

抗氧化劑與人體健康

林信成¹ 林揚¹ 張翔² 張佑安¹

¹ 中州科技大學保健食品系

² 元培科技大學生物科術系

摘要

許多研究指出自由基在許多疾病的發展上扮演相當重要的角色，包括老化、癌症和心血管疾病等。人體在正常代謝過程會產生活性氧與自由基，然所產生的活性氧和自由基會攻擊包括蛋白質、酵素、醣類、脂質、DNA 和 RNA 等分子，而造成細胞的傷害。含氧自由基對生物體細胞和分子的傷害與許多疾病有關，因此瞭解活性氧與自由基會對體內分子造成何種傷害，在疾病的發展與預防上是相當重要的。在本文中將詳加敘述自由基與抗氧化物的反應機理，瞭解其對人體健康之影響。

關鍵字：活性氧、抗氧化劑、DNA、黃酮類化合物

壹、前言

人類生活的環境中充斥著不計其數的自由基，無時無刻不暴露於自由基的包圍與攻擊中；自由基對人體攻擊的途徑是多方面的，既有來自體內的，亦有來自外界的，例如：炒菜油煙、抽煙、機汽車排氣或是工業生產所排放的廢氣等，其中便含有大量自由基；此外，人體自身新陳代謝過程中由於氧化反應也會產生自由基。自由基對人體的攻擊最嚴重者將導致基因突變，當人體中自由基超過一定量並失去控制時，這些自由基就會亂跑亂竄，甚至去攻擊細胞膜、血清抗蛋白酶，更甚者會與基因搶奪電子，使身體造成各式各樣的疾病傷害，因此，人體必須通過食用具有抗氧化食物等方法消除體內過量的自由基。以下探討與介紹體內之抗氧化機理。

通訊作者

姓名：張佑安

E-mail: : cya0520@dragon.ccut.edu.tw

貳、抗氧化劑的作用

1. 抗氧化劑和自由基清除劑：為抵禦自由基或活性氧的侵襲，生物體除依抗氧化酶與免疫系統以外，還需要靠日常飲食攝取有清除有害自由基或抗氧化作用的營養成分發揮作用，以維持體內自由基的平衡，阻止和清除氧化作用的發生。但是，由於種種外界或內部的因素，體內自由基失衡，出現不同程度的氧化作用，甚至產生某種病理狀態或加速衰老，總是難以避免的。在這情況下，我們必須有意識地採用有效的預防措施，例如，選擇攝取富含抗氧化成分的飲食，服用抗氧化保健食品或藥物，以達到預防和治療的目的。

食品 and 藥物中的抗氧化成分，稱之為抗氧化劑，通常是經由清除自由基機制實現抗氧化作用的，稱為自由基清除劑，因此自由基清除劑與抗氧化劑在某種程度上含義相同。廣義上，抗氧化劑能抑制各種物質的氧化變質，例如，食品中的不飽和脂肪的酸敗，這種氧化性變質反應包括自由基鏈反應的引發、傳播 (propagation)、終止的三個階段。抗氧化劑能降低鏈反應傳播階段的效率，其清除作用來自於降低活性自由中間體的濃度。但有些抗氧化劑作用是抑制自由基引發劑所產生，例如螯合會引發自由基反應的微量金屬離子。雖然單旋態氧 (singlet oxygen, 以下簡稱 1O_2) 不是自由基，在某些情況下，抗氧化劑是通過消除 1O_2 發揮抗氧化作用。反過來說，自由基清除劑也不一定都是抗氧化劑。

攝取補充抗氧化劑可使體內自由基或活性氧的攻擊目標由生物大分子轉向抗氧化劑分子。選用的抗氧化劑是否能起這個作用，就在於它能否與生物分子競爭與有害自由基反應的活性。一般而言抗氧化能力愈強愈好，但太強反而會有較大的毒性，生物分子反而受到抗氧化劑的損傷，產生毒性副作用，所以選擇一種恰到好處的抗氧化劑是不容易的。

2. 維生素 C (VC) 和維生素 E (VE)：抗氧化劑能夠起抗氧化作用，我們先從熟知的天然抗氧化劑 VC 和 VE 開始來闡述抗氧化機制。

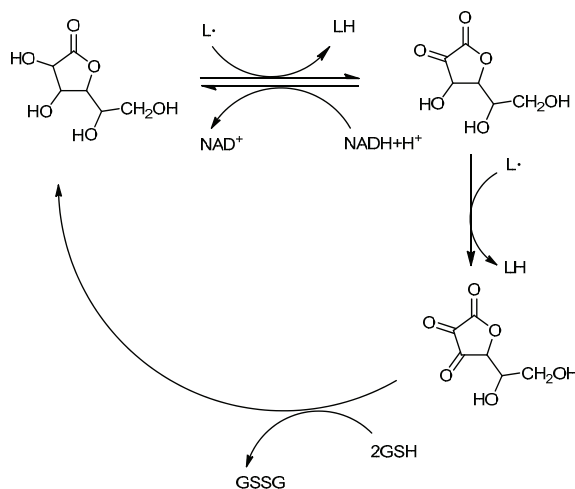


圖1-1 維生素C的抗氧化作用



(1) VC 即抗壞血酸，是生物體必不可少的自由基清除劑。圖 1-1 說明 VC 的抗氧化過程脂質自由基 L·為有害自由基，它可以引發或傳播脂質過氧化反應，也可直接進攻任何生物大分子。在沒有發生損傷生物分子之前，L·會奪取 VC 分子上的一個活潑氫原子，變成無活性的穩定分子，而 VC 分子變成無毒性自由基；VC 自由基可繼續向第二個有害自由基 L·再提供一個氫原子變成脫氫抗壞血酸，因此一個 VC 分子可連續消滅兩個自由基。VC 分子作為自由基清除劑，不但可以很快地保護 $O_2^{\cdot-}$ 和 $\cdot OH$ 損傷，還可以清除 1O_2 ，因此抗壞血酸可保護生物體免受內源性氧自由基損傷作用。人眼晶體中 SOD 活性很低，但卻含有大量的抗壞血酸。將動物放在高壓氧中，會使肺內抗壞血酸含量下降，若預先給予動物高劑量維生素 C 可減少高氧引起的肺損傷。VC 只能由食物或藥物供給，吸收後的 VC 不僅存在於細胞內，也存在於細胞外。對於自由基損傷，SOD、GSH-Px 等清除劑的防禦作用往往僅限於細胞內，故與 VC 相為互補。

(2) VE，亦稱生育酚，也是一個很重要的自由基清除劑，對超氧陰離子自由基、羥自由基、脂質過氧自由基及其他自由基，和單旋態氧均有清除作用。其作用機制如圖 1-2 所示。

生育酚具有酚性羥基，類似於 VC，可將活潑的氫原子給予自由基 L·，使之變為穩定分子 LH，本身則變為生育酚自由基。生育酚自由基可再將一個活潑氫給予另一個自由基 L·，生成穩定分子 LH，本身變成生育酚。在此過程中，一個 VE 分子亦可清除二個自由基，與 VC 的情況相似，生育酚自由基還可與還原型谷胱甘肽 (GSH) 反應重新成為生育酚。

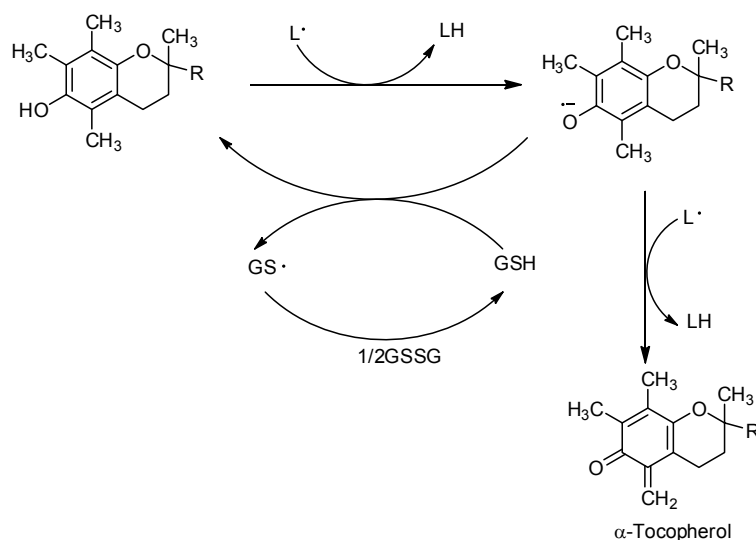


圖1-2 維生素E的抗氧化作用

與水溶性的 VC 不同，維生素 E 為脂溶性化合物，主要存在於細胞膜中，特別是內質網 (33%) 和粒線體 (60%) 的膜，因此在保護細胞膜免受自由基損傷方面具有重要作用，許多實驗證明，VE 缺乏的動物，易受脂質過氧化反應的損傷。

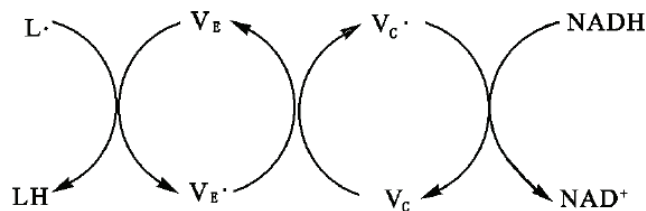


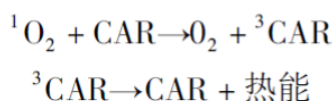
圖1-3 維生素C與E協同抗氧化作用

在體內清除自由基的反應中，VE 與 VC 關係密切，協同發揮抗氧化作用如圖 1-3 所示。VC 可使 VE 自由基恢復原來的形式，繼續發揮作用，而 VC 則變為 VC 自由基 VC·，VC·在酶的作用下，由依賴於 NADH 的氧化還原系統還原成原形維生素 C，只要有高濃度的維生素 C，低濃度的維生素 E 就可發揮其保護作用。

(3) 胡蘿蔔素 (CAR): 類胡蘿蔔素包括 β -胡蘿蔔素和葉黃素等。廣泛分布於自然界，在保護細胞免受光、空氣和光敏色素的損傷中起重要作用，人體中主要是 β -胡蘿蔔素。類胡蘿蔔素是一類脂溶性抗氧化劑，能直接與活性氧起反應。

β -胡蘿蔔素能增加巨噬細胞殺死癌細胞的能力，並能誘導致癌物如苯並芘的羥化作用，使致癌原失去致癌活性。 β -胡蘿蔔素與膜脂雙分子層結合能保護細胞免受細胞內外自由基的損傷，還能防止其他退化性疾病的發生，如減緩衰老和避免白內障的形成。

CAR 氧化作用的機制，比較清楚的是消滅單旋態氧， 1O_2 能將激發態的能量迅速傳遞給 CAR，形成三重態 CAR (3CAR)， 3CAR 通過和介質分子間的轉動、振動作用，將激發能以無害的方式釋放而恢復到原來的單旋態分子 CAR。



同時 CAR 還能與 $LOO\cdot$ 作用，形成共軛穩定的碳中心自由基，然後再與另一個 $LOO\cdot$ 作用，結合生成非自由基產物。一個 CAR 分子能清除 2 個自由基 ($LOO\cdot$ 或 $L\cdot$)，但亦可能是 $LOO\cdot$ 對 CAR 的氧化反應，奪氫主要發生在 β -胡蘿蔔素的末端雙鍵，這些鍵有最高的電子密度，如 $LOO\cdot$ 對 5,6-雙鍵的攻擊，再加氧形成過氧自由基，進一步形成半 β -胡蘿蔔素酮和 5,6-環氧化物。

(4) 黃酮類和多酚羥基類化合物：在眾多的天然抗氧化劑中，按其化學結構主要可歸納為如下幾類：黃酮和酚羥基類、萜類、蔥醌類和多糖類，它們都是中草藥的有效成分，並通過各自的作用機制發揮抗氧化作用。但其詳細的抗氧化作用的分子機制尚不完全清楚。這裡僅就在理論和基礎實驗上研究的最清楚黃酮類抗氧化作用加以說明。

黃酮類化合物以前主要是指基本架構為 2-苯基色原酮的化合物，現在則泛指兩個苯環 (A 與 B) 通過中央三碳鏈相互連接而成的一系列化合物 (圖 1-4)。它們的種類繁多，大多在各環都有酚羥基和其他取代基，具有較強的抗氧化活性。對人體的毒副作用很小，實驗和理論研究表明，其抗氧化作用主要通過酚羥基與自由基氧化反應生成較穩定的半醌自由基，終止



反應鏈，從而抑制體內的過氧化反應。黃酮各個環上的酚羥基的活性相差較大，且 B 環上的酚羥基活性最高，C 環酚羥基也有一定作用，A 環上酚羥基活性最弱。圖 1-5 說明茶多酚有效成分之一 EGC 的清除自由基的反應機制。

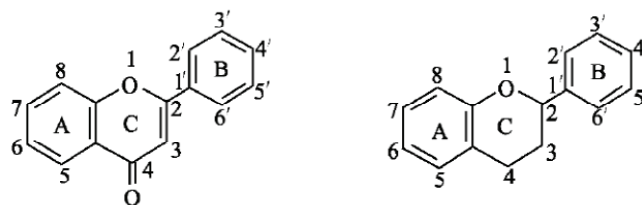


圖1-4 黃酮類化合物化學結構

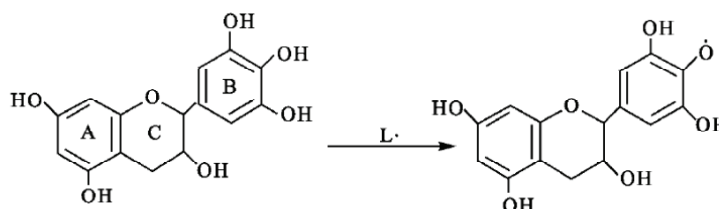


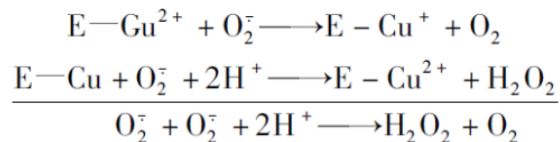
圖1-5 茶多酚有效成份清除自由基反應

黃酮類化合物抗氧化作用的另一機制是通過其 5 位酚羥基與 4 位醌羰基絡合體系中的金屬離子從而抑制產生毒性·OH 的 Fenton 反應。

參、生物體內抗氧化防禦系統——抗氧化酶

需氧生物不能離開 O_2 而存活，普通氧分子接受電子還原為水的過程中要通過四次反應，依次為，超氧陰離子自由基 $O_2^{\cdot-}$ 或其質子化產物氫過氧自由基 $HOO\cdot$ 、過氧化氫 H_2O_2 、羥自由基 $\cdot OH$ 。 HO_2 與 $\cdot OH$ 可引發脂質 LH 過氧化產生 $LO\cdot$ 、 $LOO\cdot$ 和 $LOOH$ ，它們相互作用還可生成其他形式的活性氧。為防止和抵禦活性氧對生物體危害，生物體的首要防禦手段是 O_2 不通過四次電子還原反應，而是通過細胞色素氧化酶的催化作用，使 O_2 接受四個電子和氫離子直接還原為水。如果通過電子即通過超氧化物歧化酶 (SOD) 催化 $O_2^{\cdot-}$ 或 $HOO\cdot$ 歧化為 O_2 與 H_2O_2 ，過氧化氫酶催化 H_2O_2 生成 H_2O 與 O_2 ，谷胱甘肽過氧化酶或谷胱甘肽轉硫酶催化 $LOOH$ 生成 LOH 。能清除這些活性氧的酶常稱為抗氧化酶。

超氧化物歧化酶 SOD：SOD 按金屬輔基成分的不同，又分為 Cu，Zn-SOD，Mn-SOD，Fe-SOD。Cu，Zn-SOD 性質穩定，易分離純化，可溶於氯仿、乙醇和丙酮中，較耐熱，不受蛋白酶水解，不被十二烷基磺酸鈉 (SDS) 或尿素變性，由真核細胞分離的 Cu，Zn-SOD 酶分子量約為 32000，含兩雙副單位 (subunit)，每個副單位有一個 Cu 和 Zn 的活性中心。SOD 的催化反應機制為：

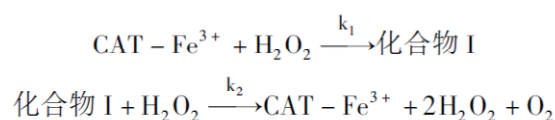


Zn 不參與催化反應，而是起穩定酶的作用。

在生理 pH 下， O_2^- 的自發性歧化反應的速率常數為 $5 \times 10^5 \text{ mol}^{-1}\text{L}\cdot\text{S}^{-1}$ ，當有 SOD 存在時，在 pH5.4~9.5 範圍內的速率常數為 $1.6 \times 10^9 \text{ mol}^{-1}\text{L}\cdot\text{S}^{-1}$ 。氰化物對 Cu, Zn-SOD 有強烈的抑制作用。人各組織的 Cu, Zn-SOD 蛋白含量差異較大，以肝和大腦灰質為最高。

Mn-SOD 對熱和化學試劑均較 Cu, Zn-SOD 敏感，易遭氯仿和乙醇處理破壞。高等生物 Mn-SOD 含有四個副單位，每個副單位含 0.5 或 1.0 個 Mn 離子，細菌 Mn-SOD 則有兩個副單位，分子量為 40000，活性部位含 Mn，在靜止狀態酶錳為 Mn^{3+} ，Mn-SOD 催化反應和 Cu, Zn-SOD 相似，在 pH 為 7.0 時，兩種酶的歧化速率常數相似。在鹼性 pH 值下，Mn-SOD 的速率常數下降，在 pH 為 10.2 時，為 $0.03 \times 10^9 \text{ mol}^{-1}\text{L}\cdot\text{S}^{-1}$ ，Cu, Zn-SOD 主要位於胞漿中，在溶酶體和粒線體內外膜間也有一些活性，Mn-SOD 主要存在粒線體基質中，在人的肝細胞中還有一些 Mn-SOD 存在於粒線體外。SOD 已用於臨床治療某些疾病或作為抗氧化劑，並作為化妝品、保健品和飲料的添加劑。由於天然 SOD 的生物製品，半衰期極短、具有免疫性，此限制它的廣泛應用。目前正從不同的方面進行製劑的藥理學控制，包括對酶的修飾，重組人的 Mn-SOD 和以基因技術在細菌表達系統中設計 SOD 多聚體。

2. 過氧化氫酶 (CAT): CAT 含四個蛋白質副單位，每個副單位中含一個血紅素，並結合於它的活性中心部位。當貯存、冰凍乾燥或接觸酸鹼，均可使副單位解聚而失活。CAT 可被 NaN_3 和 CN^- 抑制。大多數來源不一的 CAT 其分子量為 65000-80000 的副單位 (subunit) 所組成。CAT 的催化機制如下：

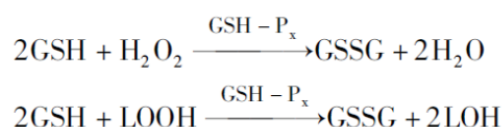


大鼠 CAT 的兩個二級反應速率常數為 $k_1 = 1.7 \times 10^7 \text{ mol}^{-1}\text{L}\cdot\text{S}^{-1}$ ， $k_2 = 2.6 \times 10^7 \text{ mol}^{-1}\text{L}\cdot\text{S}^{-1}$ ，形成化合物 I，導致吸收光譜明顯改變，可能將鐵氧化成五價。由於血紅素環中電荷的電離化，難於確定準確的分子結構。CAT 很難用 H_2O_2 飽和，因為它的最大反應速率非常之大。有人認為化合物 I 還可進一步被電子還原成化合物 II，化合物 II 再被電子還原成 CAT-Fe^{3+} 和 H_2O_2 氧化生成化合物 III，化合物 III 能緩慢地還原成 CAT-Fe^{3+} 。動物各器官都含有 CAT，肝和紅細胞的含量較高，腦、心和骨骼肌的含量較低，各肌肉間和同一肌肉的不同區域 CAT 活性可以不同。

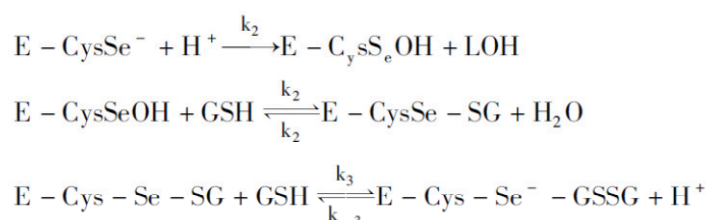
3. 谷胱甘肽過氧化酶 (GSH-Px): GSH-Px 於 1957 年被 Mills 從牛紅細胞中發現，屬於過氧化酶，過氧化酶和 CAT 都可清除生物體內產生的 H_2O_2 ，其不同之處除前者低於後者外，GSH-Px 不像 CAT 僅作用於 H_2O_2 ，使之分解為 H_2O 和 O_2 ，而是催化 H_2O_2 氧化其他化合物後



才產生 H₂O，谷胱甘肽過氧化酶是清除 H₂O₂ 與許多有機氫過氧化物 LOOH 的重要酶，因此，作為抗氧化酶之一的 GSH-Px 日益受到注意和重視。從人和動物的組織或細胞中純化的 GSH-Px，分子量為 76000~95000，它是一種水溶性四聚體蛋白質，四個副單位 (subunit) 相同或極為類似。其硒含量為每莫耳有 3.5~4.24 個原子，表示每個副單位 (subunit) 有一個原子硒。GSH-Px 清除 H₂O₂ 或 LOOH 的反應需要 GSH 作為氫供體，其反應式如下：



在 GSH-Px 的催化反應中，其分子中硒半胱氨酸有著重要作用。



反應中的 LOOH 可用 H₂O₂ 代替。這三個反應明顯地表明，GSH-Px 的催化反應是一個循環過程，其中硒半胱氨酸發生的可逆氧化還原反應確實有著重要作用。在循環過程中 GSH-Px 可恢復原來狀態，但 GSH 卻變成 GSSG。要使 GSSG 還原成 GSH，必須在 GSH 還原酶的作用下由 NADPH 提供 H。GSH-Px 的主要生物學作用是清除脂類氫過氧化物，並在過氧化氫酶含量很少或 H₂O₂ 產量很低的組織中，可代替過氧化氫酶清除 H₂O₂。此外，還有防止畸變、預防衰老及參與前列腺素合成等重要病理生理或生理作用。

4. 谷胱甘肽轉硫酶 (Non-Se-GSH-Px) 谷胱甘肽轉硫酶又名不含硒的谷胱甘肽過氧化酶，它是一種多功能的酶，僅用轉硫酶或清除有機氫過氧化物均不能概括它的功能。Non-Se-GSH-Px 是分子量為 40000~50000 的二聚體蛋白質。隨著副單位 (subunit) 的不同組合而有多種同工酶。在 Non-Se-GSH-Px 的作用下，GSH 可與許多親電藥物結合，如 GSH 與 1-氯-2,4-二硝基苯結合成為 1-硫基-2,4-二硝基苯與 HCl。Non-Se-GSH-Px 還可清除脂類氫過氧化物，但不能催化 H₂O₂ 分解。

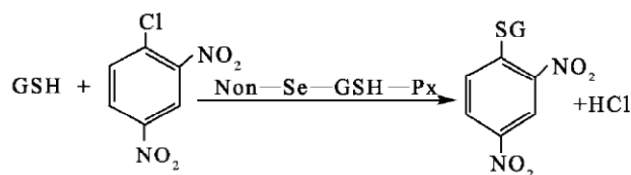
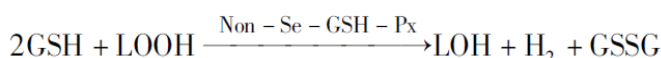


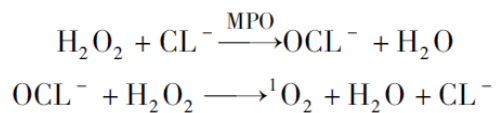
圖1-6 谷胱甘肽轉硫酶與藥物分子反應



從微粒體純化的 Non-Se-GSH-Px 為低活性酶，但經 N-乙基-順丁烯二醯亞胺處理後，活性可大為增加。還有一些硫基試劑如靛乙酰胺、2,2'-二硫代吡啶基、5,5'-二硫代雙-(乙-硝基苯甲酸)亦可使之活化。Non-Se-GSH-Px 既然可以和許多親電性藥物結合，故可發揮其解毒作用。另外，它還有減輕脂類過氧化作用，雖然無法與解毒作用相比，但與 Se-GSH-Px 的協同作用則值得重視。在腎上腺、肝臟、腦中 Non-Se-GSH-Px 幾乎占有所有 GSH-Px 的 25~35%，在睪丸中約占 90%，因此在某些組織中 Non-Se-GSH-Px 減輕脂類過氧化可能起相當大的作用。

5.其他過氧化酶

(1) 髓過氧化酶 (Myeloperoxidase, MPO): MPO 存在於吞噬細胞，可催化 H_2O_2 與 Cl^- 反應生成 OCl^- 與 H_2O ，MPO 與 H_2O_2 和 鹵化物組成殺滅細菌及其他微生物的防禦體系。



(2) 細胞色素 c 過氧化酶：細胞色素 c 過氧化酶可催化抗壞血酸與 H_2O_2 氧化細胞色素 c 的反應，該酶將兩個電子供給 H_2O_2 ，然後從兩個分子還原型細胞色素 c 接受兩個電子，從而使細胞色素 c 從還原型轉變為氧化型。

(3) 抗壞血酸過氧化酶：抗壞血酸過氧化酶可催化抗壞血酸與 H_2O_2 反應生成脫氫抗壞血酸與 H_2O ，此反應可被 CN 抑制。植物中常含有較多的抗壞血酸，這與清除 H_2O_2 有關。

肆、結 論

自由基是需氧生物中多種生化反應的中間代謝產物，也是生物體中有效防禦系統的一部分，但當其產生過多或清除過慢時，便會攻擊生物體，造成細胞組織的損傷；然生物體內亦有抗氧化防禦系統，主要包括非酵素性的抗氧化物質與酵素性的抗氧化酶，因此，在日常飲食中多攝取具有抗氧化活性的天然食物，達到增強體內抗氧化防禦系統，以平衡生物體內的自由基與抗氧化兩大系統是有必要的。

參考文獻

1. 陳惠英、顏國欽。2005。自由基、抗氧化防禦與人體健康。臺灣營養學會雜誌 23 (1): 105-121。
2. 林天送。2005。自由基與健康。科學發展月刊 295: 515-521。
3. 林天送。2007。你的生命活力—從自由基談起。健康文化出版社，台北。
4. 林天送。2008。自由基化學與醫學。科學發展月刊 432: 48-53。
5. 羅惠齡、劉新裕。自由基與抗氧化酵素。藥用植物資源之開發與利用 112: 21-25。



6. 趙文婉、張珍田、周淑姿。2002。淺談植物類化學物質對抗自由基之機制。食品工業月刊 34 (2): 49-59。
7. 廖巧敏。2002。自由基與超氧歧化酵素。食品工業月刊 34: 51-58。
8. 黃進發。2000。天然抗氧化物-麩胱甘肽之生理機能。食品工業月刊 32: 39-46。
9. 程百君。1989。脂質過氧化反應及其作用機轉。當代醫學 16: 67-75。
10. 黃中洋。1996。自由基與自由基排除劑。藥學雜誌 12: 30-38。
11. 顏銘宏。2001。天然抗氧化劑之作用機轉。生藥資訊 9: 172-180。
12. Heim, K. F., Tagliaferro, A. R. And Bobilya, D. J. 2002. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. J. Nutr. Biochem. 13: 572-584.
13. Aruoma, O. I. 1998. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. J. Am. Oil Chem. Soc. 75:199-212.
14. Misra, H. P. 1974. Generation of superoxide free radical during the autoxidation of thiols. J. Biol. Chem. 249: 2151-2155.
15. Dziejak, J. D. 1986. Antioxidant: the ultimate answer to oxidation. Food Technol. 50: 73-81.
16. Parker, L. 1991. Protective role of vitamin E in biological systems. Am. J. Clin. Nutr. 53: 1050-1055.