本文引用:薛洋洋,宋景贵. 氢气的生物学作用机制及其在临床疾病中的应用研究进展[J]. 新乡医学院学报,2023,40(5):483-489. DOI:10.7683/xxyxyxb.2023.05.016.

【综述】

氢气的生物学作用机制及其在临床疾病中的应用研究进展

薛洋洋[1], 宋景贵[2]
(1. 新乡医学院第一附属医院神经内科,河南 卫辉 453100;2. 新乡医学院第二附属医院神经内科,河南 新乡 453002)

摘要: 氢气为一种无色、无味、易燃的双原子分子气体,曾广泛应用于潜水医学领域。自发现氢气的选择性抗氧化作用以来,大量的研究开始探究氢气的生物学效应,如抗炎、抗氧化、抗凋亡以及调节能量代谢等。氢气在糖尿病、代谢综合征、痛风、心脑血管疾病、肿瘤及新型冠状病毒肺炎等临床疾病的辅助治疗方面表现出一定疗效,显示了氢气作为一种新型生物医学分子气体的潜在医学应用价值。本文对氢气在炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、能量代谢以及细胞信号转导中可能的生物学作用机制及其在临床疾病中的应用研究进展进行综述,以期更好地发现氢气的医学价值,为相关临床疾病的辅助治疗提供新途径。

关键词: 氢气;生物学效应;给入方式;临床应用
中图分类号: R459.9,R743.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2023)05-0483-07

Research progress on biological mechanism of hydrogen and its application in clinical diseases

XUE Yangyang[1], SONG Jinggui[2]
(1. *Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui* 453100, *Henan Province, China*; 2. *Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang* 453002, *Henan Province, China*)

Abstract: Hydrogen is a colorless, odorless and flammable diatomic molecule that has been widely used in the field of diving medicine. Since the selective antioxidant effect of hydrogen had been found, a large number of studies had begun to investigate the biological effects of hydrogen, such as anti-oxidation, anti-inflammatory, anti-apoptosis and regulating energy metabolism, etc. Hydrogen has shown certain curative effects in the adjuvant treatment of clinical diseases such as diabetes, metabolic syndrome, gout, cardiovascular and cerebrovascular diseases, tumors and corona virus disease 2019; therefore, which demonstrates the potential medical application value of hydrogen as a new type of biomedical molecule, etc. This article reviews the potential biological mechanisms of hydrogen in inflammatory response, oxidative stress, cell apoptosis, energy metabolism and cell signal transduction, as well as its application in clinical diseases; in order to better discover the medical value of hydrogen and provide new avenues for adjuvant treatment of related clinical diseases.

Key words: hydrogen; biological effect; administration method; clinical application

氢气是一种无色、无味、溶解度低的小分子气体,具有一定还原性。氢气在自然界中分布广泛,人体内肠道菌群也可以产生氢气,其主要是通过分解未消化的碳水化合物而产生[1]。过去通常认为氢气是一种惰性气体,其在生物体内的作用一直未被广泛重视。自 2007 年 OHSAWA 等[2]发现氢气在脑缺血再灌注损伤中的选择性抗氧化作用以来,越来越多的研究开始关注氢气作为新型生物医学气体在多种疾病中的作用。目前关于氢气在代谢性疾病、中枢神经系统退行性疾病、心脑血管疾病、器官移植等方面的研究越来越多。自新型冠状病毒肺炎发生以来,氢气在新型冠状病毒肺炎治疗中得到应用,氢氧混合气吸入疗法已被写入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》[3]。本文就氢气在炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、能量代谢以及细胞信号转导中可能的生物学作用机制及其在临床疾病中的应用研究进展进行综述,以期更好地发现氢气的医学价值,为相关临床疾病的辅助治疗提供新途径。

DOI:10.7683/xxyxyxb.2023.05.016
收稿日期:2022-02-09
基金项目:河南省医学科技攻关计划省部共建项目(编号:SB201901063)。
作者简介:薛洋洋(1993-),男,河南平顶山人,硕士研究生在读,研究方向:脑血管疾病、脑卒中后抑郁。
通信作者:宋景贵(1962-),男,河南新乡人,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:脑血管疾病、脑卒中后抑郁;E-mail:songjg62@126.com。

1 氢气的生物学作用机制

1.1 抗氧化应激 应激是由于体内的氧化系统和抗氧化系统不平衡所致,如自由基过度产生或内源性抗氧化酶活性下降[4]。其中,活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen

species,RNS)的大量产生可以破坏细胞的脂质、蛋白质和核酸,并对局部组织造成损伤。氢气对氧化应激具有选择性抗氧化作用,OHSAWA等[2]通过诱导体外培养细胞的氧化应激发现,氢分子能选择性降低羟基自由基(·OH)和过氧亚硝酸根阴离子($ONOO^-$)水平,而氢分子却不与其他具有生理作用的 ROS 发生反应。放射治疗在肿瘤的治疗中起着重要作用,但其常伴有胃肠道不良反应,而放射治疗的不良反应主要是因为 ROS 尤其是·OH 的过度激活所导致。QIU 等[5]研究发现,富氢盐水能显著减少肠上皮细胞辐射模型小鼠的肠黏膜损伤,改善其肠道功能,提高小鼠存活率;并在肠隐窝上皮细胞系的体外实验中发现,富氢培养基能够显著抑制 ROS 的形成,维持细胞活力。KIYOI 等[6]探讨了氢气对袖带诱导的血管损伤模型小鼠血管新内膜形成的影响,结果发现,氢气组小鼠的·OH 和 $ONOO^-$ 等 ROS 明显减少。LU 等[7]使用富氢腹膜透析液治疗高糖诱导的腹膜纤维化小鼠发现,氢分子通过消除细胞内的 ROS 减轻了腹膜纤维化。氢分子通过选择性拮抗自由基,减轻了氧化应激对局部组织的损伤,由此显示出氢气可以作为一种安全有效的新型抗氧化剂。

1.2 抗炎症反应 炎症反应是机体免疫系统对外界有害刺激的正常反应过程,体液中的炎症因子可以保护机体免受外界的侵害。而炎症反应的过度激活及长期的慢性炎症会对机体造成损伤。目前已有相关研究证实,氢气在机体炎症反应中能够发挥抗炎作用,如 ZHUANG 等[8]探讨了氢分子缓解脓毒症相关脑病的机制,结果发现,氢气吸入可减轻脓毒症导致的小鼠认知障碍,还可降低小鼠脑组织中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)水平;洪云川等[9]研究发现,富氢盐水降低了脓毒症小鼠细胞因子的释放,提高了脓毒症小鼠的存活率。既往研究表明,创伤性脑损伤后立即吸入氢气对脑损伤有改善作用,但具体机制不明确,如 ZHAO 等[10]研究发现,吸入体积分数 4% 的氢气可减轻创伤性脑损伤大鼠小胶质细胞的活化,降低相关炎症介质水平,提示氢气对创伤性脑损伤的改善可能与其减轻炎症反应有关。类风湿性关节炎是一种自身免疫性疾病,常伴发其他部位的损伤,其中炎症反应的过度激活起着关键作用,TERASAKI 等[11]研究发现,氢气治疗可降低类风湿性关节炎相关间质性肺病小鼠肺组织中 TNF-α 和 IL-6 水平,抑制小鼠肺部炎症和纤维化。以上研究表明,氢气发挥抗炎作用可能与其抑制炎症细胞过度释放炎症因子有关。

1.3 抗细胞凋亡 细胞凋亡即细胞的程序性死亡,是受精确调控、能量依赖的细胞死亡过程,其在促进细胞更新及控制异常细胞生长等方面起着关键作用。细胞凋亡可由缺血缺氧、感染、中毒、免疫反应等很多因素触发。细胞凋亡过度与糖尿病、神经退行性疾病等许多疾病的发生发展密切相关[12]。SIM 等[13]在富氢水对健康成人外周血细胞凋亡影响的研究中,给予试验组连续 4 周饮用富氢水后,检测发现,其外周血单核细胞凋亡率显著低于仅摄入白开水的安慰剂组,提示富氢水具有抗细胞凋亡作用。氢气在预防神经损伤方面有效,但具体机制并不明确。有研究发现,吸入氢气能够改善小鼠脊髓损伤,且对脊髓神经元的保护作用呈剂量依赖性,借助流式细胞术等方法检测到凋亡神经元数量显著减少[14]。CHEN 等[15]对体外循环所致脑损伤大鼠给予富氢盐水后发现,富氢盐水可通过磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase,PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB)/糖原合成酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β,GSK-3β)信号通路抑制大鼠脑微血管内皮细胞的凋亡。CHENG 等[16]在关于富氢水对骨关节炎模型大鼠关节软骨影响的研究中发现,富氢水可以抑制分离后的软骨细胞的细胞核浓缩,进而延缓关节软骨的降解。在细胞凋亡失衡中,凋亡不足也是一种病理状态,当前的研究更多关注氢分子的抗凋亡作用,而对其促凋亡作用方面的研究还较少。

1.4 调节能量代谢 能量代谢是细胞内重要的生物化学反应,对细胞结构和功能的维持起着重要作用。能量代谢障碍参与了许多疾病的病理生理过程。NIU 等[17]在对氢气抗过敏机制的研究中观察到,变应性气道炎症与能量代谢途径转换有关,氢气可通过调节糖代谢过程中相关酶的活性来逆转能量代谢途径,从而缓解变应性气道炎症。IUCHI 等[18]研究发现,氢气能阻止人急性单核细胞白血病 THP-1 细胞系中脂肪酸过氧化和线粒体功能障碍,从而抑制自由基诱导的细胞死亡,说明氢气参与了能量代谢调节。在脓毒症相关脑病的分子病理机制中,线粒体功能障碍是其中的重要环节。XIE 等[19]对脓毒症小鼠给予氢气治疗后发现,氢气能够改善线粒体功能,提高线粒体生物合成参数,从而减轻脓毒症引起的脑损伤。CHEN 等[20]运用代谢组学及通路分析方法研究了氢气对脑卒中缺血再灌注损伤的保护机制,结果发现,代谢通路主要集中于与氧化应激相关的线粒体能量代谢,从而证实氢气参与了能量代谢过程。氢分子具有易扩散、选择性抗氧化等特点,可能是其在能量代谢过程中发挥作用的原因。

1.5 调节细胞信号转导通路 维持体内生理平衡是细胞信号转导重要的作用之一,不同信号通路的

激活会导致不同的生理反应,如细胞增殖、凋亡和新陈代谢等。一些疾病的发生发展与细胞信号转导密切相关。既往研究表明,核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)信号通路通过表达与氧化应激相关的基因来参与抗氧化过程[21]。YUAN 等[22]研究发现,创伤性脑损伤大鼠脑组织内氧化应激水平明显升高,给予富氢水后可降低其氧化应激水平;借助蛋白印迹等方法检测到脑损伤大鼠脑组织中 Nrf2 呈高表达,表明氢气通过激活 Nrf2 通路发挥抗氧化作用。同样,YU 等[23]研究发现,氢气吸入只有在 Nrf2 基因未敲除的脓毒症小鼠中才可降低促炎细胞因子,间接证明氢气发挥作用依赖于 Nrf2 通路。LI 等[24]对缺血再灌注损伤脂肪肝小鼠给予氢盐水后发现,其抑制了脂肪肝的再灌注损伤,但同时诱导了血红素加氧酶 1、沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1 等基因的高表达,说明氢气通过影响与氧化应激相关基因的表达来发挥作用。氢气可以保护缺血再灌注损伤后视网膜神经节细胞,但其具体机制不明确。WU 等[25]研究发现,氢气通过使 Akt 磷酸化及提高 PI3K 活性来抑制视网膜神经节细胞凋亡,说明氢气依赖 PI3K/Akt 通路发挥作用。以上研究表明,氢气可通过特定的细胞信号通路或其中的信号分子对相关临床疾病产生治疗作用。

2　氢气的给入方式

2.1　氢气吸入　氢气吸入是一种简单、直接的给入方式,其输送方式包括雾化器、鼻导管或面罩。氢气吸入的浓度范围目前没有明确,OHSAWA 等[2]给予缺血再灌注损伤小鼠吸入体积分数 2% ~4% 的氢气,ONO 等[26]给予急性脑缺血患者吸入体积分数 3% ~4% 的氢气,均未见不良反应。新型冠状病毒肺炎患者治疗使用的是 2∶1 氢氧混合气[3]。密闭环境、氢氧混合后氢气为体积分数4% ~76% 时,遇到明火容易发生爆炸,所以在吸入氢气时应确保周围环境开放且没有火源。

2.2　饮用富氢水　相较于氢气吸入,富氢水因为携带储存方便、更加安全而广泛应用于研究中。氢分子在水中具有溶解性,常温常压下氢气在水中的溶解度可达 1.6 $mg \cdot L^{-1}$左右。富氢水的制备包括高压下将氢气注入水中、电解水产氢、金属镁与水发生化学反应等,富氢水的保存需要特制的铝制材料包装袋和罐子[27],否则氢气容易从中挥发。随着商业的推广,市面上已经有更为方便的富氢水杯等产品。

2.3　注射富氢生理盐水　生理盐水是与人体血浆等渗的晶体液,是临床静脉输液中常用的媒介。富氢生理盐水是将氢气加压到生理盐水中而形成的[28],注射富氢生理盐水被认为是一种可行的途径,因为在医院环境中使用生理盐水很普遍。富氢生理盐水除了在动物实验中应用,在临床试验中也得到应用[29]。考虑到氢气在常压下易扩散,可能需要专用的储氢材料来确保富氢生理盐水中氢气浓度的恒定。

2.4　其他方式　除了吸入、饮用和静脉注射等氢气常见给入方式,目前新兴的方式还有氢水浴。TANAKA 等[30]给予结缔组织病患者纳米气泡富氢水浴发现,氢水浴能够改善患者的血清氧化应激及炎症指标。在观察富氢水浴的保温效果中,借助热成像技术发现,富氢水浴比普通水浴更能促进血液流动[31]。不过目前关于氢水浴效果的研究还比较少。

3　氢气在临床疾病治疗中的应用

近年来,氢气的生物医学作用被广泛重视,通过大量动物实验确定了氢气对疾病治疗的作用,并从相关作用机制方面进行了深入探讨。与此同时,越来越多的临床研究也开始关注氢气对疾病治疗的效果。

3.1　糖尿病　糖尿病是一种代谢性疾病,由于胰岛素分泌异常或胰岛素功能障碍而表现为一种高血糖状态。在 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)的发病过程中,氧化应激会影响体内胰岛素正常的信号转导,进而增加胰岛素抵抗[32]。ZHENG 等[33]在探讨富氢水对 T2DM 大鼠的保护作用时发现,富氢水不仅可抑制血糖的升高,还可以改善高血糖引起的肝、肾功能障碍。ASADA 等[34]通过电解水产生富氢水,让糖尿病患者每日饮用 1 500 mL 富氢水,持续 8 周,结果显示,患者空腹血糖及糖尿病相关标志物得到改善,提示富氢水对糖尿病的治疗具有一定疗效。最近的一项多中心临床试验表明,富氢水对 T2DM 患者胰岛素抵抗改善不明显,但亚组分析显示其能够降低严重胰岛素抵抗患者的血乳酸水平[35]。富氢水可能是通过改善 T2DM 患者胰岛素抵抗而发挥对血糖的控制作用[36],但仍需进一步研究来证实。

3.2　代谢综合征　代谢综合征是一组同时发生的症候群,包括血压升高、高血糖、腹型肥胖以及胆固醇或三酰甘油水平异常。代谢综合征发病机制复杂,具体机制尚不明确,一些研究认为氧化抗氧化系统失衡可能在其发病过程中起着重要作用。如 LIU 等[37]研究了氢气吸入对代谢综合征大鼠非酒精性脂肪肝的影响,结果显示,氢气吸入后小鼠体质量减轻、脂质代谢参数改善,提示氢气改善了小鼠的代谢状况;另一项研究发现,富氢水虽然不能改善高脂饮食诱导的肥胖小鼠的体质量,但其可减轻小鼠心血

管系统的氧化应激状态[38]。LEBARON 等[39]开展的一项针对 60 例代谢综合征患者的随机对照试验结果显示,高浓度富氢水不仅可以调节代谢综合征患者体内的糖代谢和脂代谢水平,还可降低患者体内的氧化应激水平,提示富氢水对代谢综合征患者具有一定疗效。因为氧化应激为治疗代谢综合征的一个潜在靶点,所以,富氢水可以通过抗氧化作用成为辅助治疗代谢综合征的新选择。

3.3 痛风 痛风是一种常见且复杂的关节炎表现,发作时常伴有剧烈的疼痛、肿胀、发红和压痛,好发于 1 个或多个关节。在痛风的急性发作中,炎症细胞及炎症因子介导了炎症反应过程[40]。招友等[41]观察了富氢生理盐水对大鼠痛风性关节炎的作用,结果发现,富氢生理盐水可缩小大鼠关节周径,降低了大鼠血清相关炎症因子,表明富氢生理盐水能够缓解痛风性关节炎。同样有研究发现,富氢水在改善大鼠痛风性关节炎的同时也降低了血清中促炎因子水平[42]。有研究发现,氢气能够显著降低高尿酸血症患者的血尿酸水平[43]。由此可见,氢气可能是通过抗炎机制来发挥对痛风的改善作用的。

3.4 心肌缺血 心肌缺血是心肌细胞需氧与冠状动脉血管供氧不平衡所致,当供应心脏的主要血管发生狭窄时,心肌就容易出现缺血缺氧甚至发生坏死。研究显示,氧化应激和炎症反应参与了动脉粥样硬化性心血管疾病的发病过程。在心肌缺血模型大鼠中,氢气通过抑制自由基产物及炎症细胞减少了大鼠心肌梗死面积,改善了心肌功能[44]。SI 等[45]研究了富氢水在体外及体内对不稳定型心绞痛的疗效,体外结果表明,富氢水可通过下调氧化型低密度脂蛋白-1/核因子-κB 信号通路来抑制氧化型低密度脂蛋白诱导的氧化应激和炎症反应;同时,体内结果显示,富氢水能够缓解不稳定型心绞痛患者的胸痛症状,表明富氢水对不稳定型心绞痛有辅助治疗作用。心肌梗死后容易发生心室重构,KATSUMATA等[46]对 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉介入治疗后给予氢气吸入,随访 6 个月后发现,氢气吸入组患者左心室每搏输出量较对照组明显改善。氢气在心肌细胞缺血再灌注损伤中的抗炎抗氧化特性,为缺血性心脏病的治疗提供了新方式。

3.5 恶性肿瘤 恶性肿瘤是一种侵袭性肿瘤,可以在体内发生扩散和转移,在癌症患者中,机体免疫状况往往影响患者预后。研究显示,癌症患者外周血细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL)程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1,PD-1)表达与预后不良有关,氢气可通过降低终末 PD-1$^+$ CTL 细胞的比例提高癌症患者的无进展生存期和总生存期[47]。CHEN 等[48]在氢疗法对晚期非小细胞肺癌患者的影响研究中发现,吸入氢气可以提高患者的无进展生存期,并降低肿瘤相关胸部症状的发生率。CHEN 等[49]研究发现,氢气吸入可改善癌症患者的疲劳、失眠和疼痛等症状,降低部分肿瘤标志物水平,提示氢气可以改善癌症患者的生活质量并控制癌症进展。氢气可能是通过调节机体免疫系统而直接或间接发挥对恶性肿瘤的辅助治疗效应,但具体作用的靶点分子及靶点通路还需进一步研究。

3.6 肺部炎症疾病 当肺组织发生急性或慢性炎症时,通常伴有炎症细胞浸润及炎症因子释放,从而诱发炎症反应。慢性阻塞性肺疾病是呼吸系统常见的慢性疾病,在其发病机制中炎症反应起着重要作用[50]。王凤立等[51]给予慢性阻塞性肺疾病患者高浓度氢气吸入,不仅减轻了患者的呼吸困难症状,还降低了其血清炎症因子水平。在另一项研究中,吸入氢气也改善了慢性阻塞性肺疾病患者的肺功能及动脉血气指标,表明氢气吸入对慢性阻塞性肺疾病具有一定疗效[52]。在对肺部急性炎症新型冠状病毒肺炎的治疗中,氢气也显示出了疗效。GUAN 等[53]在一项氢氧混合气对新型冠状病毒肺炎患者呼吸道改善的临床试验中发现,吸入氢氧混合气后患者的呼吸道症状及病情程度较单纯氧疗组得到明显改善。炎症细胞及炎症因子参与了肺部急慢性疾病的发病过程,而氢气可通过抗炎效应减轻肺部炎症状况。

3.7 帕金森病 帕金森病是一种神经退行性疾病,主要是由于大脑黑质区域多巴胺能神经元产生的多巴胺减少所致。既往有研究认为,肠道菌群产生的内源性氢分子不足可能在帕金森病的发病机制中起着作用,补充氢分子被认为是治疗帕金森病的一种新疗法[54]。一项小样本研究初步显示了富氢水对帕金森患者的安全性及有效性[55]。不过在富氢水治疗帕金森病的随机双盲多中心试验中,有研究显示,帕金森病患者饮用富氢水是安全的,但对帕金森病相关症状没有明显改善作用,在改变了给氢方式后发现,其对帕金森病患者仍未显示出疗效[56-57]。氢气对帕金森病患者具有良好的安全性,但对帕金森病的疗效尚存在争议,仍需要大量临床研究进一步证实。

3.8 阿尔茨海默病 阿尔茨海默病是一种大脑退行性病变,会导致记忆、思维和行为等出现进行性功能障碍。既往认为,β-淀粉样蛋白和 Tau 蛋白与阿尔茨海默病发病密切相关,近来也有研究认为,氧化应激参与了其发病过程[58]。HOU 等[59]对阿尔茨海默病大鼠给予 3 个月的富氢水治疗,结果发现,富氢水能显著改善雌性小鼠的认知行为,并减轻脑组织的氧化应激水平。另有研究显示,氢气吸入不仅能

改善阿尔茨海默病小鼠的认知及氧化应激状况，还能降低小鼠大脑特异性生物标志物，如载脂蛋白 E、β-淀粉样蛋白-40 等[60]。有研究发现，富氢水能明显改善轻度认知功能障碍患者中载脂蛋白 E4 基因携带者的认知功能[61]。目前阿尔茨海默病尚无特效治疗药物，考虑到氧化应激对阿尔茨海默病患者特定脑组织区域的损伤，具有抗氧化特性的氢气在阿尔茨海默病的辅助治疗中具有潜在的应用前景。

3.9　缺血性卒中　缺血性卒中是卒中最常见的类型，是由于流向脑实质区域的血流突然阻塞所致。在缺血再灌注损伤中，氧化应激和炎症反应会加重缺血区脑组织损伤程度，影响神经功能的恢复。有研究显示，氢气能够降低缺血半暗带区域脑组织的氧自由基及炎症因子水平[62]。HUANG 等[63]研究发现，氢气可通过抑制小胶质细胞活化来发挥神经保护作用。万强等[64]研究也发现，氢气对大鼠缺血区脑组织具有保护作用。临床研究中，氢气疗法在心脏骤停综合征患者中首次展示了良好的安全性和可行性，另一项关于心脏骤停后氢气对神经功能结局影响的随机双盲多中心临床试验也正在开展中[65-66]。有研究发现，氢气联合肢体康复更能促进偏瘫患者肢体功能的改善[67]。ONO 等[68]研究发现，氢气吸入能够降低脑梗死患者磁共振成像的相对信号强度，减轻其神经功能缺损程度。在脑缺血再灌注损伤中，氧化应激与炎症反应是其主要的病理生理机制，而氢气可通过减轻缺血区脑组织的自由基损伤及炎症水平来改善神经功能预后，这为缺血性卒中再灌注损伤后的脑保护提供了新策略。

4　小结与展望

氢气作为一种新型生物医学分子气体，目前在动物实验及临床试验中的研究越来越广泛。氢气通过抗氧化、抗炎、抗凋亡、调节细胞内信号传导等生物学作用，在代谢性疾病、心脑血管疾病、肿瘤、新型冠状病毒肺炎等疾病的辅助治疗中发挥作用。目前关于氢气治疗的分子机制尚不明确，临床研究也多为小样本单中心研究，制约了氢气在临床中的大规模应用。因此，进一步探究氢气发挥治疗作用的分子机制以及开展大样本多中心临床试验是促进氢气在临床疾病治疗中广泛应用的基础。

参考文献：

[1] 刘伯言，秦树存. 氢分子供体种类及其在体内代谢动力学特点[J]. 生理学报，2019，71(2)：371-377.
LIU B Y，QIN S C. Different types of molecular hydrogen donors and their pharmacokinetics *in vivo*[J]. *Acta Physiol Sin*，2019，71(2)：371-377.

[2] OHSAWA I，ISHIKAWA M，TAKAHASHI K，*et al*. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals[J]. *Nat Med*，2007，13(6)：688-694.

[3] 国家卫生健康委员会，国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)[J]. 中国病毒病杂志，2020，10(5)：321-328.
NATIONAL HEALTH COMMISSION，NATIONAL ADMINISTRATION OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE. Guidelines for the diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019(trial version eighth)[J]. *Chin J Viral Dis*，2020，10(5)：321-328.

[4] FORMAN H J，ZHANG H. Targeting oxidative stress in disease：promise and limitations of antioxidant therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*，2021，20(9)：689-709.

[5] QIU X，DONG K，GUAN J，*et al*. Hydrogen attenuates radiation-induced intestinal damage by reducing oxidative stress and inflammatory response[J]. *Int Immunopharmacol*，2020，84：106517.

[6] KIYOI T，LIU S，TAKEMASA E，*et al*. Constitutive hydrogen inhalation prevents vascular remodeling via reduction of oxidative stress[J]. *PLoS One*，2020，15(4)：e0227582.

[7] LU H，CHEN W，LIU W，*et al*. Molecular hydrogen regulates PTEN-AKT-mTOR signaling via ROS to alleviate peritoneal dialysis-related peritoneal fibrosis[J]. *FASEB J*，2020，34(3)：4134-4146.

[8] ZHUANG X，YU Y，JIANG Y，*et al*. Molecular hydrogen attenuates sepsis-induced neuroinflammation through regulation of microglia polarization through an mTOR-autophagy-dependent pathway[J]. *Int Immunopharmacol*，2020，81：106287.

[9] 洪云川，陈红光，于泳浩，等. 丙泊酚联合富氢液对脓毒症小鼠器官损伤及炎性因子的影响[J]. 中华危重病急救医学，2017，29(4)：316-320.
HONG Y C，CHEN H G，YU Y H，*et al*. Effect of combination therapy with propofol and hydrogen-rich saline on organ damage and cytokines in a murine model of sepsis[J]. *Chin Crit Car Med*，2017，29(4)：316-320.

[10] ZHAO Q H，XIE F，GUO D Z，*et al*. Hydrogen inhalation inhibits microglia activation and neuroinflammation in a rat model of traumatic brain injury[J]. *Brain Res*，2020，1748：147053.

[11] TERASAKI Y，TERASAKI M，KANAZAWA S，*et al*. Effect of H_2 treatment in a mouse model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *J Cell Mol Med*，2019，23(10)：7043-7053.

[12] OBENG E. Apoptosis(programmed cell death) and its signals：a review[J]. *Braz J Biol*，2021，81(4)：1133-1143.

[13] SIM M，KIM C S，SHON W J，*et al*. Hydrogen-rich water reduces inflammatory responses and prevents apoptosis of peripheral blood cells in healthy adults：a randomized，double-blind，controlled trial[J]. *Sci Rep*，2020，10(1)：12130.

[14] CHEN X，CUI J，ZHAI X，*et al*. Inhalation of hydrogen of different concentrations ameliorates spinal cord injury in mice by protecting spinal cord neurons from apoptosis，oxidative injury and mitochondrial structure damages[J]. *Cell Physiol Biochem*，2018，47(1)：176-190.

[15] CHEN K，WANG N，DIAO Y，*et al*. Hydrogen-rich saline attenuates brain injury induced by cardiopulmonary bypass and inhibits microvascular endothelial cell apoptosis via the PI3K/Akt/GSK3β signaling pathway in rats[J]. *Cell Physiol Biochem*，2017，43

(4):1634-1647.

[16] CHENG S,PENG L,XU B,*et al*. Protective effects of hydrogen-rich water against cartilage damage in a rat model of osteoarthritis by inhibiting oxidative stress, matrix catabolism, and apoptosis [J]. *Med Sci Monit*,2020,26:e920211.

[17] NIU Y,NIE Q,DONG L,*et al*. Hydrogen attenuates allergic inflammation by reversing energy metabolic pathway switch[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):1962-1974.

[18] IUCHI K,NISHIMAKI K,KAMIMURA N,*et al*. Molecular hydrogen suppresses free-radical-induced cell death by mitigating fatty acid peroxidation and mitochondrial dysfunction[J]. *Can J Physiol Pharmacol*,2019,97(10):999-1005.

[19] XIE K,WANG Y,YIN L,*et al*. Hydrogen gas alleviates sepsis-induced brain injury by improving mitochondrial biogenesis through the activation of PGC-α in mice[J]. *Shock*,2021,55(1):100-109.

[20] CHEN L, CHAO Y, CHENG P, *et al*. UPLC-QTOF/MS-based metabolomics reveals the protective mechanism of hydrogen on mice with ischemic stroke[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(8): 1950-1963.

[21] HE F,RU X,WEN T. NRF2,a transcription factor for stress response and beyond[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(13):4777-4799.

[22] YUAN J,WANG D,LIU Y,*et al*. Hydrogen-rich water attenuates oxidative stress in rats with traumatic brain injury via Nrf2 pathway[J]. *J Surg Res*,2018,228:238-246.

[23] YU Y,YANG Y,YANG M,*et al*. Hydrogen gas reduces HMGB1 release in lung tissues of septic mice in an Nrf2/HO-1-dependent pathway[J]. *Int Immunopharmacol*,2019,69:11-18.

[24] LI S,FUJINO M,ICHIMARU N,*et al*. Molecular hydrogen protects against ischemia-reperfusion injury in a mouse fatty liver model via regulating HO-1 and Sirt1 expression[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):14019-14029.

[25] WU J,WANG R,YANG D,*et al*. Hydrogen postconditioning promotes survival of rat retinal ganglion cells against ischemia/reperfusion injury through the PI3K/Akt pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2018,495(4):2462-2468.

[26] ONO H,NISHIJIMA Y,ADACHI N,*et al*. A basic study on molecular hydrogen(H_2) inhalation in acute cerebral ischemia patients for safety check with physiological parameters and measurement of blood H_2 level[J]. *Med Gas Res*,2012,2(1):21-27.

[27] 秦秀军,安全,张伟,等. 富氢水制备及保存方法的初步研究[J]. 癌变·畸变·突变,2013,25(6):457-460.
QIN X J,AN Q,ZHANG W,*et al*. Study of the preparation and the preservation method of the hydrogen-rich water[J]. *Car Ter Mut*,2013,25(6):457-460.

[28] KUROKAWA R,SEO T,SATO B,*et al*. Convenient methods for ingestion of molecular hydrogen: drinking, injection, and inhalation[J]. *Med Gas Res*,2015,5:13-20.

[29] HUANG L,LENAHAN C,BOLING W,*et al*. Molecular hydrogen application in stroke: bench to bedside[J]. *Curr Pharm Des*, 2021,27(5):703-712.

[30] TANAKA Y,XIAO L,MIWA N. Hydrogen-rich bath with nanosized bubbles improves antioxidant capacity based on oxygen radical absorbing and inflammation levels in human serum[J]. *Med Gas Res*,2022,12(3):91-99.

[31] KATO S,TAKADA Y,MIWA N. Heat-retention effects of hydrogen-rich water bath assessed by thermography for humans[J]. *J Therm Biol*,2021,95:102805.

[32] TANGVARASITTICHAI S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2015,6(3):456-480.

[33] ZHENG M,YU H,XUE Y,*et al*. The protective effect of hydrogen-rich water on rats with type 2 diabetes mellitus[J]. *Mol Cell Biochem*,2021,476(8):3089-3097.

[34] ASADA R,TAZAWA K,SATO S,*et al*. Effects of hydrogen-rich water prepared by alternating-current-electrolysis on antioxidant activity, DNA oxidative injuries, and diabetes-related markers [J]. *Med Gas Res*,2020,10(3):114-121.

[35] OGAWA S,OHSAKI Y,SHIMIZU M,*et al*. Electrolyzed hydrogen-rich water for oxidative stress suppression and improvement of insulin resistance:a multicenter prospective double-blind randomized control trial[J]. *Diabetol Int*,2022,13(1):209-219.

[36] ZHANG X,LIU J,JIN K,*et al*. Subcutaneous injection of hydrogen gas is a novel effective treatment for type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Investig*,2018,9(1):83-90.

[37] LIU B,XUE J,ZHANG M,*et al*. Hydrogen inhalation alleviates nonalcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome rats[J]. *Mol Med Rep*,2020,22(4):2860-2868.

[38] MASUDA H,SATO A,MIYATA K,*et al*. Drinking molecular hydrogen water is beneficial to cardiovascular function in diet-induced obesity mice[J]. *Biology(Basel)*,2021,10(5):364-381.

[39] LEBARON T W,SINGH R B,FATIMA G,*et al*. The effects of 24-week,high-concentration hydrogen-rich water on body composition,blood lipid profiles and inflammation biomarkers in men and women with metabolic syndrome:a randomized controlled trial [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*,2020,13:889-896.

[40] DING L,LI H,SUN B,*et al*. Elevated interleukin-37 associated with tophus and pro-inflammatory mediators in Chinese gout patients[J]. *Cytokine*,2021,141:155468.

[41] 招友,樊彦伟,马广斌,等. 富氢生理盐水对大鼠痛风性关节炎的保护作用[J]. 广东医学,2017,38(5):672-674.
ZHAO Y,FAN Y W,MA G B,*et al*. Study on the effect of hydrogen rich saline on gout arthritis in rats[J]. *Guangdong Med J*, 2017,38(5):672-674.

[42] 王艺文,张斌,杨明锋,等. 吸烟对大鼠痛风性关节炎的影响及高压氧和氢水的治疗作用[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志,2018,25(4):220-224.
WANG Y W,ZHANG B,YANG M F,*et al*. Impact of smoking on gout arthritis in rats and therapeutic effects of hyperbaric oxygen and hydrogen water on the disorder[J]. *Chin J Naut Med Hyperbar Med*,2018,25(4):220-224.

[43] 郑延松,韩超进,陈志来,等. 氢气对男性高尿酸血症治疗效果的研究[J]. 中国临床保健杂志,2017,20(2):118-121.
ZHENG Y S,HAN C J,CHEN Z L,*et al*. A study on the effect of hydrogen on the hyperuricemia in males[J]. *Chin J Clin Health*, 2017,20(2):118-121.

[44] YANG H,LIU S,DU H,*et al*. Hydrogen attenuates myocardial injury in rats by regulating oxidative stress and NLRP3 inflammasome mediated pyroptosis[J]. *Int J Med Sci*,2021,18(14):3318-3325.

[45] SI Y,TIAN H,DONG B,*et al*. Effects of hydrogen as adjuvant treatment for unstable angina[J]. *Exp Biol Med(Maywood)*, 2021,246(18):1981-1989.

[46] KATSUMATA Y,SANO F,ABE T,*et al*. The effects of hydrogen

gas inhalation on adverse left ventricular remodeling after percutaneous coronary intervention for ST-elevated myocardial infarction-first pilot study in humans[J]. *Circ J*,2017,81(7):940-947.

[47] AKAGI J, BABA H. Hydrogen gas restores exhausted $CD8^+$ T cells in patients with advanced colorectal cancer to improve prognosis[J]. *Oncol Rep*,2019,41(1):301-311.

[48] CHEN J B, KONG X F, MU F, *et al*. Hydrogen therapy can be used to control tumor progression and alleviate the adverse events of medications in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Med Gas Res*,2020,10(2):75-80.

[49] CHEN J B, KONG X F, LV Y Y, *et al*. "Real world survey" of hydrogen-controlled cancer: a follow-up report of 82 advanced cancer patients[J]. *Med Gas Res*,2019,9(3):115-121.

[50] 黄茉莉，梅晓冬，王卫阳. 慢性阻塞性肺疾病患者血清炎症因子水平及其临床意义[J]. 中国老年学杂志，2019，39(24)：5973-5976.
HUANG M L, MEI X D, WANG W Y. Serum levels of inflammatory cytokines and their clinical significance in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin J Gerontol*,2019,39(24):5973-5976.

[51] 王凤立，宋展，王晓晟，等. 高龄慢性阻塞性肺疾病患者高浓度氢气吸入对 TLR4/My D88 通路及下游炎性因子的影响及临床意义[J]. 中国老年学杂志，2021，41(24)：5555-5558.
WANG F L, SONG Z, WANG X S, *et al*. Effects and clinical significance of high-concentration hydrogen inhalation on TLR4/My D88 pathway and downstream inflammatory factors in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin J Gerontol*,2021,41(24):5555-5558.

[52] 宋展，王晓晟，王凤丽. 氢气吸入治疗对慢性阻塞性肺疾病的临床疗效观察[J]. 中南医学科学杂志，2020，48(2)：128-130.
SONG Z, WANG X S, WANG F L. Clinical observation of hydrogen inhalation therapy on chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Med Sci J Central South Chin*,2020,48(2):128-130.

[53] GUAN W J, WEI C H, CHEN A L, *et al*. Hydrogen/oxygen mixed gas inhalation improves disease severity and dyspnea in patients with Coronavirus disease 2019 in a recent multicenter, open-label clinical trial[J]. *J Thorac Dis*,2020,12(6):3448-3452.

[54] OSTOJIC S M. Inadequate production of H_2 by gut microbiota and parkinson disease[J]. *Trends Endocrinol Metab*,2018,29(5):286-288.

[55] HONG C T, HU C J, LIN H Y, *et al*. Effects of concomitant use of hydrogen water and photobiomodulation on Parkinson disease: a pilot study[J]. *Medicine (Baltimore)*,2021,100(4):e24191.

[56] YORITAKA A, OHTSUKA C, MAEDA T, *et al*. Randomized, double-blind, multicenter trial of hydrogen water for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*,2018,33(9):1505-1507.

[57] YORITAKA A, KOBAYASHI Y, HAYASHI T, *et al*. Randomized double-blind placebo-controlled trial of hydrogen inhalation for Parkinson's disease: a pilot study[J]. *Neurol Sci*,2021,42(11):4767-4770.

[58] BUTTERFIELD D A, HALLIWELL B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurosci*,2019,20(3):148-160.

[59] HOU C, PENG Y, QIN C, *et al*. Hydrogen-rich water improves cognitive impairment gender-dependently in APP/PS1 mice without affecting Aβ clearance[J]. *Free Radic Res*,2018,52(11/12):1311-1322.

[60] JEONG E S, BAJGAI J, YOU I S, *et al*. Therapeutic effects of hydrogen gas inhalation on trimethyltin-induced neurotoxicity and cognitive impairment in the C57BL/6 mice model[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(24):13313.

[61] NISHIMAKI K, ASADA T, OHSAWA I, *et al*. Effects of molecular hydrogen assessed by an animal model and a randomized clinical study on mild cognitive impairment[J]. *Curr Alzheimer Res*,2018,15(5):482-492.

[62] LEE D, CHOI J I. Hydrogen-rich water improves cognitive ability and induces antioxidative, antiapoptotic, and anti-inflammatory effects in an acute ischemia-reperfusion injury mouse model[J]. *Biomed Res Int*,2021,2021:9956938.

[63] HUANG J L, LIU W W, MANAENKO A, *et al*. Hydrogen inhibits microglial activation and regulates microglial phenotype in a mouse middle cerebral artery occlusion model[J]. *Med Gas Res*,2019,9(3):127-132.

[64] 万强，李庭庭，肖媛，等. 吸入高浓度氢气对大鼠脑缺血-再灌注损伤的影响[J]. 中国脑血管病杂志，2021，18(5)：303-310.
WAN Q, LI T T, XIAO Y, *et al*. Effect of inhaling high concentration hydrogen on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*,2021,18(5):303-310.

[65] TAMURA T, HAYASHIDA K, SANO M, *et al*. Feasibility and safety of hydrogen gas inhalation for post-cardiac arrest syndrome-first-in-human pilot study[J]. *Circ J*,2016,80(8):1870-1873.

[66] TAMURA T, HAYASHIDA K, SANO M, *et al*. Efficacy of inhaled hydrogen on neurological outcome following brain ischemia during post-cardiac arrest care (HYBRID II trial): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*,2017,18(1):488-496.

[67] 吕晨曦，王瑞晨，刘明亮. 富氢水联合不同上肢康复疗法对老年脑卒中偏瘫患者上肢功能、认知功能及氧化应激反应的影响[J]. 中国老年学杂志，2021，41(5)：1003-1006.
LYU C X, WANG R C, LIU M L. Effects of hydrogen-rich water combined with different upper limb rehabilitation therapy on upper limb function, cognitive function and oxidative stress in elderly stroke patients with hemiplegia[J]. *Chin J Gerontol*,2021,41(5):1003-1006.

[68] ONO H, NISHIJIMA Y, OHTA S, *et al*. Hydrogen gas inhalation treatment in acute cerebral infarction: a randomized controlled clinical study on safety and neuroprotection[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,2017,26(11):2587-2594.

（本文编辑：李胜利）