氧化的低密度脂蛋白(LDL)”。细胞膜被氧自由基氧化引起血小板凝集,这是脑血栓、心肌梗死形成的第一步。

自由基与糖尿病

胰脏中的 β 细胞会分泌胰岛素,帮助血液中的葡萄糖进入细胞中,转换成组织运作所需要的能量,或将多余的糖分储藏在肝,肌肉或脂肪细胞中。因免疫功能紊乱导致氧自由基升高,一旦 β 细胞被自由基氧化,并受自由基攻击积累到一定量时, β 细胞即失去分泌胰岛素的能力形成糖尿病。同时,自由基能促进四氧嘧啶诱发胰岛素依赖型糖尿病。

自由基与缺血后重灌注损伤

缺血所引起的组织损伤是致死性疾病的主要原因,诸如冠状动脉硬化与中风。但有许多证据说明仅仅缺血还不足以导致组织损伤,而是在缺血一段时间后又突然恢复供血(即重灌注)时才出现损伤。缺血组织重灌注时造成的微血管和实质器官的损伤主要是由活性氧自由基引起的,这已在多种器官中得到的证明。在创伤性休克、外科手术、器官移植、烧伤、冻伤和血栓等血液循环障碍时,都会出现缺血后重灌注损伤。在缺血组织中具有清除自由基的抗氧化酶类合成能力发生障碍,从而加剧了自由基对缺血后重灌注组织的损伤。

自由基与肺气肿

肺气肿的特点是细支气管和肺泡管被破坏、肺泡间隔面积缩小以及血液与肺之间气体交换量减少等,这些病变起因于肺巨噬细胞受到自由基侵袭,释放了蛋白水解酶类(如弹性蛋白酶)而导致对肺组织的损伤破坏。吸烟很容易引起肺气肿,原因在于香烟烟雾诱导肺部巨噬细胞的集聚与激活,吸烟者肺支气管肺泡洗出液中的嗜中性白细胞内水解蛋白酶活性高于不吸烟者,洗出液中白细胞产生的氧含量也远高于不吸烟者,由此可见,香烟及其他污染物可诱发肺气肿。

自由基与感染性疾病

人体攻击细菌病毒及病原体也是通过产生大量的氧自由基。当有病毒或细菌入侵身体时,白细胞会制造大量的自由基来消灭外来的病菌,但是过量的自由基除了吞噬病毒和细菌外,也进攻白细胞本身造成其大量死亡,结果引起溶酶体酶的大量释放而进一步杀伤或杀死组织细胞,造成骨、软骨的破坏而导致炎症和关节炎。伤害附近的组织细胞,使发炎症状恶化。由此可见,发炎过程与自由基有密切关系。有科学家认为自由基诱发关节炎的原因在于导致了透明质酸的降解,因为透明质酸是高粘度关节润滑液的主要成分。

四、氧化还原网络失衡与疾病诊断

1 疾病表型与病理生理机制

人类所患的各种疾病基本病理机制均与氧化还原失衡有关,也可以说就是氧化还原失衡本身。各种疾病的基本

病理表现不外乎缺血，以及免疫紊乱所造成，中医所讲的“气血”不足，本质上“气血”与“元气论”中的元气，以及复杂系统理论所谓的物质能量信息，三种说法是一致的。这里所讲的“血”代表的是营养能量物质，“气”代表功能性质，即生命力的“总和”，相当于西医人体免疫系统的平衡。氧化还原系统的失衡既是疾病形成主要动力，也是疾病形成的结果。人体缺血性疾病如高血压、糖尿病、肿瘤、衰老、自身免疫病、感染等疾病的病理损害的原因形成均为缺血以及相关免疫反应所造成的伤害，缺血进一步加重免疫紊乱，免疫紊乱最终导致“血”的不足。

现代西医通过测定 ROS 的变化或体内一种或几种氧化还原酶的变化，据此确定人体氧化还原的状态，至少是不全面的。正因如此，现代医学非常注重 ROS 的测定，把 ROS 的升高作为病理损害的重要因素，显然不对，应全面了解氧化还原系统物质变化，并运用复杂系统网络科学方法，建立氧化还原网络模型，探索病理状态下各层次网络稳态状况，尤其是最基层的“基元网络”（详见《华式智能无创网络医学总论》第四章）状态变化，才能全面了解氧化还原失衡的网络偏移或特征。

生物标志物

氧化应激的定量评价方法大致分为三类:1)测定由活性氧修饰的化合物;2)氧化应激图片测定活性氧消除系统酶和抗氧化物质的量;3)测定含有转录因子的氧化应激指示物。进一步尚有:1)生物体内氧化应激的程度足以产生应答;2)活体内难以蓄积;3)在活体内不是被代谢，而是稳定存在，等等。理解这些要点对于临床普及推广都很有用。

但在临床上，氧化应激的定量仍旧存在问题。因氧化应激与各种各样疾病均密切相关，故缺乏特异性，其量化指标难以用于特别指定的疾病。所以目前认为，当用于“全身评价”，或者在已经明确疾病原因为氧化应激后的“严重程度及预后”的评价。具有代表性的生物标志物:8-羟化脱氧鸟苷(8-OHdG)。

8-OHdG 是敏感的 DNA 损害标志物，因一个氢氧基接在鸟嘌呤的第 8 个碳上而形成。不过，其氧化“系由氧化应激所产生的羟自由基诱导”这一点，则为 1984 年葛西首次报道。8-OHdG 由高效液相色谱分离后，容易为电化学方法检测出，故许多研究室都能进行测定。另外，已于上世纪 90 年代研制出 8-OHdG 的特异性单克隆抗体，此后相关论文显著增加;不但用于理解各种疾病，尚以作为预防医学健康指标的价值更加受到重视。进一步，近年已使用诸多抗氧化物质进行临床干预实验，期待着通过减少 8-OHdG，来达到抗衰老和预防疾病目的。

目前报道，可导致 8-OHdG 上升的疾病就有:慢性病毒性肝炎，系统性红斑狼疮，大肠癌以及幽门螺杆菌感染引起的胃炎等。进一步尚了解到，生活方式亦可使 8-OHdG 增加，比如吸烟饮酒、剧烈运动、进食过饱和紫外线/放射线的暴露等:人们正在探寻，应该采用怎样的生活方式来控制 8-OHdG 的水平，形成生活指南，维系个体的健康。

硫氧还原蛋白(TRX)

TRX 为细胞内重要的氧化还原调节分子之一;遇有病毒感染、紫外线和环境污染等各种刺激时，将诱导其细胞内表达。即使 TRX 单独存在也可表现出对单态氧和羟自由基的消除作用，除可作为抗氧化剂使用之外，还用做还原蛋白的二硫键。进一步，就突触传递，TRX 能够抑制 ASK1 和 p38MAPK 的活化。再者，认识到 TRX 也同

样向细胞外释放，显示其细胞因子/趋化因子样作用。有报告指出，在与人类疾病的相互关系方面，HIV感染者和丙型肝炎患者的血清中，可出现 TRX 浓度的上升。此外尚注意到，对包括风湿性关节炎在内的自身免疫性疾病、缺血再灌注损伤以及慢性心功能不全之类可导致氧化应激的疾病，亦均可应用 TRX 做有效评价。TRX 已有检测试剂盒。

诊断数学模型

前面已讲述，生命为天人合一复杂系统，人类自身的思维能力及计算能力肯定无法正确认识。现代西方科技包括西医，通过实验分析，不断还原各层次物质结构，然后分析造出形成疾病的病因，这就是“祛除病因”作为现代医学主要逻辑的根本原因。事实上，疾病的形成的原因，是整体物质相互作用的结果，不可能是某一种物质或要素形成的，任何物质或要素孤立起来看，是不可知其作用性质，更不可知在疾病形成过程中作用。孤立的把一种所谓的“病因”解决后，也许所谓的“病因”在整个网络中所起的作用很重要，因此会对整个网络造成致命的伤害，引起人体生命活动功能的损害，甚至致死，现代西医治疗不可避免各种毒副作用原因在于对重要靶点地过度打击造成地。疾病地形成是系统子网络稳态出现偏移，任何去认识疾病子网络的偏移，首先需要去认识网络。对于生命复杂巨系统，人类的思维能力显然无法完成，所以人类采用分析总结再分析的方法，实践检验后再不断完善。所谓的分析，实际上在从不同的角度进行分类，通过一个事物无法掌握其活动规律，必须找出相类似的个体，通过对其深入探索，才可能概括其不同时期的特点，从而了解具有类似的特征事物的运行规律，指导将来事物的判断。上述思维过程，早在两三千年前，中医采用“取象比类”，通过比较人体外在的表象，对疾病进行分型，同时根据阴阳五行系统模型，进行功能属性分类，对各种动植物药及食物，根据外在属性（四性五味），也进行功能属性的划分，再次根据“取象比类”，进行各层次系统映射，从而对不同证型的病人进行调整治疗。从中医的思维方法来看。其核心，找出人体系统功能要素中的缺陷，然后进行调理，其理念是正确的，但上述方法都是根据外在的表象，主观模糊判断，缺乏量化精确性。

现代科技，尤其数字化技术、大数据算法等人工智能技术的发展，为医学的智能化奠定了必要的基础，仍然采用上述“取象比类”的思维方法，但“取象”不只是依靠人类自身的感官，还有各种数字化的检测仪器，尤其是反映人体状态的整体数据，如数字化的中医四诊、量子检测数据等，便于数据挖掘，然后建立数学模型，进行每一种模型的分类。几千年来，中西方对复杂生命体系统，从不同的角度进行分析总结和归纳，找到研究生命系统的各种途径和方法，不存在好与不好的差别。对于天人合一复杂巨系统，人类不可能完全掌握其整体，人工智能也永远不可能完整掌握其整体。秉承“取象比类”的方法，通过对西医诊断相同的疾病，根据现有已发现的各种角度及分型方法，对其不断地分出相类似的亚型，通过不断递级亚型的区分，实现亚型聚类的高度统一，更加逼近其自身个性化的特质，通过数学模型仿真，实现其运行规律仿真的预测。目前人为的分型方法包括辨病、辨证、辨心理特质、辨营养代谢、辨经络、辨中医体质等证型细分角度，上述方法均是根据外在表现及自身感受所进行的初步分类，现代生物学技术，可把上述外在表象类似的各种亚型，映射到微生态网络、免疫网络功能、基因、蛋白质等分子网络系

统，实现各种细分亚型的网络数学模型化。

令人遗憾，至今仍没有把氧化还原作为认识人体病理生理机制重要手段。前面已叙述过氧化还原在生命的重要性。仅仅应用于实验研究中，对某些氧化酶或剂或还原酶或剂的定量测定，往往以偏概全概括各种病理机制，根本没有病理生理网络化整体分析的意识，导致临床上把 ROS 当作是致病导致衰老的“病因”对待，显然不对。对于采用某一种氧化酶或抗氧化酶的定量测定的方法来判断氧化还原的失衡，同样不科学。虽然，我们无法对具体氧化还原过程中氧化电位进行检测，但对于人体内环境氧化电位的总体检测应该很容易。笔者在检索人体氧化电位测定相关文献时，发现的少数几篇相关文献应用于肠道电位的检测，与肠道菌群的关系以及一篇烧伤伤口氧化电位测定与感染的文章，已显示氧化电位检测的重要性。在此笔者强烈建议应把人体血液、尿液、肠道、口腔等不同部位氧化电位进行监测作为未来医学重要临床表型参数，其重要性不亚于病理诊断的价值。很有必要把氧化电位检测相关内容着重介绍。希望能引起大家的重视。

2 氧化还原电位的测定

氧化还原电位对一个水体来说，往往存在多种氧化还原电对，构成复杂的氧化还原体系，而其氧化还原电位是多种氧化物质与还原物质发生氧化还原反应的综合结果。不论反应形式如何，所谓氧化即失去电子，所谓还原即得到电子，一定伴有电子的授受过程。当将铂金电极插入可逆的氧化还原系统中，就会将电子给予电极，并成为与该系的还原能力大小相应电位的半电池。将它与标准氢电极组合所测得的电位即为该系的氧化还原电位。氧化还原是一类广泛存在的重要反应，所谓氧化还原反应是指电子从一种物质转移到另一种物质上的化学反应。在氧化还原反应中，得到电子的物质是氧化剂，失去电子的物质是还原剂；还原剂失去电子被氧化，氧化剂得到电子被还原。氧化反应往往是可逆的，在还原剂供出电子后变成氧化剂，作为氧化剂又可以接受电子变成还原剂。还原剂失去电子的倾向(或氧化剂得到电子的倾向)的大小，则称为氧化还原电位。在标准条件下，每一个氧化还原电对都有一个标准的氧化还原电位 (Fig.4.1)。



Fig.4.1 氧化电位检测

1889 年，德国化学家能斯特(H.W.Nernst)提出了双电层理论来说明电势差及原电池产生电流的机理。根据双电

层理论，当把一金属电极 M 放入它的盐溶液就构成一个半电池，在金属与其盐溶液的接触面上会发生两个不同的过程：一个金属表面的阳离子受极性水分子的吸引进入溶液的过程（金属越活泼，溶液越稀，这种倾向越大）；另一个是溶液中的水合金属离子在金属表面受到自由电子的吸引而沉积在金属表面的过程（金属越不活泼，溶液浓度越大，这种倾向越大）。当这两种方向相反的过程进行的速率相等时，即达到动态平衡： $M = M^{n+} + ne^-$ ，前一个过程的结果是在金属与其盐溶液的接触界面建立起由带负电荷的电子和带正电荷的金属离子所构成的双电层。后一个过程在平衡时金属表面聚集了金属离子而带正电荷，溶液带负电荷，从而构成了相应的双电层，这种双电层之间就存在一定的电势差。

事实上，电极电势的绝对值无法测定，只能选定某一电对的电极电势作为参比标准，将其他电对的电极电势与它比较而求出各电对平衡电势的相对值。根据国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)的建议，通常选标准氢电极为参比标准，所测得的电势称氢标电势，并且规定氢标准电极电势为零。标准氢电极是由一个镀有铂金的铜电极，在 25℃一个大气压时，浸于氢离子活度为 1kg/mol 的溶液中，其 pH=0（标准状态）而组成的。

由两个电极即两个半电池组成的原电池，其电极电势(E)之差即电动势可以测量。其间关系为： $\varepsilon = E_{\text{正极}} - E_{\text{负极}}$ ，根据物质的氧化还原能力，可以看出电极电势代数值越小，电对所对应的还原型物质还原能力越强，氧化型物质氧化能力越弱；电极电位代数值越大，电对所对应的还原型物质还原能力越弱，氧化型物质氧化能力越强。因此，电极电势可以表示氧化还原对所对应的氧化型物质或还原型物质得失电子能力（即氧化还原能力）的相对大小。

经过测量氢锌电池和铜锌电池的电动势，得到锌的标准电极电势为-0.763V，铜的标准电极电势为+0.34V。因此，锌的还原能力强，而铜离子的氧化能力强。还原剂失掉电子的倾向（氧化剂得到电子的倾向）称为氧化还原电势。在实际工作中，由于氢电极使用不便，因此常用易于制备、使用方便而且电极电势稳定的甘汞电极等作为电极电势的对比参考，称为参比电极。

氧化还原电位与自由能的关系

生物氧化过程中发生的生化反应的能量变化与一般化学反应一样可用热力学上的自由能变化来描述。自由能（free energy）是指一个体系的总能量中，在恒温恒压条件下能够做功的那一部分能量，又称为 Gibbs 自由能，用符号 G 表示。物质中的自由能（G）含量是不易测定的，但化学反应的自由能变化（ ΔG ）是可以测定的。 ΔG 很有用，它表示从某反应可以得到多少有用功，也是衡量化学反应的自发性的标准。例如，物质 A 转变为物质 B 的反应： $\Delta G = G_B - G_A$ ，当 ΔG 为负值时，是放能反应，可以产生有用功，反应可自发进行；若 ΔG 为正值时，是吸能反应，为非自发反应，必须供给能量反应才可进行，其逆反应是自发的。

氧化还原电位的作用

氧化还原电位首先可以比较氧化剂或还原剂的相对强弱，电极电势的大小反映物质在水溶液中氧化还原能力的强弱。电极电势高，对应电对中的氧化型物质是强氧化剂；还原型物质是弱还原剂；电极电势低，对应电对中的还原型物质是强还原剂，氧化型物质是弱氧化剂。氧化还原电位其次可以计算原电池的标准电动势 E^0 和电动势 E，在

组成原电池的两个半电池中，电极电势代数值较大的半电池是原电池的正极，电极电势代数值较小的半电池是原电池的负极。原电池的电动势等于正极的电极电势减去负极的电极电势。氧化还原电位还可以判断氧化还原反应进行的程度，化学反应进行的程度可以根据标准平衡常数来衡量，氧化还原反应的标准平衡常数可根据有关电对的标准电极电势求得，因此，用电极电势可以判断氧化还原反应进行的程度。氧化还原电位能测定溶液的 pH 及物质的某些常数弱酸的 pH、解离常数 K、难溶化合物的溶度积 K_{sp} 、配合物的稳定常数 K_f 等都可以用测定电池电极电势的方法求得。最后氧化还原电位在生物领域内有一定的应用，我们知道机体环境中的氧化还原电势和它的含氧量有着密切的相关性。环境中的氧浓度减少，由于还原作用而造成氧化还原电势降低，因此氧浓度与氧化还原电势之间有密切关系，但两者对厌氧菌的生长繁殖还没有完全弄清楚。正常人组织中的氧化还原电势约为+150mV，而人体大肠中的氧化还原电势约为-250mV，因此含有大量的厌氧菌。普通培养基在有氧的环境下，氧化还原电势在+300mV左右，而厌氧菌需在-200mV左右才能生长，故厌氧菌培养必须与氧隔绝，或降低培养基的氧化还原电势。Hanke等(1943)提出环境中的氧化还原电位是厌氧菌生长的决定性因素，他们认为某些厌氧菌培养在氧化还原电势低的培养基上，即使放在有氧的气体中也能生长。但也有人认为对厌氧菌生长起决定性作用的是氧张力，而不是氧化还原电位，如类杆菌、突破芽孢梭菌、扩大消化链球菌等多种厌氧菌，均能在无氧环境下生长，并不受环境中氧化还原电位的影响。

氧化还原电位测定简单，对人体氧化还原状态的失衡判断十分重要，也很有必要。我们每天与外界进行各种物质交换，其氧化电位的决定人体氧化电位的改变。根据氧化电位守恒原理，人体氧化电位出现偏移，可采用食物及水药品进行调节。在养殖业对食料及水等进行氧化电位检测，何况人体？

4 人体氧化电位监测与疾病转归

氧化还原电位是水质中一个重要指标，它虽然不能独立反应水质的好坏，但是能够综合其他水质指标来反应水族系统中的生态环境。

什么是氧化还原电位呢？在水中，每一种物质都有其独自の氧化还原特性。简单的，我们可以理解为：在微观上，每一种不同的物质都有一定的氧化-还原能力，这些氧化还原性不同的物质能够相互影响，最终构成了一定的宏观氧化还原性。所谓的氧化还原电位就是用来反应水溶液中所有物质反映出来的宏观氧化-还原性。氧化还原电位越高，氧化性越强，电位越低，氧化性越弱。电位为正表示溶液显示出一定的氧化性，为负则说明溶液显示出还原性。

过滤系统，除去反硝化，实际都是一种氧化性的生化过滤装置。对于有机物来说，微生物通过氧化作用断开较长的碳链（或者打开各种碳环），再经过复杂的生化过程最终将各种不同形式的有机碳氧化为二氧化碳；同时，这些氧化作用还将氮、磷、硫等物质从相应的碳键上断开，形成相应的无机物。对于无机物来说，微生物通过氧化作用将低价态的无机物质氧化为高价态物质。这就是氧化性生化过滤的实质（这里我们只关心那些被微生物氧化分解的物质，而不关心那些被微生物吸收、同化的物质）。可以看到，在生化过滤的同时，水中物质不断被氧化。生化

氧化的过程伴随着氧化产物的不断生成，于是在宏观上来看，氧化还原电位是不断被提高的。因此，从这个角度来看，氧化还原点位越高，显示出水中的污染物质被过滤得越彻底。

回到我们始终关注的一个焦点——无机氮上，从无机氮的产生和转化过程就能很容易看出氧化还原点位所表征的意义。无机氮的来源是有机氮，比如蛋白质（氨基酸缩聚物）、杂环化物（碳、氮共同构成的环）、重氮、偶氮化物（含有氮-氮三键和氮-氮双键的物质）等。由于这些有机氮都是还原性的（这些物质的化学键不饱^和或者不够饱和，键能不够大，能够与氧形成更饱和、更稳定的化学键，因此认为他们具有还原性），容易被氧化，因此显示出较低的氧化还原电位。经过氨化细菌的氧化作用，有机氮被转化为无机氮。由于，氨、亚硝酸和硝酸的氧化性是逐渐增强的，随着硝酸的产生，氧化还原电位将被显著提高。我们都知道，硝酸是一种氧化性很强的酸，如果水溶液中大量存在硝酸，那么有机碳是很难存在的，这就是说，较高的氧化还原电位表征出水溶液中有机物被分解得较为完全。

但是，氧化还原电位是多种物质共同影响的。硝酸根离子在不同的酸碱度下显示出来的氧化性是完全不同的，酸性越强，氧化还原电位越高，反之则越低。换句话说，同样的水质，通过改变氢离子浓度就能够改变其氧化还原电位。这说明我们不能仅用氧化还原电位来简单的说硝酸根离子浓度或者说水质的好坏。或者说氧化还原电位的高低并不是水质好坏的比较标准，氧化还原电位并不能单独用于表征水质好坏，只是一个参考标准。

那么我们如何来看氧化还原电位的实际意义呢？总结下来，可以有下面几种情况：间接反映水中硝酸等物质的浓度积累程度。在鱼缸中，水质是相对稳定的，随着生化过滤的不断进行，氧化态的不断提高，溶液的氧化还原电位是不断提高的。这个点位的提高与水中高价态的无机离子浓度的积累是正相关的。换句话说，在稳定的水质中，在外界不提供其他无机离子的状况下，我们能够由氧化还原电位简单的估计出硝酸等物质在水中积累的程度。

监测过滤中微生物的氧化效率。上面提到，我们的过滤一般都是处在氧化过滤状态，不断提高水溶液的氧化还原电位。实际上，微生物就是利用自己获得的能量，维持自身及周围环境在较高的氧化还原电位上。因此，过滤中的水能够维持在一个较高的氧化还原电位环境上，通过监测过滤中的点位，我们可以间接的了解到过滤的效率。反过来，如果使用到一些还原性的过滤系统，比如反硝化过滤。实际上这些细菌就是需要处在较低的氧化还原电位上才能将硝酸还原，那么我们也可以通过氧化还原电位来估计反硝化是有足够的条件存在。一般来讲，正常的反硝化需要维持氧化还原电位在-200至-400之间，微生物才能获得足够的氢来还原硝酸。

反映出水中某些无机物的浓度和水生生物状态。在一些情况下，我们需要维持水中一些无机物的浓度，比如草缸需要不断补充二氧化碳。我们知道，二氧化碳实际上就是碳的最高氧化态，无论什么形式的碳，在被氧化后最终都是形成稳定的二氧化碳。因此我们可以在水中通过氧化还原电位来显示这种具有碳原子最高氧化态的物质的浓度。换个角度来看这个问题：草缸中，植物通过二氧化碳的吸收来释放氧气，而光线就是二氧化碳转化为氧气的催化剂。在光照基本维持恒定的情况下，二氧化碳浓度越高，氧气就释放得越多。水中较高的溶解氧则显示出较高的氧化还原电位。因此还我们可以从氧化还原电位来看出水生植物释放氧化性物质的效率。

实际上，氧化还原点位能够反映出很多水质问题以及由此带来的水生生物状态变化。只要对这个物理化学定义有一定的了解，我们就能简单的利用仪器来获取很多看不到的信息。

氧化还原电位在水产养殖上的意义。在水中，每种物质都有独立的氧化还原特性，可以简单理解为在微观上，每一种不同物质都有一定的氧化还原能力，这些氧化还原性不同的物质能够相互影响，最终构成一定的宏观氧化还原性。电位为正表示溶液显示出一定的氧化性，为负则表示溶液显示出一定的还原性。海水与淡水体系氧化还原电位实测值通常约为（400mv）（V 伏特，氧化还原电位的单位），好氧微生物一般生活在+100mV 以上，以+300mV～+400mV 为最适。氧化还原高好处就是不会产生氨氮、硫化氢、亚硝酸盐这一系列有毒有害物质，反之氧化还原电位低，就容易产生这些物质。

氧化还原电位客观反映了养殖水体的好坏，是水质变化的先行指标，能有预警之功能。氧化还原电位在降低，说明水质在恶化了，提醒我们要注意了，要增氧了、要改底了，提高电位，不要让氨氮、亚硝酸盐、硫化氢出来了。随着底泥中氧化还原电位的降低，各种微生物活性也随之发生改变。随着底泥深度增加，依次存活的微生物种类为好氧微生物、微氧微生物、兼性微生物、厌氧微生物。相应表现在氮循环上，则先是氨化细菌与硝化细菌进行有氧呼吸，产生氨氮、亚硝酸盐。

人体机体的氧化还原电位决定生命各种机能。实际上，特别是对大多数生物学上的系统来说，如不加酶和电子传递体，就不会发生可认出的反应(Fig.4.2)。氧化还原电位除能直接对电位测定外，尚可根据平衡常数的计算，使用氧化还原指示剂求得。一般生物体内的电子传递是从氧化还原电位低的方向朝高的方向，例如，有以 $\text{NAD} \rightarrow \text{黄素酶} \rightarrow \text{细胞色素 C 系} \rightarrow \text{O}_2$ 这样的方式进行的倾向，但也有因酶的特异性及其抑制而不按这种方式进行的，由于反应成分的浓度，也有可能标准电位低的系统将高的系统氧化的情况。在生物体的氧化还原系统中，多酚类和细胞色素 C.a 等是在 200-300mV 附近，细胞色素 b 和黄素酶在 0—100mV，在-330mV 位置的是 NAD，在-420mV 位置的是铁氧化还原蛋白。在活细胞中，好氧性的细胞电位高，厌氧性的电位低，酶的活性和细胞同化能力以及微生物的生长发育等也有受氧化还原电位影响的情况。氧化还原电位对一个水体来说，往往存在多种氧化还原电对，构成复杂的氧化还原体系，而其氧化还原电位是多种氧化物质与还原物质发生氧化还原反应的综合结果。不论反应形式如何，所谓氧化即失去电子，所谓还原即得到电子，一定伴有电子的授受过程。当将铂金电极插入可逆的氧化还原系统中，就会将电子给与电极，并成为与该系的还原能力大小相应电位的半电池。将它与标准氢电极组合所测得的电位即为该系的氧化还原电位。对于一个水体来说，往往存在多种氧化还原电位，构成复杂的氧化还原体系。而其氧化还原电位是多种氧化物质与还原物质发生氧化还原反应的综合结果。这一指标虽然不能作为某种氧化物质与还原物质浓度的指标，但有助于了解水体的电化学特征，分析水体的性质，是一项综合性指标

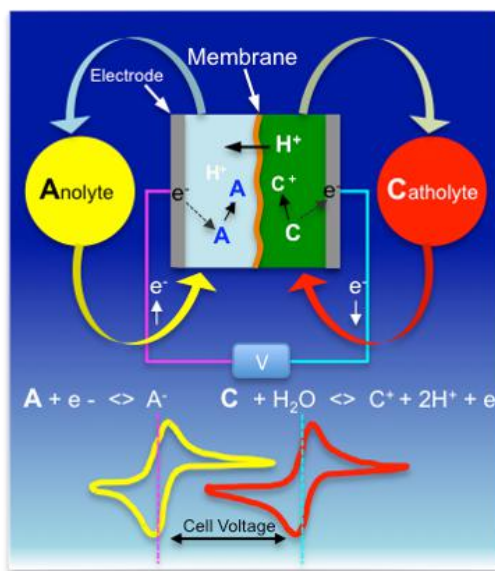


Fig.4.2 细胞氧化电位维持

微生物分为好氧微生物、严格厌氧微生物、兼性厌氧微生物、兼性好氧微生物。好氧微生物的定义就是：能够在有氧气的地方很好的生长，而且当缺少氧气时其生长就会受阻。同样理解厌氧微生物、兼性微生物。氧化还原电位主要受环境中氧的影响，同时也受环境的 pH 值以及环境中的具有氧化还原性质物质的影响。一般，好氧微生物在氧化还原电位为正时都能生长，而厌氧微生物要求氧化还原电位为负值，其中严格厌氧微生物要求氧化还原电位在 -400mV 以下。开展人体多部位的氧化电位测定以及血液尿液电位的监测，并与中医人体体质、数字化中医四诊仪、量子监测仪、生化、尿液等常规监测结合起来，结合系统生物学数据，探索人体氧化还原电位变化与机体疾病病理生理的变化相结合，并与人体各种慢性疾病的转归结合起来，将为未来医学找到另外一条具有十分意义的认识疾病，调理疾病的有效途径。将来，在诊断疾病过程中，不仅可通过辨病辨证、辩心理、辩营养代谢、辩免疫、微生态等网络，还需要辨别机体氧化还原电位。

氧化电位失衡纠正及意义探索

人体不同部位氧化还原电位合理值到目前为止，还没有相关研究，不能不说是现代西医的严重思维盲区造成的，正如人类在探索未知世界过程中，只不过是在不断逼近真理，永远不可能完全掌握复杂系统的真实运行规律。现代西医，为我们提供许许多多相关疾病分子生物学信息，让我们充分了解氧化还原系统物质结构，为我们提供了构建氧化还原网络系统打下了充分的基础，在此基础上，结合疾病的表型，将分子网络、疾病网络及多种治疗系统三者映射成一个大网络，在此基础上，实现“多元化”协同治疗，实现治疗数学化和智能化。

所有疾病包括癌症的发病基础是氧化还原失衡：协助体内抗氧化的物质，人体内有数种自行制造的抗氧化酶，是人体对抗过氧化物(自由基)的第一道防线，它们可以在过氧化物产生，即刻发挥作用，利用氧化还原作用将过氧化物转换为毒害较低或无害的物质。不过想以口服的方式补充这些抗氧化酶是不可行的，因为它们进入胃时，会被胃酸破坏而失去效用，它们包括超氧化歧化酶(Superoxide Dismutase, 简称 SOD)、谷胱甘肽过氧化酶(Glutathione Peroxidase, 简称 GSHP)、和过氧化氢酶(Catalase)。

这些抗氧化酶并不是独力完成氧化还原作用的，它们还需要某些矿物质才能发挥作用。不过值得特别注意的是：人体对这些矿物质的需要量并不高，虽然是必须的，但若是摄取过量时，反而可能发生中毒的现象，所以不可以补充过量。此外，人体抗氧化酶的产量会随着年龄的增加而减少，因此需要其他抗氧化物质的协助才能避免自由基的伤害。维持细胞内氧化还原的平衡是细胞存活的关键。当细胞内 ROS 水平开始升高，细胞会启动抗氧化系统清除过量的 ROS，活性氧选择性地与抗氧化蛋白的半胱氨酸残基结合，使细胞内氧化还原快速恢复稳态。细胞氧化应激是由于活性氧产生增强或抗氧化系统受抑制而导致的一种氧化还原失衡状态。当细胞内氧化应激水平过高时，会引起细胞坏死或凋亡。研究表明，肿瘤细胞内由于抗氧化酶的过度表达，维持着较高的氧化应激水平。如果通过药物升高细胞内 ROS 水平或抑制细胞抗氧化能力来进一步加重氧化应激，是一种潜力巨大的抗癌策略。目前，针对这一作用机制研发的化疗药物已经在临床上广泛使用。

五、 三氧、氯氧化物氧化治疗

1 氧化治疗

细胞内的氧化还原反应是通过原子丢失或获得电子来完成的，是维持细胞正常代谢的必要过程。与细胞氧化还原反应最相关的分子是活性氧（reactive oxygen species, ROS）。活性氧是一种高度反应性的分子，主要来源于线粒体、过氧化物酶体和内质网的各种代谢反应中的氧。活性氧包括自由基，如超氧阴离子（ $O_2^{\cdot-}$ ）、羟基自由基（ $\cdot OH$ ），以及过氧化氢（ H_2O_2 ）等非自由基物种，其中 H_2O_2 是一种更稳定的存在形式。在低、中度水平下，ROS 可以起到第二信使的作用，激活相应的信号通路并维持细胞的增殖。并且 ROS 还参与了与转录因子激活，调节相关的抗氧化基因的表达，如激活蛋白 1（activator protein 1, AP-1）、核因子（nuclear factor, NF- κB ）、低氧转录因子 1 α （hypoxia inducible transcription factor 1 α , HIF-1 α ）和 p53。而当细胞内 ROS 水平超出临界水平时，细胞的氧化还原平衡被打破，过量的 ROS 会造成细胞的氧化损伤。因此，维持细胞内氧化还原的平衡是细胞存活的关键。当细胞内 ROS 水平开始升高，细胞会启动抗氧化系统清除过量的 ROS，活性氧选择性地与抗氧化蛋白的半胱氨酸残基结合，使细胞内氧化还原快速恢复稳态。细胞氧化应激是由于活性氧产生增强或抗氧化系统受抑制而导致的一种氧化还原失衡状态。当细胞内氧化应激水平过高时，会引起细胞坏死或凋亡。研究表明，肿瘤细胞内由于抗氧化酶的过度表达，维持着较高的氧化应激水平。如果通过药物升高细胞内 ROS 水平或抑制细胞抗氧化能力来进一步加重氧化应激，是一种潜力巨大的抗癌策略。目前，针对这一作用机制研发的化疗药物已经在临床上广泛使用。以下介绍几种参与维持细胞氧化还原稳态的抗氧化系统，代谢分子以及转录因子，它们或可成为抑制肿瘤细胞生长的重要点。胞质硫氧还蛋白（thioredoxin, Trx）系统是细胞内主要的抗氧化系统之一，由硫氧还蛋白 1（thioredoxin 1, Trx 1）、硫氧还蛋白还原酶 1（thioredoxin 1, TrxR 1）和 NADPH 组成，通过可逆的半胱氨酸修饰维持细胞内氧化还原平衡。Trx 1 和 TrxR 1 的表达及其活性在许多肿瘤类型中上调，导致细胞增殖、存活、耐药和细胞凋亡抑制。谷胱甘肽（glutathione/glutaredoxin, GRX）是主要的细胞硫醇蛋白，由谷氨酰胺、半胱氨酸和甘氨酸三种氨基

酸组成，通过二硫交换反应调节某些酶的活性，当 GRX 过表达时保护细胞免受 H_2O_2 诱导的凋亡。当谷胱甘肽丢失，或谷胱甘肽 / 谷胱甘肽二硫醚比值 (GSH/GSSG) 降低时，会增加氧化应激水平和肿瘤易感性，而 GSH 水平的升高会增加癌细胞的抗氧化能力，使它们对化疗更有耐受性。因此，去除肿瘤细胞的这一分子屏障是恢复死亡信号，促使凋亡的一种方法。超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutases, SOD) 超氧化物歧化酶是一种特征抗氧化酶，能够将两个超氧化物阴离子歧化成 H_2O_2 和分子氧。SOD 有三种表型：主要存在于胞质的 CuZnSOD，存在于线粒体的 MnSOD 以及胞外 SOD。细胞内 MnSOD 的缺失会引起细胞氧化应激以及细胞坏死或凋亡。

过氧化还原酶 (Peroxiredoxins, PRDXs) 过氧化还原酶是以过氧化氢为电子受体催化底物氧化的酶，能够将烷基过氧化物和 H_2O_2 还原成相应的醇或 H_2O 。PRDX 被认为是已知的最重要的抗氧化酶之一，对于平衡细胞 H_2O_2 的产生是必不可少的，在细胞信号传导和代谢中发挥重要作用。在氧化应激条件下，PRDX 被 Nrf2 激活并上调，而 PRDX 的过度表达可以促进肿瘤的生长。NO 代谢将蛋白质巯基修饰为 s- 硝基硫醇，然后进一步修饰为二硫化物、亚磺酸或 s- 谷胱甘肽修饰的蛋白质，这一过程被称为氧化还原开关。这些翻译后的修改是可逆的，并且能够调节细胞内 ROS 的水平。转录因子参与大多数改变细胞表型的信号通路的调节，这些转录因子最终通过调控转录程序来调控细胞的生理过程。许多转录因子是由氧化还原调节的，包括 HIF、AP-1、 β -catenin、NF- κ B、Notch 和 c-myc。其中大多数转录因子是细胞发育或分化的重要调节因子，同时也参与细胞的氧化还原信号通路的调节，可作为肿瘤治疗的靶点。

人类在与疾病作斗争的过程中，形成各种治疗干预措施，还没有认识到氧化还原存在，就不自觉地应用到各种氧化剂或还原剂治疗各种疾病。自从现代西医发现氧化还原反应在人体中重要作用，尤其发现氧自由基 (ROS) 的存在，并发现氧自由基对细胞地攻击，从这时候起，现代医学把 ROS 作为致病因素，治疗方向主要为抗氧化治疗，把许许多多地抗氧化剂作为“保健品”，用作抗衰老及治疗各种慢性疾病，尽管使用各种还原剂，大多数慢性疾病并不见得受益，但人们仍趋之若鹜，总是在不断寻找各种还原剂抗衰老及治疗各种疾病甚至肿瘤，可见现代西医“片面”看问题所导致治疗局限性。近年来，各种临床资料显示造成疾病的始动因素是感染及缺血性疾病，氧自由基升高是人体机体产生的保护反应。氧化治疗对人体疾病的调理作用十分重要，反而发现一味抗氧化治疗，不利于感染、缺血性疾病及肿瘤的控制，甚至促进肿瘤转移。要从整体氧化还原网络具体状况，实现氧化还原失衡的合理纠正。

2 三氧 治疗的历史与现状

三氧 (O_3) 由三个氧原子组成，是一种强氧化剂，常温下半衰期约 20 分钟，易分解，易溶于水。三氧 的历史可追溯到 200 多年以前。1785 年，Van Marum 发现在放电时氧气会发生化学变化，产生一种特殊的气味。1801 年，Cruikshank 注意到在电解过程中有一种不知名的气体产生。1839 年，德国化学家 Schonbein 在巴塞罗尔发表了他的题为“电解水过程中阳极的气味”，这种刺激性的气体被正式确认为“活性氧”，并命名为三氧 (Ozone)。在那个年代，Schonbein 已认识到三氧 在自然界的任何角落，并且随海拔高度增加而浓度增加。这个伟大的发现至今仍对我们的日常生活及地球大气环境保护有着巨大的影响。1900 年前后，Von Siemens 发明了“超级感应管”，即所谓

的西门子管，这种能产生三氧 的管让人们了解到三氧 是一种非常不稳定、难以储存、能从氧气获得并且要立即使用的气体。人们发现三氧 可用于水的消毒。许多消毒水的工厂也由此而诞生。

第一次世界大战期间，德国士兵将三氧 用于治疗厌氧菌感染所致的气性坏疽。1936 年，法国医生 P.Arbourg 最早提倡将三氧 注入直肠来治疗慢性结肠炎。Payr 首先尝试将少量三氧 直接注入静脉来治疗疾病，由于有气栓的危险而被禁止。在那个医学不发达的年代，三氧 治疗给人们带来了希望，有许多探索者为此付出了不懈的努力。1954 年，Werhly 和 Steinbarth 尝试采集 5~10ml 血液盛入一种容器（圣瓶）里，接受三氧 的短暂处理后（三氧 由紫外灯照射所产生），再将血液注射入供者的肌肉内，以期增强机体抵抗力，治疗多种疾病。这就是自血疗法的雏形。然而，50 年代由于缺乏严格的试验基础和临床研究，三氧 治疗的有效性受到了怀疑。在一些发展中国家如东欧、古巴、墨西哥和南美等国备受青睐；三氧 的故乡德国、奥地利和瑞士乐意接受这种治疗方法；意大利、法国、英国、加拿大和美国的少数几个洲尚能认可，而美国的其它洲则明令禁止。

步入 20 世纪 70 年代，随着医学基础理论研究的深入，三氧 的作用机理越来越明了，三氧 治疗作为一种古老而创新的治疗方法越来越多地被世界各地的医学工作者所认同。在欧洲，几乎每一个国家都有一个或几个三氧 治疗学会。1972 年，Wolff 和 Hansler 在德国创立了第一个三氧 学会。意大利于 1984 年建立了本国的学会。1999 年，意大利发起并组建了国际医疗三氧 学会（IMOS），旨在诚实促进三氧 的基础和临床研究，建立完善的临床治疗体系，不为商业利益所驱动。目前在欧洲，三氧 主要应用于创伤及难治性溃疡（如糖尿病足）的治疗、癌症的辅助治疗、腰椎间盘突出及骨关节疾病的治疗；抗自由基防衰老、中风及病毒性肝炎等疾病的治疗，临床应用的疗效得到了充分肯定。

Bocci 是意大利 Siena 大学生理学教授，多年来一直从事三氧 治疗的多方面研究，并且注意到这种治疗方法存在着争议。1984 年以前，静脉 O₃ 注射就有肺梗塞和死亡的报道。1984 年后，这种治疗方式在意大利被列为非法。Bocci 注意到就如 P. Richelmi 所报道的那样，O₃ 无毒性但对呼吸道有强烈的刺激，因此禁止吸入。Bocci 复习其原始资料发现 O₃ 椎间盘注射能够使髓核里的蛋白多糖变性从而使压迫神经根的间盘组织萎缩，由此得出了“用 O₃ 或 O₂ 进行随机双盲、与传统治疗方法的临床研究和长期的随访是必要的”的结论。

2003 年，Andreula（来自 Bari）在 American Journal of Neuroradiology 报道了 600 例，采用每节段 4ml 浓度为 27 μ g/ml 的 O₃，神经根周围 8ml 及 40mg Depo-Medrol 和 0.5% Marcaine，CT 引导，术前未使用抗生素。病源选择为下腰痛、有或无神经根放射痛 3 月以上，不愿保守治疗。CT 或 MRI 显示为包容性间盘突出。术后 6 月进行临床评估。总有效率为 74.3%。作者认为使用皮质激素神经根阻滞在统计学上有明显的差异。27 μ g/ml 的浓度是安全有效的。2 例出现同侧肢体短暂性麻木 2 小时后缓解。无其他并发症。

2004 年，Muto, Andreula 和 Marco（来自 Bologna）联合发表了一个多中心的研究结果。总共 2200 例，时间自 1996 年 5 月至 2003 年 5 月，病例选择包括间盘突出继发间盘退变、单个或多个间盘病变、腰背术后综合征、间盘钙化、间盘突出伴椎管狭窄。临床随访 1400 例。75% 获得成功。420 例采用 CT 或 MRI 随访，间盘回缩只占 63%。无

任何神经功能障碍及感染的报道。失败患者的回顾性分析中显示多与间盘钙化、巨大间盘突出及合并椎管狭窄有关。Alexandre 报告 6665 例从 1994 年至 2000 年地多中心的研究结果，优良率达 80.9%。南方医院介入和自 2000 年在国内率先开展该项手术，至 2006 年 1 月已治疗 1000 余例患者，有效率为 82.25%。

第 8 届世界神经介入治疗大会于 2005 年 10 月 19 日至 22 日在意大利威尼斯召开，意大利放射学会主席 Marco 教授担任本届会议主席。由于意大利是开展三氧 治疗较早的国家，尤其在腰椎间盘突出方面有杰出的贡献，因此本届会议特别开设脊柱疾病介入治疗的专题，其中包括三氧 治疗研讨。来自意大利、中国、阿根廷、印度等国的学者分别对三氧 治疗颈、腰椎间盘突出进行专题报道并展开了热烈讨论，成为本届会议的一个亮点。各国专家对三氧 治疗颈腰椎间盘突出有效性给予了充分的肯定，在治疗方法上亦有许多新进展。

阿根廷医生 O. Pepa 报道将治疗按 7 周完成，即所谓“7 周疗法”。第 1 周：用浓度为 $27 \mu\text{g/ml}$ 三氧 ，间盘内注射 7ml 及神经根周围 3ml；第 2 周：相应平面的双侧小关节间隙注射 1ml；第 3 至 7 周每周行腰大肌注射，每次 30ml。O. Pepa 报道 104 例患者，10 例颈椎，94 例腰椎，疗效为显效者 78 例（75%），无改善 25 例（24.04%），加重 1 例（0.96%）。作者认为对于腰背疼痛，三氧 治疗是一种有效的手段，与外科手术比较其低风险、低花费具有明显的优势。长期疗效尚需进一步观察。印度医生 V. S. Kumar 报道一组 70 例经保守治疗无效的患者，包括巨大突出者，采用“3 周疗法”。第一周经后外侧入路在影像引导下进针，首先行间盘造影，接着于盘内注射 4ml 浓度为 $29 \mu\text{g/ml}$ 的

三氧 ，退针后于硬膜囊周围注射 12ml，术后 3 日行椎间孔注射 12ml；第二周休息；第三周再施行神经根周围、椎板及椎间孔注射。整个三氧 治疗期间结合理疗、康复、体育锻炼、生物工程、心理和营养咨询等手段同时治疗，取得良好疗效。结果有效率达 88%。其中 55% 显效，33% 有效，12% 无变化。无相应并发症发生。

颈椎由于其特殊的部位而成为治疗的高风险区，外科手术中时有发生高位截瘫的病例。三氧 治疗颈椎间盘突出与腰椎间盘突出原理相同，采用前入路穿刺进针至颈椎间盘。由于颈前区结构复杂，有许多重要的组织，如颈总动脉、颈静脉、甲状腺、气管、喉返神经、食管等，穿刺过程中有可能损伤组织结构，出现严重的并发症。若穿刺过度则会造成脊髓损伤，因此手术必须由经过专门训练的医生操作。2002 年 6 月南方医院开展了首例颈椎间盘三氧 注射术，由欧洲三氧 学会主席意大利神经放射主席 MARCO 完成。该例患者术前表现为颈肩痛及手指麻木，经 2 年的随访疗效满意，已完全康复，所有症状消失。目前我院已治疗 30 余例患者，有效率为 75.8%。国外对于颈椎间盘突出的三氧 治疗尚未见大组病例报道，Albertini 于 2002 年报道 1 例车祸外伤致急性颈椎间盘突出的患者，经盘内注射三氧 获得良好效果；Fabris 于 2003 年报道采用颈椎旁肌注三氧 治疗颈痛及颈僵直，有效率为 87.5%。在第 8 届世界神经介入治疗大会上，南方医院报道 58 例颈椎间盘突出患者，经前入路穿刺，28 例在 D S A 引导下操作，30 例在 C T 引导下完成。间盘内注射三氧 3~5ml，椎旁注射 5~8ml，随访 3~30 个月，总有效率为 75.9%，其中 56.9% 显效，19% 有效，24.1% 无效。该组是目前颈椎报道最多例数的文献。

三氧 疼痛治疗的临床应用范围亦很广泛。Moretti 等对颈肩痛的患者分别采用椎旁注射 O₂-O₃ 混合气体和抗炎

药物（如可的松+利多卡因等），发现注射 O₂-O₃ 混合气体的患者疼痛缓解的情况显著优于注射抗炎药物的患者，由此认为 O₂-O₃ 混合气体较抗炎药物具有更加确切的抗炎、镇痛作用。特别是 O₂-O₃ 混合气体聚集在神经根管附近和硬膜前间隙内可以更加有效的缓解神经根受压所致的疼痛。我们的经验认为，对于颈椎间盘突出程度较轻，根性症状为主，无明显脊髓受压萎缩及骨质增生的患者治疗效果较好，其中远期疗效亦很乐观。

除此之外，三氧 尚用于治疗关节痛、肩周炎、糖尿病溃疡、慢性溃疡性结肠炎及病毒性肝炎等。在意大利发行的三氧 治疗专业杂志 OSSIGENO-OZONOTERAPEA 上，Brina 和 Villani 报道一组关节囊及肌腱损伤疼痛的患者，采用超声引导下关节囊内注射三氧 ，取得了很好的临床缓解。Gjonovich 等对肩关节囊损伤导致顽固性疼痛的患者（尤其是棘上损伤的）采用局部注射三氧 ，结果 67% 的患者取得了疗效，这些患者不但疼痛得到了很好的控制，而且关节功能也得到恢复。Sanseverino 等报道一例对常规药物治疗无效的慢性溃疡性结肠炎的患者采用直肠灌注 O₂-O₃ 混合气体（O₃ 浓度为 10-12mg/L），每周 2-3 次，连续 6 周，结果令人满意。随访 2 年，肠镜检查患者结肠完全恢复正常。从 2002 年起治疗腰大肌劳损、肩周炎及退行性关节炎 30 余例，疼痛缓解率达 80%；1 例下肢溃疡经连续 2 日 4 次三氧 吹注治疗后，溃疡面明显缩小；2 例肠漏患者经体外瘘管三氧 局部灌注 5-7 日后，瘘管逐渐愈合。1 例胆道感染的患者，经三氧 灌注后感染明显减轻。

2000 年，三氧 治疗病毒性肝炎在欧洲被批准应用于临床。在急性肝炎的研究中显示有较好的退黄、降酶等作用；采用每周 3 次三氧 自血疗法和直肠吹气疗法，持续 8—24 周。临床研究报告显示，8 周后有效率达到 91.6%，24 周后达到 95%。开罗大学 Mawsouf 报道在丙型肝炎治疗（60 例）研究中，丙肝病毒 RNA（HCV RNA）转阴率为 37%。初步临床应用提示三氧 疗法是安全、经济和高效的肝炎治疗方法。2004 年 9 月 20-22 日，我国三氧 治疗肝病的学术会议在秦皇岛召开，随后有关的设备和技术被引进，目前已有北京、上海、广州、成都四城市的少数医院建立了三氧 治疗系统，并开始了临床治疗。我院肝病中心两例乙肝患者，接受自血法治疗一个月后体内病毒数量大幅度减少，转氨酶降至正常，效果令人满意。

关于三氧 治疗病毒性肝炎的机理，大多数学者认为主要通过以下三个方面起作用：一是三氧 及其活性代谢可诱导人体产生免疫细胞，清除肝炎病毒，此乃免疫杀伤作用；二是诱导人体产生多种细胞因子，如各种内源性干扰素、白细胞介素肿瘤坏死因子、粒细胞因子和生长转化因子等，杀灭病毒感染细胞。同时促进病毒受染肝细胞的抗原性表达，使一些隐匿性肝炎、耐药性肝炎和肝炎病毒携带者获得良好的治疗效果；三是三氧 具有保护肝作用，主要体现在通过促进血红蛋白的摄氧能力。这些方面的作用主要是通过自血疗法和直肠吹注而实现。有报道显示，三氧 促进自由基清除的作用还被广泛应用于抗衰老及运动医学等领域。

无论何种方式，三氧 都是严格禁止直接吸入肺内，因为三氧 可损伤肺泡上皮细胞。除此之外，三氧 尚有激活体内新陈代谢的作用，甲状腺机能亢进患者为此被列为三氧 治疗的禁忌；葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症即蚕豆病亦被考虑其中，这是由于该病患者的红血球缺乏抗氧化保护系统，与三氧 接触会捉到大量破坏。

目前三氧 治疗在各国存在着争议。美国 F.Vilasuso 介绍了在美国的各州对该疗法的认识是不一致的，佛罗里

达州法律规定该种疗法可作为腰椎间盘突出完全或替代性的治疗手段。Soriano 按 FDA 要求进行三氧 治疗腰椎间盘突出症的临床调查，在不久的将来有望在美国获得广泛应用。

国内较多争议之处在于三氧 浓度使用方面。肖越勇等主张使用 $60 \mu\text{g/ml}$ 来达到有效的消融效果：我们应用的经验是 $40 \mu\text{g/ml}$ 为佳；而意大利 Marco 教授提倡 $27 \mu\text{g/ml}$ 最安全有效。从俞志坚等的动物试验来看，用 6 只家犬作为试验动物，在透视介导下穿刺所选实验椎间隙，针尖置于椎间盘中央位置。抽取 10 ml 三氧 及氧气的混合气体，经穿刺针加压注入约 3 ml 于椎间盘内，然后退针至椎间孔处，将剩余气体注入。注入椎间盘的三氧 浓度分别为 $6 \mu\text{g/ml}$ 、 $30 \mu\text{g/ml}$ 及 $50 \mu\text{g/ml}$ ，另外以注入同量纯氧的椎间盘及未注入任何气体的椎间盘作为对照。注入医用三氧 的椎间盘分为两组：1 次注射和 2 次注射。一般在注射第 1 次后 1 周注射第 2 次。注射 1 次三氧 的动物分别在术后第 1 周、1 个月及 2 个月处死取标本，注射 2 次三氧 的动物分别在第 2 次术后 1 个月和 2 个月取标本。采集的标本包括：实验椎间盘的髓核组织及终板、椎间盘邻近的神经根、腰大肌及脊髓组织。结果：1、术后动物行为观察：无明显行为异常。2、大体标本观察：注入医用纯氧的各组椎间盘髓核组织在外形、色泽、盘内压力及弹性等方面与未注入任何气体的髓核比较，无明显差别。注射 $6\mu\text{g/ml}$ 医用三氧 组的椎间盘髓核，注射后第 1 周末取标本。而所取各标本，包注入医用纯氧的各组椎间盘髓核组织在外形、色泽、盘内压力及弹性等方面与未注入任何气体的髓核比较，无明显差别。注射 $6\mu\text{g/ml}$ 医用三氧 组的椎间盘髓核，注射后第 1 周末取标本。而所取各标本，包括注射 1 次和注射 2 次的髓核，注射后第 1 个月和第 2 个月所取髓核外观均表现相似。注射 $30 \mu\text{g/ml}$ 及 $50 \mu\text{g/ml}$ 医用三氧 组的椎间盘髓核，外形、色泽、盘内压力及弹性等方面均发生了较显著的变化。但总的说来，此两种浓度的医用三氧 对于髓核的影响基本相似。3、光镜下观察：正常髓核组织由髓核细胞和不定型基质组成，细胞多为 3-5 个聚集，其周围可见透亮区环绕。注入医用纯氧的各组椎间盘髓核改变与正常髓核组织相似。注入 $6\mu\text{g/ml}$ 医用三氧 的各组髓核变化基本相似。表现为髓核细胞间距增大，少数细胞核固缩，未见明显细胞坏死、溶解。基质内轻度纤维组织增生。 $30 \mu\text{g/ml}$ 及 $50 \mu\text{g/ml}$ 医用三氧 对髓核光镜下的影响基本相似。表现为：注入 1 周后，髓核细胞无明显改变，髓核基质则明显水肿。1 个月及 2 个月后，髓核内细胞数目明显减少，细胞间距离明显增大，大部分细胞坏死溶解，基质内纤维组织明显增生。

Andreula 指出在 LDH 治疗中三氧 浓度和用量是非常关键的，务必不能超过抗氧化酶（过氧化物歧化酶和过氧化氢酶）和谷胱甘肽的含量以防止过氧化物阴离子和过氧化氢(H_2O_2)的积累，后者会导致细胞膜退化。在 pH 值超过 8 的情况下，自由基主要由三氧 生成，但是当 pH 值小于 7.5 时，三氧 就会分解形成过氧化氢。在 $\text{O}_2\sim\text{O}_3$ 治疗中，三氧 以 $\text{O}_2\text{-O}_3$ 混合气体的形式发挥作用，医用三氧 在每毫升含量 $1\text{-}4 \mu\text{g}$ 的情况下是无毒的。对活兔和切除的人体间盘样本进行的试验表明，最佳的三氧 治疗浓度是 $2 \mu\text{g/ml}$ ，在此浓度下，三氧 对间盘髓核的蛋白多糖作用最直接，造成脱水及细胞破坏，并在 5 周内由纤维组织替代，生成新的组织细胞，进而造成间盘萎缩。这些效果在 5 个从接受浓度 $2 \mu\text{g/ml}$ 医用三氧 治疗的病人身上切除的间盘组织样品上得到了证实。 $\text{O}_2\sim\text{O}_3$ 治疗从中体现出的特征是间盘髓核中的蛋白多糖脱水，出现胶原纤维，细胞衰退（液泡形成并分裂），呈木乃伊化。其他的发

现例如在损害边缘的软骨细胞增生，增大和新的细胞伴随着淋巴细胞组织形成，在没有接受三氧治疗的间盘突出组织病理检查中经常发现。间盘缩小是进行间盘内三氧治疗的主要目的，因为间盘缩小可能减少神经根压迫。间盘缩小同时也可能帮助减少静脉淤血，从而改善局部微循环并增加供氧。这对于由神经根对缺氧敏感所导致的疼痛有良好帮助。三氧治疗尚有止痛和抗炎作用，能够拮抗前列腺素或者缓激肽等疼痛因子的释放，这将缓解间盘突出引起的疼痛。在随后对神经节周围

实施类固醇治疗间盘引起疼痛的效果的报告中，研究比较了两组不同治疗方式的疗效。A组为单纯椎间盘内及神经节周围三氧注射；B组为椎间盘内及神经节周围三氧注射后施行神经节周围皮质类固醇和麻醉药混合液注射术。6个月后的疗效评估发现A组有效率为70.3%而B组有效率为78.3%，反之A组无效率29.7%而B组无效率21.7%。显然B组结合了脂质类固醇激素的三氧治疗提高了有效率。他们认为间盘内和神经节周围的三氧注射加脂质类固醇激素注射对机械性疼痛和由间盘突出所诱发的疼痛都有缓解作用，而皮质类固醇加强了疗效。患者的转归分3个阶段：第一阶段，术后疼痛全部立即消除，或者部分性消除，或逐渐减轻；第二阶段，2周内疼痛逐步减轻，或者明显加剧；第三阶段，6-8周内第二次好转。第一个阶段的疼痛立即缓解在A组病人中出现的较少，而是逐步好转。而在B组病人中，麻醉药的使用也许会导致早期疼痛的缓解。将治疗结果与其他经皮穿刺方法治疗LDH结果进行对比可以说明这种治疗效果是令人满意的，特别是其疗效与胶原酶化学髓核溶解术相近。这点非常重要，因为三氧疗法显然具有更多的优势。表现在以下几个方面：所用的针更细因此创伤更小；没有过敏反应，因此无需术前用药；治疗后的不适和建议卧床休息时间短，比起胶原酶化学髓核溶解术所需要的1-2周来，三氧疗法只需要2-3天；在疗效尚不十分满意时，可以重复三氧治疗。

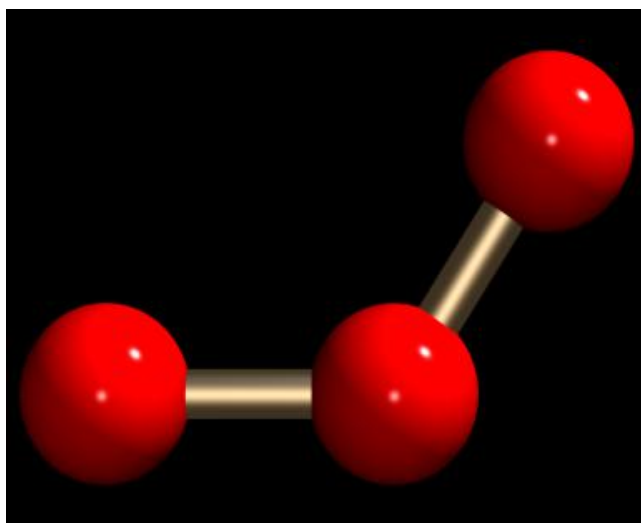
2005年Muto报道了椎间盘的改变与三氧浓度相关性的实验研究。在2只35kg猪L1~2椎间隙注射三氧，浓度分别为30 μ g/ml和50 μ g/ml，每间盘内注射2~3ml；作为对照L3~4间隙只注射纯氧。48小时后取脊柱标本。两只猪的L1~2间盘内均显示中、重度空泡变性，与三氧浓度成正相关。L3~4间盘出现轻度退变。在纤维环与髓核接合部出现裂隙状改变。本研究表明椎间盘的变性与三氧浓度密切相关，浓度越高变性越明显，并证实间盘内压力降低可减轻神经根受压。该研究对于三氧临床治疗、尤其是选择三氧浓度有重要意义。（选自何

3 三氧缺血、感染疾病适应证及用法

三氧治疗主要应用于创伤及皮肤溃疡的愈合、脑卒中、溃疡性结肠炎、风湿性疾病、关节疾病及抗衰老治疗，该治疗方法具有安全、无副作用等特点，疗效可靠。三氧治疗可迅速消除由于脑组织局部供氧不足而引起水肿，还可大大提高血氧饱和度，改善血液循环，使组织的供氧状况得到改善，有利于恢复细胞功能。

三氧治疗作用：可快速彻底地杀灭细菌、真菌和病毒，主要用于感染性疾病的治疗；能氧化胆固醇和各种毒性物质。包括：代谢废物、分解尿酸、结石等；能止疼、镇痛、无毒副作用及成瘾性。以刺激脑啡肽的释放和灭活体内致痛P物质而止疼、镇痛；刺激和增强机体的免疫功能。刺激机体免疫细胞产生干扰素、白介素；快速改变机体组织的缺氧状态。快速向组织释放氧气，降低红细胞及血小板凝集，使机体微循环改善；

三氧治疗常用的八大疗法：大自血疗法：主要用于各种感染性疾病及疼痛疾病、心脑血管病、各类中毒引起的代谢异常。小自血疗法：主要治疗过敏性疾病、性病。如：尖锐湿疣等皮肤疾病。体外套袋法：用于糖尿病足、脉管炎、皮肤化脓性感染、烧伤、脚气、压疮、风湿类风湿关节炎等。腔体注气法：如：食道炎、胃炎、结肠炎、急性胃肠炎、阴道炎、宫颈糜烂、盆腔炎。三氧 水疗法：如口腔感染、上消化道炎症、五官科感染性疾病、刀口感染、肝脓肿。酒精、农药、一氧化碳中毒等可静脉输注。三氧 油疗法：预防和治疗压疮、溃疡性疾病、全身按摩及局部揉抹。库存血转动脉血疗法：要用于重病及术后输血治疗。微创介入治疗：如腰椎间盘突出症引起的腰腿疼痛的治疗。其他部位疼痛的封闭治疗等。



氧化剂抗病毒原理

氧化型杀菌剂一般是较强的氧化剂，利用它们所产生的次氯酸、原子态氧等，使微生物体内一些和代谢有密切关系的酶发生氧化而使微生物被杀灭。该类杀菌剂一般是无机化合物。如氯、漂白粉、氯胺、次氯酸、二氧化氯、过氧化氢、高铁酸钾、过氧醋酸和三氧 等。用的较普遍的是氯气，氯气在消毒过程中，能使微量有机化合物氯化，这些氯化了的有机化合物的毒性能使微生物中毒。由于它具有杀菌力强，原料易得，使用简单的优点，仍被广泛使用。另一种无机化合物二氧化氯，它是比氯气氧化能力强 2.6 倍的强氧化剂，它在冷却水中作为杀菌剂，与氯相比，具有用量低、作用快、效果好、不受 pH 影响和与氨反应的优点。临床上，尽管不被主流医学所推崇，在辅助整合医疗的临床实践中，三氧 及四氯十氧等氧化剂用于抗乙肝病毒性肝炎、艾滋病等病毒，取得较好的疗效。

尤其 上述各种物质主要含氧原子或氯原子，如三氧 是三个氧原子、四氯十氧（**Tetrachlorodecaoxide**，）等均为人体中常见得元素，进入人体后，其发挥氧化作用后，即分解成水和氯化钠，对人体理论上毫无副作用。笔者负责任地认为，这些杀病毒、细菌及其它微生物的氧化剂，副作用相对于上述抗病毒药明显低，如何把握用药途径及用量才是问题的关键。笔者在临床中观察到，三氧、四氯十氧等氧化剂抗菌、抗病毒作用非常强，无副作用。当然任何物质，浓度过高，对正常组织也产生氧化作用，但正常细胞有天然的磷酸葡萄糖酶，可抵御一定浓度的氧化剂

侵犯。笔者临床上，对于第一次使用的患者，使用最小的剂量，逐步增加浓度，直到病者有所轻微不适为止。

三氧 杀菌、杀病毒临床应用

化学式 O_3 ，式量 47.998，氧气的一种同素异形体。有鱼腥气味的淡蓝色气体。三氧 有强氧化性，是比氧气更强的氧化剂。三氧 杀菌机理以氧化作用破坏微生物膜的结构实现杀菌作用。三氧 对细菌的灭活反应总是进行的很迅速，与其它杀菌剂不同的是：三氧 能与细菌细胞壁脂类双键反应，穿入菌体内部，作用于蛋白和脂多糖，改变细胞的通透性，从而导致细菌死亡。三氧 还作用于细胞内的核物质，如核酸中的嘌呤和嘧啶破坏 DNA。三氧 对病毒的作用首先是病毒的衣体壳蛋白的四条多肽链，并使 RNA 受到损伤，特别是形成它的蛋白质。噬菌体被三氧 氧化后，电镜观察可见其表皮被破碎成许多碎片，从中释放出许多核糖核酸，干扰其吸附到寄存体上。Vaughn 等在 4℃条件下，对比了三氧 对猿轮状病毒 SA-H 和人轮状病毒 2 型的灭活效果,发现两种病毒均能被 0.25mg/L 的三氧 迅速灭活。Crpend 等检测了经三氧 处理后的血清中艾滋病病毒(HIV)的灭活情况，证明当三氧 浓度为 4mg/L 时，可将滴度为 106CID50/mL HIV 全部灭活，病毒滴度下降 6 个对数值。



在体内，三氧接触体液可以产生单个氧原子和过氧化氢,这两种强氧化剂,一旦进入体内或接触体表的感染病灶,就会直接杀死细菌、病毒和寄生虫等病原体或体内.癌细胞。三氧 治疗急慢性病毒性肝炎效果也比较显著。病毒性肝炎患者由于肝细胞受到病毒侵害，发生水肿、变性等炎性反应，三氧 是一种强氧化剂，可以迅速使病毒的 RNA 变性，细菌的新陈代谢停止，因此，起到消炎作用。由于三氧 还有增强人体免疫力，并且诱导产生细胞因子，保护肝脏的作用，因此，三氧 被应用于治疗病毒性肝炎。三氧 治疗其抗炎、抗感染的治疗效果。可激活红细胞代谢及机体的免疫系统，增强白细胞的吞噬细菌和病毒的能力；激活抗氧化醇系统，增强体内抗氧化酶活性；改善微循环，减轻脑水肿，避免瘢痕的产生，调节脑血管的功能状态改；改善血液循环及改善血管壁状态，并能增加血管弹

性，使血粘度下降，从而抑制血栓发展；改善血物质代谢，可以降低血糖、尿酸、胆红素、乳酸、丙酮酸，降低脂质过氧化物丙二醛（MDA）和血栓素 B2(TXB2)。研究资料还显示，三氧 治疗很快能够降低患者体内的转氨酶，能够退黄，还能够降低体内病毒水平，抑制病毒复制，是一种无毒副作用的新治疗方法。2000 年，三氧治疗病毒性肝炎在欧洲被批准应用于临床，2004 年，此项技术被批准应用于我国临床治疗。在国内，已经把三氧 应用于缺血缺氧疾病、治疗妇科感染，如念珠菌性阴道炎、慢性宫颈炎以及将三氧 用于治疗烧伤引起的创面愈合，效果非常显著的报道。还可治调节免疫的作用。

附三氧应用途径及方法（选自《三氧马德里宣言》）

3.1 推荐的应用途径

下面所描述的应用途径已经被证明是安全的。这是多年来的研究和经验的结果，来自超过 2000 份备案论文。详细查阅请到 ISCO₃ 三氧治疗国际图书馆。¹⁶

我们认可的三氧治疗浓度范围来自俄罗斯三氧治疗协会出版的《三氧治疗手册（2008）》中的指南⁴⁰；德国三氧应用医学协会为三氧在疾病预防中的应用（2009）出版的《医用三氧使用指南》⁴¹；在基础和临床应用方面的指南来自古巴国家科研中心三氧研究中心出版的书籍《三氧基础和临床应用》（2008）¹⁷；重大贡献来自 Dr. Velio Bocci 博士《三氧：一种新的药物》（2010）⁴²和 AEPROMO 出版的《三氧医学应用指南：治疗的基础和指征》（2011）⁴³。

3.1.1 大份额自体血疗法（AHTmajor）

血液采集量常在 50ml 至 100ml。血液体积应限定在 200ml 以内，避免发生血流动力学紊乱的风险，特别是老年患者或循环失衡患者。

安全的血液采集范围是：1.2ml/kg 至 1.3ml/kg。例如：体重为 85kg 的患者的采血量应该为 $1.2 \times 85 = 102\text{ml}$ 。

灌注器：预贮存血液的塑料器械，必须符合 UNI EN ISO 15747:2005 标准（这是欧盟法规）。用于 O_{3x} 所有容器和设备必须耐三氧，并且不得释放邻

苯二甲酸盐,因为这些塑料颗粒对生物体有毒。因此,大自体血疗法时,优先使用玻璃器械。对于大自体血疗法时采集血液使用的塑料袋,必须耐三氧化,并且通过欧盟或FDA血液采集认证。在不做其他修改的情况下可以进行三氧化血液传输。

全身使用三氧时浓度范围:从 $10\text{ }\mu\text{g/ NmL}$ 到 $40\text{ }\mu\text{g/ NmL}$,应避免使用 $70\text{ }\mu\text{g/ NmL}$ - $80\text{ }\mu\text{g/ NmL}$ 及以上浓度,因为这种浓度增加了溶血风险,减少 2,3-DPG 及抗氧化剂生成,并且不能激活免疫能力的细胞。

抗凝剂:最好使用 ACD-A 抗凝血剂(柠檬酸葡萄糖溶液 A),美国药典(USP)建议每 100ml 血液使用 2.13%游离柠檬酸离子或 3.8%的柠檬酸钠 10ml。肝素是不可取的,因为它可以引起血小板减少⁴⁴和血小板聚集反应⁴⁵,和柠檬酸钠螯合物钙。ACD-A 的量为每 100mL 血液中 7mL-10mL。

治疗频率:治疗疗程和给予的三氧剂量的多少取决于患者的一般状况、年龄和主要疾病。一般情况下,每五次治疗后增加三氧剂量 1 次,周期在 15 和 20 次治疗之间。从临床的角度来看,病人的改善发生在第 5 和第 10 次治疗之间,并且被认为是在第 12 次治疗之后,抗氧化防御机制已经被激活。可以星期一到星期五每天治疗,也可以每周治疗两到三次。每 5-6 个月重复一次循环。

3.1.2 小自血疗法(AHTminor)

小自血疗法是免疫刺激剂疗法,相当于自体免疫接种,可自动免疫。

适应症:如银屑病、皮炎、湿疹、痤疮自动疫苗过敏和疔疮,如癌症或慢性衰弱性疾病的辅助治疗。

方法:静脉采血 5mL,抽取到已经预填充相同量的三氧-氧气混合物(5mL)

的 20mL 一次性注射器中。强烈振动 30 秒,并缓慢肌肉注射。

周期:每周治疗 5-10 次。

3.1.22 三氧化盐水

俄罗斯和乌克兰的学校利用三氧化盐水溶液（OSS）作为三氧系统应用的另一种形式，这种方法主要在这两个国家应用，并得到很好的拓展。^{40,56}其效用被大量科学研究的结果证明，并且这些研究已经提交给 1992 年至 2014 年在俄罗斯举行的八次实用科学会议。⁵⁷

由擅长三氧化化学性质研究的主要世界专家之一 S. Razumovsky 教授领导的一组研究人员通过调查三氧在水性介质中分解的过程，发现：三氧在 NaCl

22

水溶液中的分解不伴随形成与氧不同的产物，特别是没有观察到显著量的次氯酸盐和氯酸盐。这对于三氧化等渗溶液的医学应用是重要的。

在下诺夫哥罗德医学院的科学研究中心 (Scientific Research Center of the Nizhny Novgorod Medicine Academy)，俄罗斯科学家在 A. Rorolev 院士的领导下，于 1977 年 10 月成功地开发了三氧盐水溶液的方法。1979 年 4 月，三氧化溶液史无前例地应用到患有先天性心脏病的患者心脏停搏的冠状动脉系统中。1986 年 11 月，在进行假体二尖瓣放置期间首次进行体外血液三氧化。

三氧生理盐水制备的三种方法：

- 第一种方法：三支穿刺针：需要恒定的三氧气泡，以确保三氧气体的溶液处于饱和状态。
- 第二种方法：两支穿刺针：溶液被稀释至饱和，并且由于浓度随时间的降低而需要快速输注。
- 第三种方法：是同时使用两个和三个针的方法。在这种情况下，三氧盐水方法需要两针进行静脉滴注，然后从特殊罐提取周期性冒泡的三氧。盐溶液中的三氧浓度是稳定的。这种方法需要特殊的设备。

三氧推荐剂量

三氧化过程应该使用非常低的三氧浓度进行，具体量要根据患者的体重计算。

低剂量三氧：1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$.

中剂量三氧：2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$.

高剂量三氧：5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$.

23

制备三氧盐水以三氧气体浓度计算：

（请注意，溶解的三氧浓度为三氧气体浓度的 25%）

剂量公式：

剂量 (mg)=溶解的三氧浓度 (μg/mL) × 盐水体积

例：病人体重 80Kg；盐水体积 200mL

低剂量三氧： $1\mu\text{g}/\text{Kg} \times 80 \text{ Kg} = 80 \mu\text{g}$

$80 = \text{三氧气体浓度} \times 25\% \times 200$

盐水中溶解的三氧浓度 = $0.4 \mu\text{g}/\text{mL}$

从发生器的三氧气体浓度 = $1.6 \mu\text{g}/\text{NmL}$

中剂量三氧： $2\mu\text{g}/\text{Kg} \times 80 \text{ Kg} = 160 \mu\text{g}$

$160 = \text{三氧气体浓度} \times 25\% \times 200$

盐水中溶解的三氧浓度 = $0.8 \mu\text{g}/\text{mL}$

从发生器的三氧气体浓度 = $3.2 \mu\text{g}/\text{NmL}$

高剂量三氧： $5\mu\text{g}/\text{Kg} \times 80 \text{ Kg} = 400 \mu\text{g}$

$400 = \text{三氧气体浓度} \times 25\% \times 200$

盐水中溶解的三氧浓度 = $2 \mu\text{g}/\text{mL}$

从发生器的三氧气体浓度 = $8 \mu\text{g}/\text{NmL}$

三氧化盐水溶液中的三氧浓度的上限为 $2 \mu\text{g}/\text{L}$ ，超过这个限制是危险的，可能导致静脉炎。在严重的败血症和严重的病毒感染特殊病例中，在这

种情况下，浓度可以增加至 $8 \mu\text{g}/\text{L}$ 。

注意：用于一次治疗的盐水溶液的体积为 (200-400) mL。一个疗程 6~10 次。每天或每两天进行一次。

低剂量 ($0.4 \mu\text{g}/\text{mL}$) 用于刺激心血管系统疾病的免疫系统，以及产科，以防止妊娠晚期三个月胎儿缺氧和妊娠早期的毒性反应。

中剂量 ($0.8 \mu\text{g}/\text{mL}$) 用于不同病因引起的内毒素血症和各种病原引起的慢性炎性疾病。

高剂量 ($2 \mu\text{g}/\text{mL}$) 用于感染性疾病、皮肤和烧伤疾病治疗。

3.1.23 体外氧气-三氧化血液循环 (Extracorporeal blood oxygenation-ozonation, EBOO)

这种方法主要在意大利、俄罗斯、乌克兰和一些拉丁美洲国家使用，主要用于治疗严重的外周动脉疾病、冠心病、胆固醇栓塞，严重血脂异常，弥漫性脂肪瘤病 (马德龙病 Madelung)，血管源性耳聋、坏死性筋膜炎、耐抗生素的败血症、缺血性中风、慢性心力衰竭和病毒性丙型肝炎。EBOO 是大自血疗法的高级变体方法。EBOO 通过在较低的三氧浓度 ($<1 \mu\text{g}/\text{mL}$) 下处理较大体积的血液 ($4\text{L}/\text{h}$) 来放大已经报道的大自血疗法的治疗益处。EBOO 代表同时氧化和三氧化的血液从患者的一个静脉系统转移到气体交换装置 (GED)，再从 GED 转移到另一个静脉系统。上、下静脉可用于该过程。EBOO 有两个基本程序。

第一种方法基于 GED 的微孔耐三氧聚丙烯中空纤维，其外径为 $200 \mu\text{m}$ ，厚度为 $50 \mu\text{m}$ ，膜表面积为 0.22 m^2 。三氧 - 氧混合物的浓度分别为约 99% 和 1%。在该过程期间，患者的血液在中空通道内传送，并且三氧-氧混合物

从外部围绕通道。

第二种方法基于转子的使用和 GED 膜（包括可以水平旋转的玻璃瓶和固定的软木塞，软木塞上连接有三个由耐三氧聚丙烯制成的螺纹接套）。

如果该治疗过程持续一个多小时，有必要向患者介绍在一小时内使用额外剂量的肝素（1ml, 5000 IU）。这种治疗方法是通过将血液从血管换至 GED 装置，同时使用盐水溶液并去掉静脉套管。

注意：现代医学中用于临床血液透析的透析器是由高分子聚砜、纤维素和其他非耐三氧的材料。使用这类器械进行 EBOO 操作会引发血液三氧透析中产生不良物质的风险。⁵⁹⁻⁶²

3.1.24 直肠吹入

三氧的直肠吹入是一种系统性治疗路径。气体迅速在肠道与腔内物质溶解，其中粘蛋白和其他具有抗氧化活性的分泌产物容易与三氧反应，产生活性氧（ROS）和脂质过氧化产物。这些化合物穿透肌肉粘膜并进入静脉及淋巴微血管。⁶³ 这种无风险的非侵入性技术被用于儿科、老年患者、大自血疗法静脉穿刺有困难的患者。通常，这种疗法容易被接受，并可以减少剂量，与大自血疗法的剂量相似。

在慢性疾病中，适当剂量的医用三氧会产生暂时的氧化应激耐受，因此患者需要反复进行三氧治疗（平常每 20 次构成一个周期）。建议在连续的周期增加剂量，第一年时间间隔 3 至 4 个月重复。如果周期间隔有超过六个月，剂量必须与第一周期相同。已有报告显示直肠给药剂量（低、中、中上剂量）具有有益结果。高剂量只能在三氧治疗两个疗程后使用，每次间隔三个月。

剂量的范围是 10-30 $\mu\text{g}/\text{NmL}$

体积的范围是 100-200 mL

浓度高于 40 $\mu\text{g}/\text{NmL}$ 会损害肠上皮细胞。

附：三氧疗法

三氧疗法（也称臭氧疗法）是使用医用氧气、水或油作为载体，将定量的三氧经口服、皮下注射或直肠、阴道灌注作用于人体。可以单独应用，也可与传统疗法配合使用。

使用三氧的含量一般为 0.05%-5%，大部分情况下，应用三氧与纯氧混合剂成分之比为 0.05 : 99.95，也有三氧浴等外用剂，其混合剂之比为 6:94。精确的剂量依个体情况而定。临床研究表明，剂量需根据个体情况、病种等等精确定量，剂量不够未必有效，但剂量过多则会抑制免疫系统。

除了吸入途径，许多非肠道和局部途径均被应用于三氧治疗中。目前，国外已有以下十余种三氧治疗方法应用于临床医疗。

一．全身疗法

1 大自体血液疗法

抽取 50-150ml 静脉血注入到专门的带有抗凝剂的无菌容器里，然后向容器输入已准备好的三氧混合气（三氧浓度 5-30 $\mu\text{g/ml}$ ，约 50-300ml）。慢慢晃动血液，轻轻混合容器里的内容物 5 分钟，然后把血液重新回输到患者静脉中。溶解在血液中的三氧量可以用被使用气体的体积乘以三氧的浓度计算出来。一般情况下，疗程为 2-3 次至 8-10 次。

2 三氧化生理盐水静脉输入

将 200-400 毫升无菌的生理盐水预先三氧化处理，三氧浓度达到 1-6 $\mu\text{g/ml}$ ，然后以每分钟 3-7ml 的速度静脉注射。由于溶液中的三氧会快速离解，所以需要在给患者注射之前当即制备三氧化生理盐水。最初生理盐水中具有很高的三氧浓度，为了避免静脉炎，注射速度在最初的 5-10 分钟稍微慢一些（达到 30-70 滴/分），以后逐步加快。

3 三氧混合气直肠吹入

将三氧浓度为 5-40 $\mu\text{g/ml}$ 的气体 50-500ml 通过专门的装置注入直肠。时间为 0.5 分钟 ~ 5-10 分钟。为了实现上述治疗过程应事先净化肠道。这些治疗对患者的机体表现出系统的作用，有助于各方面新陈代谢失衡的调整，可以与静脉注射生理盐水或者大的自体血液疗法交替使用。此外，三氧混合气吹入法同时有着两种作用，即全身作用和局部作用。

4 小自体血液疗法

用含有 5-10ml 三氧混合气的注射器抽取 5-15ml 静脉血。仔细混合后，将三氧化了的血液在患者臀部外侧进行肌肉注射。

局部疗法

1 三氧混合气皮下注射

通常是将气体注射在疼痛部位或者皮下病灶区周围，甚至是大关节的周围。三氧的浓度从 $1\text{-}2\mu\text{g/ml}$ 到 $10\mu\text{g/ml}$ 。在一个部位的气体注入量为 $2\text{-}3\text{ml}\sim 10\text{-}12\text{ml}$ 。

2 三氧混合气肌肉注射

肌肉注射疗法的三氧浓度为 $3\text{-}20\mu\text{g/ml}$ ，注射的三氧混合气量为 $10\text{-}20\text{ml}$ 。

3 三氧混合气关节周围和关节内注入

三氧混合气中的三氧浓度为 $5\text{-}18\mu\text{g/ml}$ 。注入关节腔或者关节周围的三氧量取决于关节的数目，其注入量范围从 $1\text{-}3\text{ml}$ （小关节）到 $15\text{-}20\text{ml}$ （大关节）。

4 三氧混合气动脉及静脉内注射

这种方法是最常见的方法，但有严格的指标限制，并要求有足够的经验和谨慎细心。

5 三氧放射疗法

向针刺点注射低浓度（ $1\text{-}5\mu\text{g/ml}$ ）的气态三氧 $0.2\text{-}1.0\text{ml}$ 。从生物学角度来说，一次可作用于 5-12 个活性点。

6 三氧化的生理盐水或蒸馏水口服

口服三氧化水或者用其洗涤、喷淋。在 2-15 分钟内使盛在专门的玻璃容器或塑料容器内的液体发泡，并达到必要的浓度。三氧的增加速度和它的最终水平取决于三氧液体的类型、温度和一系列其他因素。在其他相同的条件下，应用生理盐水进行三氧化需要的时间比较长，而分解速度比蒸馏水快一些。随着液体的温度升高，溶解在水中的三氧的分解速度增加。三氧化了的液体应该在制备好后，在 10-40 分钟内使用。一般来说，三氧化后液体中的三氧浓度为 $0.5\text{-}7\mu\text{g/ml}$ 。

7 三氧混合气外部使用

在局部使用三氧混合气时必须记住，三氧的杀菌作用仅发生在潮湿的介质中。高浓度的三氧具有止血效果，低浓度的三氧气能够改善微循环，以及有利于表面受伤的血友病病人的康复。

8 三氧化油使用

用薄片把三氧油涂敷在粘膜或皮肤上，每天 1-2 次 \sim 4-6 次。应该注意的是，如果受伤部位炎性反应较严重，那么在开始治疗时，需要用普通的凡士林稀释三氧油，稀释比例为 $1:1\sim 1:3$ 。

9 常压或低压罩使用

例如使用“三氧靴”，在治疗之前先用蒸馏水或生理盐水润湿肢端，将肢端用薄片罩密封。罩内充入三氧混合气，多

余的气体进入三氧治疗仪的分解装置。治疗时间为 15-30 分钟。在皮肤表层没有损伤时，三氧的浓度为 8-10 ~ 25-30 $\mu\text{g/ml}$ 。在伤口表面有新鲜肉芽时，三氧的浓度降低为 2-5 $\mu\text{g/ml}$ 。在达到最长的治疗时间之后，从肢端取下罩子之前，向薄片罩中吹入氧气 5-10 分钟。

三氧进入体内后，三氧或其生成的过氧化氢直接或间接成为病毒、细菌、霉、微生物、疾病和衰弱的组织细胞等的克星，借着氧化作用将这些致病微生物消灭并排出体外，同时增强人体免疫功能。故治疗的病种丰富，被广泛用于治疗内、外、妇儿、口腔等诸多疾患。

治疗疾病

- 1.外科，如：烧伤、烫伤、糖尿病溃疡、慢性迁延性伤口、放射性皮炎或溃疡等各种原因引起的创伤；
- 2.皮肤病：如：痤疮、湿疹、皮炎、牛皮癣、坏疽、带状疱疹；
- 3.心脑血管疾病，如：动脉栓塞、动脉粥样硬化、雷诺氏症、心律不齐、冠心病、低血压；
- 4.呼吸系统疾病，如：肺气肿、哮喘、支气管炎、慢性肺病；
- 5.代谢免疫性疾病，如：糖尿病、变态反应性疾病、关节炎、脚气、风湿病、风湿性关节炎、慢性退化性疾病、超敏性反应、接触性皮炎、系统性红斑狼疮、克隆性疾病；
- 6.感染性疾病，如：憩室炎、腺病毒感染、疟疾、艾滋病、脑炎、脑脊髓炎、子宫内膜炎、腮腺炎、EB 病毒感染、尖锐湿疣、痛风、念珠菌感染、沙门氏菌感染、蜂窝组织炎、葡萄球菌感染、巨细胞病毒感染性疾病、梅毒、登革热、盆腔炎症；
- 7.肿瘤，如：恶性黑色素瘤、白血病、毛白血病、淋巴瘤、骨肉瘤、各种类型的肿瘤，还用于放化疗增敏、术后恢复、控制复发；
- 8.其他，如：慢性疼痛、老年性痴呆、阿迪森病、偏头痛、肌萎缩性侧索硬化单核细胞增多症、闭经、多发性硬化症、肌痛、食物中毒、帕金森病、青光眼、前列腺增生、瘫痪、急重症、输卵管积血、肝硬化、结肠炎、肝功能衰竭、耳鸣、溃疡等疾病。

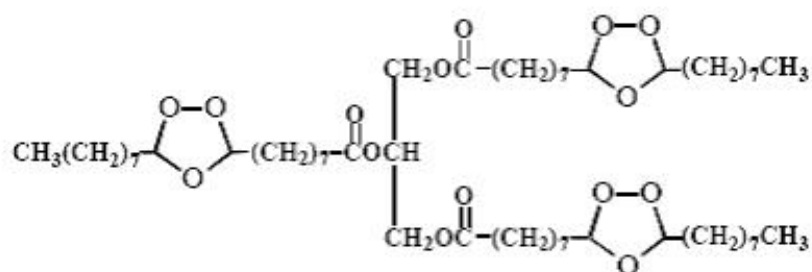
近年来，三氧疗法在临床实践中成为一种应用越来越广泛的治疗方法，这种非主流医学治疗方法可以替代那些医药制剂用量受到限制，以及各种病理情况不适于常规治疗的主要方法，他有助于稳定遭到破坏的自调节平衡，改善各个器官和系统的机能状态，活化机体的自我防护能力。在国外应用三氧疗法非常的普遍。在近年一系列的国际性专业会议上，其中包括第四届全俄罗斯应用科学会议上，发表和积累了大量的有关三氧疗法使用方面的实验和临床资料，从正反两方面明确指出了三氧的医用效用，确定了使用三氧的基本方法，使原有的治疗方法参数更加明确。

以治疗和预防为目的的三氧疗法具有非常广阔的应用前景，其安全性、临床高效性，治疗过程中患者良好的承受性，相对的价格低廉等等特点，都利于三氧疗法在各种医疗机构的单独应用或与其它治疗方法综合应用。

在过去的 20 多年，人们对使用三氧化油的兴趣不断增长。它作为一种天然的制备物，在很多国家被广泛应用于治

疗局部溃疡、细菌、真菌和寄生虫感染。Sedhi 等（2001）检测了来自古巴的三氧化太阳花油（Oleozone），结果发现，这种三氧化油对所有检测的微生物都有杀灭活性的作用。

Miura 等（2001）做了阐明三氧化油结构的报告，其结构为：



2001 年，Matsumoto 等人于日本千叶 Chiba-Tokushukai 医院临床外科，验证了 Miura 等制备的三氧化油在治疗外科术后外科术后出现的难以控制的瘻和伤口中的临床效果，包括合并腹膜炎的急性阑尾炎，骨盆内和腹部以及肛门周围脓肿等术后感染性疾病。在 28 例患者的一系列治疗中，三氧化油在 27 例病人中非常有效，并且没有任何的副作用。

组成成分：

三氧化不饱和酸脂 活性成分为三氧化物及过氧化物。

治疗作用：

抗炎、抗变态反应、杀灭细菌、微生物、及真菌、免疫诱导、促进肉芽颗粒形成

治疗范围：各种皮肤粘膜疾病、疱疹；急性湿疹；脓皮病；神经性皮炎；银屑病；疖；真菌感染；阴道炎；外阴干燥症；附件炎、前列腺病（使用特殊方法）；外伤（包括不愈伤口）；褥疮；营养不良性溃疡；肛裂；口腔炎；齿龈炎；结膜炎；耳鼻喉及其他炎症。使用方法：涂抹患处，每日 1—6 次，7 岁以下儿童治疗浓度减半。副作用：罕见皮肤接触部位引起的过敏反应，治疗结束后可自行消失。储存条件：0 — +5℃保存 24 个月。

多种皮肤粘膜疾病、疱疹；急性湿疹；脓皮病；神经性皮炎；银屑病；疖；真菌感染；阴道炎；外阴干燥症；附件炎、前列腺病（使用特殊方法）；外伤（包括不愈伤口）；褥疮；营养不良性溃疡；肛裂；口腔炎；齿龈炎；结膜炎；耳鼻喉及其他炎症。使用方法：涂抹患处，每日 1—6 次，7 岁以下儿童治疗浓度减半。副作用：罕见皮肤接触部位引起的过敏反应，治疗结束后可自行消失。储存条件：0 — +5℃保存 24 个月

4 氯氧化物的氧化作用

极易溶于水而不与水反应，几乎不发生水解（水溶液中的亚氯酸和氯酸只占溶质的 2%）；在水中的溶解度是氯的 5~8 倍。溶于碱溶液而生成亚氯酸盐和氯酸盐。国外大量的实验研究显示，二氧化氯是安全、无毒的消毒剂，无“三致”效应（致癌、致畸、致突变），同时在消毒过程中也不与有机物发生氯代反应生成可产生“三致作用”的有机氯化物或有毒类物质。但由于二氧化氯具有极强的氧化能力，应避免在高浓度时（>500ppm）使用。当使用浓度

低于 500ppm 时，其对人体的影响可以忽略，100ppm 以下时不会对人体产生任何的影响，包括生理生化方面的影响。对皮肤亦无任何的致敏作用。事实上，二氧化氯的常规使用浓度要远远低于 500ppm，一般仅在几十 ppm 左右。因此，二氧化氯也被国际上公认为安全、无毒的绿色消毒剂。广谱性：能杀死病毒、细菌、原生生物、藻类、真菌和各种孢子及孢子形成的菌体高效：0.1ppm 下即可杀灭所有细菌繁殖体和许多致病菌，50ppm 可完全杀灭细菌繁殖体、肝炎病毒、噬菌体和细菌芽孢，受温度和氨影响小：在低温和较高温度下杀菌效力基本一致；pH 适用范围广：能在 pH2~10 范围内保持很高的杀菌效率，安全无残留：不与有机物发生氯代反应，不产生三致物质和有毒物质，对人体无刺激等优点：低于 500ppm 时，其影响可以忽略，100ppm 以下对人没有任何影响。



一方面，由于所有人体病原体都是厌氧的，它们对 ClO_2 这种氧化剂没有抵抗能力；另一方面，跟其它氧化剂（如臭氧、双氧水）不同， ClO_2 的氧化能力不太强也不太弱，因此它不会氧化掉身体的有益细胞和益生菌（因为这些组织都是需氧而非厌氧的）。如此一来， ClO_2 变成为最理想的除病物质——效力强大却没副作用。

对于杀灭病毒：病毒和整个身体的大部分是由蛋白质（和水）构成的。它比其它生物体要微小上千倍。身体生产了成千上万独特的蛋白质从事不同的工作——身体的成长是通过在器官和组织内形成蛋白质，比如肌肉。

身体的每个部位需要许多不同的蛋白质，病毒的生存则依赖在其中这些蛋白质上。这些病毒赖以生存的蛋白质在二氧化氯存在时，没法成形——它们的成形被二氧化氯即时表现出来的氧化电位给阻止了。这个化学反应阻止了病毒赖以生存的蛋白质的形成，最终病毒无法生长，就会死去。

选自《氯氧化物与自然疗法》

氯氧化物极易溶于水而不与水反应，国外大量的实验研究显示，二氧化氯是安全、无毒的消毒剂，无致癌、致畸、致突变效应。由于二氧化氯具有极强的氧化能力，当使用 100ppm 以下时不会对人体产生任何的影响，包括生理生化方面的影响。事实上，二氧化氯的常规使用浓度要远远低于 500ppm，一般仅在几十 ppm 左右。因此，二

氧化氯也被国际上公认为安全、无毒的绿色消毒剂。广谱性：能杀死病毒、细菌、原生生物、藻类、真菌和各种孢子及孢子形成的菌体高效：0.1ppm 下即可杀灭所有细菌繁殖体和许多致病菌，50ppm 可完全杀灭细菌繁殖体、肝炎病毒、噬菌体和细菌芽孢，对人体无刺激等优点。在中国民间，氯氧化物用于泡脚或足浴，治疗各种慢性皮肤感染性疾病、缺血性疾病及恶性肿瘤，安全有效，取得很神奇效果。

5 氧化还原协同整体治疗

疾病数学模型化。治疗干预网络模型、协同多元化祛病，确保机体功能可逆。常规疗法的负面副作用可能与疾病本身一样具有挑战性。癌症，是因为缺陷细胞和（或）突变细胞在发展过程中、未能被免疫系统及时识别和清除。由于癌细胞不受正常的新陈代谢机制监管、它们无限制地复制，最终控制了身体系统。导致癌症的细胞分解，受到两个因素的影响：REDOX 引导下的基因表达削弱和混淆了免疫系统，以及直接引起免疫细胞功能障碍的 REDOX 不平衡。近来的科学研究已经表明，当前的癌症疗法、包括基因治疗方法效果不好，因为癌细胞一再发生突变、超出了药物作用。有证据表明：癌症主要是一种 REDOX 疾病（氧化还原疾病）。与健康细胞不同，癌细胞主要从糖酵解中获得能量，即使它们存在氧气 - 换句话说，癌细胞渴望葡萄糖。此外，癌细胞线粒体是电子超极化的，这意味着线粒体中的 REDOX（氧化还原）反应不能像正常情况那样运行，使得 REDOX（氧化还原）平衡潜力（电位）非常“关闭”。这似乎就很清楚了，关于癌症预防和治疗方面，聚焦于 REDOX（氧化还原）潜力（电位）是有益的。什么是 REDOX 信号分子？我们身体工作方式的核心，是产生能量，通过氧化还原生化反应将食物和氧气转化成能量、二氧化碳和水。这称为细胞呼吸。大分子被分解成更小的分子，在这个过程中释放能量。能量交换涉及电子从一个分子转移到另一个分子。这种被称为克雷布斯（Krebs）循环的“燃烧”会产生细胞能量（ATP）以及各种分子级别副反应。在这些副反应中产生很小的分子集合，其大小从 2-4 个原子变化，被称为 REDOX 信号分子（RSM）。它们以每秒上百万次的速度产生，也同样快速地完成它们的工作。难怪这些分子在我们的生物学中如此关键。

细胞内所有这些能量创造活动的发生场所叫做线粒体。有一些细胞，每个细胞有 5000 个线粒体（心肌），有些只有少数几个（结缔组织）。谢天谢地，我们的心脏细胞在创造和使用能量方面非常高效，它们不知疲倦、从不停歇地工作。细胞中产生的 RSM 有许多重要的使命。他们作为细胞内外的信使。它们指导诸如细胞分裂，细胞死亡循环和细胞膜受体看门者之类的细胞活动。



氧化还原平衡与治疗原理

我们应该把线粒体看作是我们生物学的核心，而 REDOX 信号分子则为其提供了一种将自身与细胞结合在一起的方式，最终将生物体组织结合在一起。这些微小的 RSM 提醒线粒体适应受到其他器官影响的细胞环境的实时变化。

简单说来，REDOX 是指原子之间有电子转移的化学反应。这个词是还原和氧化的合体词。前者是指获得电荷，后者则是失去电荷。在人类生物学中，氧化的压力或者说“生锈”的内部过程不断挑战我们。我们在各种 REDOX 机制的帮助下适应这一挑战，帮助我们保持平衡。例如，葡萄糖被氧化以产生能量，这种氧化还原反应使我们能够活着。在这个反应中产生了 REDOX 信号分子，引导和指导其他重要细胞活动，如帮助细胞清除废物，自我修复和自我防护。有趣的是，REDOX 反应的反向对照过程是光合作用。在光合作用（植物）中，二氧化碳和水在阳光和叶绿素的帮助下变回葡萄糖和氧气。

目前研究发现，在癌变与抑癌过程中，活性氧与自由基均发挥着重要作用。一直以来，人们都比较重视正常细胞和癌细胞的差异与氧的关系。在癌细胞和癌组织中 ATP 产生依赖于需氧的线粒体，同时也有很大部分依赖于无氧糖酵解。事实上，癌细胞和癌组织主要在氧浓度低的机体内环境下生存，这与细胞内 pH 值偏酸性相一致。而且，癌细胞比正常细胞的抗氧化防御系统脆弱，抗癌剂在机体局部多可产生活性氧和自由基并大量聚集于癌组织局部，这就更容易攻击癌细胞而发挥抗癌作用。增殖能力强的癌细胞其糖代谢系统和线粒体也发达，在任何环境下都能产生能量而且维持于较高状态。大多数抗癌剂主要作用于线粒体引起其功能损伤从而发挥抗肿瘤作用。

6 氧化还原稳态与网络治疗

在现实临床中，还原剂或抗氧化疗法，远比氧化剂使用普遍得多，更受医者的欢迎。人们在大自然中找寻众多的抗氧化剂，用于临床实践中，在肿瘤临床中，被广泛用于“抗肿瘤”，从对肿瘤细胞的攻击角度来看，还原剂并不利于癌细胞的凋亡，但对于机体氧化还原平衡的恢复，又是不可或缺的物质。导致抗氧化剂抗癌的“错觉”。氢气近

年来被认为最强的抗氧化剂，被应用于癌症的治疗。还原态氢是还原型辅酶II(NADPH)的简称，学名烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸，在很多生物体内的化学反应中起递氢体的作用，具有重要的意义。2007年，日本一名教授的课题组进一步发现，呼吸2%氢气能显著抑制氧化应激损伤，保护细胞免疫氧化损伤，为研究氢气控癌的机理开创了道路。NADPH是最终电子受体NADP+接受电子后的产物。NAD+和NADP+即烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD+，辅酶I)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP+，辅酶II，是NADPH的氧化形式)。NAD+和NADP+主要作为脱氢酶的辅酶，在酶促反应中起递氢体的作用。NADPH通常作为生物合成的还原剂，并不能直接进入呼吸链接受氧化。只是在特殊的酶的作用下，NADPH上的H被转移到NAD+上，然后以NADH的形式进入呼吸链。NADPH是在光合作用光反应阶段形成的，与ATP一起进入暗反应，参与CO₂的固定。NADPH的形成是在叶绿体囊状结构薄膜上完成的。还原离子疗法能够除去过剩的活性氧，解除DNA的损伤。还原离子具有极好的消除活性氧的功能，能将氢离子转换为氢原子，从而高效率的清除活性氧。还原离子通过将氢离子转换为氢原子，对癌细胞以及巨噬细胞排泄的活性氧、乳酸等具有抑制作用。对于像乳酸这样强烈的酸性物质投入还原离子后，能够将其中和，变得没有毒性，预防了癌肿瘤周围的炎症，消除了成为癌细胞增殖恶性循环的因素物质。于是就形成一个具有平衡的免疫活性、癌细胞难以生长繁殖的身体环境。并且，如果能够持续维持这种状态，对于癌症的预防和改善会带来可靠的效果。抗氧化剂治疗有益于多种疾病包括癌症的报道不少。但抗氧化剂促使肿瘤生长，相关有害的研究也不少。来自中国第三军医大学等机构的研究人员通过对小鼠研究发现，糖尿病药物中的抗氧化剂或可促进癌症扩散；来自瑞典的科学家在国际学术期刊 *science translational medicine* 上发表了一项最新研究进展，他们指出一种用于帮助慢性阻塞性肺病（COPD）病人祛痰的人造抗氧化剂药物--N-乙酰半胱氨酸可能会加速小鼠皮肤癌的扩散，这一研究结果对该药物的安全性提出了新的质疑。该药物除了用于帮助COPD病人祛痰，还有一些人将其用作保健品，他们认为抗氧化剂可以减少运动相关肌肉损伤，还可以燃脂以及降低疲劳。抗氧化补充剂虽好，多则不宜。受补充剂供应商的鼓吹，公众似乎一直误认为自由基对身体有害，而抗氧化物则为佳品。当然，就像影响我们健康的众多其他因素一样，事情远非那么简单。自由基是含有未配对电子的分子或原子。未配对电子处处惹是生非。它们生性不喜落单，因而一直在寻找其它电子，也因此异常活跃。来自美国德州大学西南医学中心儿童研究所的研究人员进行了一项研究，他们发现相比于正常细胞，癌细胞从抗氧化物得到的获益更多，这一发现增加了人们对于癌症病人食用饮食中抗氧化物的担心。在一些试验中抗氧化剂补品与特定癌症的发生率增加相关联。在一项试验中，吸烟者吸取额外的β-胡萝卜素会患有更高风险的肺癌发生率。

氧化治疗的灵活运用

生命活动背后实质为氧化与还原运动，各种治疗肿瘤方法在于干扰肿瘤细胞氧化还原代谢，最终通过产生过量的氧自由基杀死肿瘤细胞。在引起癌细胞凋亡或死亡过程中，氧化还原电位失衡，同时对生命活动过程产生多步骤的影响，产生多种多样的毒副作用，与其通过干扰人体多步骤的氧化还原干预，还不如直接使用三氧或二氧化氯氧化治疗。现实中，我们一味强调还原剂对挨整患者的调理作用，现实中已发现过度的还原剂治疗，反而促使肿瘤的

发展和转移，应根据网络状态特点，在促使系统过氧化作用，杀死肿瘤细胞的同时，控制好氧化治疗“度”，利用机体局部或全身，短暂的氧化还原失衡，达到治疗目的后，迅速使用还原剂促使机体的修复，如此循环往复，不能机械使用氧化剂和还原剂治疗肿瘤，通过网络治疗学实现个性化、量化。

参考文献

1. 张祖德. 无机化学(修订版). 中国科技大学出版社. 2010. 3.
2. 吴国庆等. 无机化学(第四版)上册. 高等教育出版社. 2002.
3. Schafer FQ, Buettner G R. Redox state and redox environment in biology [M] // Forman HJ, Fukuto J, Torres M. Signal transduction by reactive oxygen and nitrogen species: pathways and chemical principles. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2003: 1-14.
4. 王秋林, 王浩毅, 王树人. 氧化应激状态的评价. 中国病理生理杂志, 2005, 21(10): 2069-2074.
5. May JM, de Haan C. Insulin-stimulated intracellular hydrogen peroxide production in rat epididymal fat cells [J]. J Biol Chem, 1979, 254(7): 2214-2220.
6. Kansanen E, Kuosmanen SM, Leinonen H, et al. The Keap1-Nrf2 pathway: mechanisms of activation and dysregulation in cancer [J]. Redox Biol, 2013, 1: 45-49.
7. Gillies RJ, Gatenby RA. Hypoxia and adaptive landscapes in the evolution of carcinogenesis[J]. Cancer Metastasis Rev, 2007,26(2):311-317.
8. Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. Science, 1956, 123(3191): 309-314.
9. Koppenol WH, Bounds PL. The Warburg effect and metabolic efficiency: crunching the numbers[EB/OL]. (2009-09-14)[2011-04-16].
10. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(11): 891-899.
11. Zhao FQ, Keating AF. Functional properties and genomics of glucose transports[J]. Curr Genomics, 2007, 8(2): 113-128.
12. Mathupala SP, Colen CB, Parajuli P, et al. Lactate and malignant tumors: a therapeutic target at the end stage of glycolysis[J]. Bioenerg Biomembr, 2007, 39(1): 73-77.
13. Gottlieb RA, Giesing HA, Zhu JY, et al. Cell acidification in apoptosis: granulocyte colony-stimulating factor delays programmed cell death in neutrophils by up-regulating the vacuolar H⁺-ATPase[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(13): 5965-5968.
14. Goel A, Mathupala SP, Pederson PL. Glucose metabolism in cancer. Evidence that demethylation events play a role in activating type II hexokinase gene expression. J Biol Chem, 2003, 278(17): 15333-15340.
15. Gordan JD, Simon MC. Hypoxia-inducible factors: central regulators of the tumor phenotype[J]. Curr Opin Genet Dev, 2007, 17(1): 71-77.
16. Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, et al. HIF-1 mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia [J]. Cell Metab, 2006, 3(3): 177-185.

17. Lopez-Rios F, Sanchez-Arago M, Garcia-Garcia E, et al. Loss of the mitochondrial bioenergetic capacity underlies the glucose avidity of carcinomas [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(19):9013-9017.
18. Yun J, Rago C, Cheong I, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells [J]. *Science*, 2009, 325(5947):1555-1559
19. Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis [J]. *Cell*, 2006, 126(1):107-120.
20. Luo xiangjian, Cao ya. *Progress in Biochemistry and Biophysics* [J]. 2011, 38(7):585-592.
21. McLaughlin L. 1975 War-on-cancer is called 'sham', 'wishful thinking' by Nobel winner. *Boston Herald American*, March 7.
22. Jones S, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. 2008 Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 321, 1801. (doi:10.1126/science.1164368)
23. Lemmon MA, Schlessinger J. 2010 Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 141, 1117 – 1134. (doi:10.1016/j.cell.2010.06.011)
24. Zeng Q et al. 2012 CD146, an epithelial-mesenchymal transition inducer, is associated with triple-negative breast cancer. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109, 1127–1132. (doi:10.1073/pnas.1111053108)
25. Nusse R, Varmus H. 2013 Three decades of Wnts: a personal perspective on how a scientific field developed. *Wnt Signaling* 1– 23. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
26. Wu Z-Q, Li X-Y, Hu CY, Ford M, Kleer CG, Weiss SJ. 2012 Canonical Wnt signaling regulates Slug activity and links epithelial-mesenchymal transition with epigenetic breast cancer 1, early onset (BRCA1) repression. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109, 16 654 – 16 659. (doi:10.1073/pnas.1205822109)
27. Tamm I, Krueger JG. 1994 Cell-adhesion disrupting action of interleukin 6 in human ductal breast carcinoma cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 91, 3329 – 3333. (doi:10.1073/pnas.91.8.3329)
28. Lin CY, Love'n J, Rahl RB, Paranal RM, Burge CB, Bradner JE, Lee TI, Young RA. 2012 Transcriptional amplification in tumor cells with elevated c-Myc. *Cell* 151, 56– 67. (doi:10.1016/j.cell.2012.08.026)
29. Soucek L et al. 2008 Modelling Myc inhibition as a cancer therapy. *Nature* 455, 679– 683. (doi:10.1038/nature07260)
30. Filippakopoulos P et al. 2010 Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* 468, 1067 – 1073.
31. Goga A, Yang D, Tward AD, Morgan DO, Bishop JM. 2007 Inhibition of CDK1 as a potential therapy for tumors over-expressing MYC. *Nat. Med.* 13, 820– 827.
32. Ko YH, Smith BL, Wang Y, et al. 2004 Advanced cancers: eradication in all cases using 3-bromopyruvate therapy to deplete ATP. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 324, 269– 275.

33. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsichlis PN, Struhl K. 2009 Metformin selectively targets cancer stem cells and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res.* 69, 7507– 7511. (doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-2994)
34. Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. 2011 Metformin decreases the dose of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types. *Cancer Res.* 71, 3196– 3200. (doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-3471)
35. Cameron E, Pauling LC. 1979 *Cancer and vitamin C*. Philadelphia, PA: Camino Books.
36. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud L, Simonetti R, Gluud C. 2007 Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention. *JAMA* 297, 842 – 857. (doi:10.1001/jama.297.8.842)
37. 54. Kolata G. 2012 A treatment's tantalizing promise: heartbreaking ups and downs in fighting a rare cancer. *The New York Times*, 9 July 2012. 55. Kaelin WG. 2012 Use and abuse of RNAi to study mammalian gene function. *Science* 337, 421 – 422. (doi:10.1126/science.1225787)
38. Achanta G, Huang P. Role of p53 in sensing oxidative DNA damage in response to reactive oxygen species-generating agents[J]. *Cancer research*, 2004, 64(17): 6233-6239.
39. Barzilai A, Yamamoto K I. DNA damage responses to oxidative stress.DNA repair, 2004, 3(8-9): 1109-1115.
40. Ozben T. Oxidative stress and apoptosis: impact on cancer therapy[J]. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2007, 96(9): 2181-2196.
41. Raj L, Ide T, Gurkar A U, et al. Selective killing of cancer cells by a small molecule targeting the stress response to ROS[J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 231.
42. Zhang W, Zheng X, Wang X. Oxidative stress measured by thioredoxin reductase level as potential biomarker for prostate cancer[J]. *American journal of cancer research*, 2015, 5(9): 2788.
43. Estrela J M, Ortega A, Obrador E. Glutathione in cancer biology and therapy. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 2006, 43(2): 143-181.
44. Sheng Y, Abreu I A, Cabelli D E, et al. Superoxide dismutases and superoxide reductases. *Chemical reviews*, 2014, 114(7): 3854-3918.
45. Poynton R A, Hampton M B. Peroxiredoxins as biomarkers of oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 2014, 1840(2): 906-912.
46. Wang H, Bouzakoura S, De Mey S, et al. Auranofin radiosensitizes tumor cells through targeting thioredoxin reductase and resulting overproduction of reactive oxygen species[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(22): 35728.

47. Magda D, Miller R A. Motexafin gadolinium: a novel redox active drug for cancer therapy[C]//Seminars in cancer biology. Academic Press, 2006, 16(6): 466-476.
48. Baker A F, Dragovich T, Tate W R, et al. The antitumor thioredoxin-1 inhibitor PX-12 (1-methylpropyl 2-imidazolyl disulfide) decreases thioredoxin-1 and VEGF levels in cancer patient plasma[J]. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 2006, 147(2): 83-90.
49. Baidoo KE, Yong K, Brechbiel MW. Molecular pathways: targeted alpha-particle radiation therapy. Clin Cancer Res 2013; 19:530-537.
50. Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. Cancer letters 2012; 327:48-60.
51. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. Cell 2017; 171:273-285.
52. Doll S, Proneth B, Tyurina YY et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. Nature chemical biology 2017; 13:91-98.
53. Jiang, L., Kon, N., Li, T. et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. Nature 520, 57–62 (2015) doi:10.1038/nature14344