

氢的基础与临床应用研究

程少文 周 平 彭 磊 韩燕芳 徐百超

摘 要 氢气是无色、无味、且密度最小的可燃性双原子气体,以前主要应用于潜水领域,近些年众多研究发现氢具有良好的选择性抗氧化作用,对动物的心、脑、肝、肾等器官损伤都具有保护作用,能够预防和治疗多种疾病,如缺血再灌注损伤、炎症疾病、放射性损伤、类风湿关节炎和代谢综合征等,临床应用方面的实验也正在逐步进行。氢主要特点是抗氧化损伤、抗炎性损伤和减少细胞凋亡,因此在生物医学领域展现出广阔的应用前景。本文将对氢治疗疾病的机制、基础研究及临床研究做一综述。

关键词 氢 基础 临床 研究

中图分类号 R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.005

氢气是自然界中最小的分子,是无色、无味、无臭、具有一定还原性的双原子气体。过去大部分研究者认为,氢气是生理惰性气体,不能与生物体内的物质发生反应。Dole 等^[1]最早在《Science》上报导了高压氢气可以有效治疗动物皮肤恶性黑色素瘤,主要是通过氢的抗氧化作用实现的,但这篇报道并未引起人们的关注。直到 2007 年 Ohsawa 等^[2]在《Nature Medicine》上报导呼吸 2% 的氢气能有效选择性地清除羟自由基($\cdot\text{OH}$)和过氧亚硝酸阴离子(ONOO^-)(二者是氧化损伤的最重要介质),显著改善脑缺血再灌注引起的氧化应激损伤。而 $\cdot\text{OH}$ 是目前活性最强的自由基, ONOO^- 的活性也明显高于其他活性氧,这足以证明氢气具有很强的抗氧化作用,这一报道立即引起了世界各国研究者的广泛关注。

一、氢治疗疾病的作用机制

正常情况下,机体存在氧化系统和抗氧化系统的平衡,但是在病理情况下,细胞内活性氧自由基(ROS)水平的升高可以造成 DNA 及蛋白质的氧化损伤,最终引起细胞、组织甚至脏器功能损伤,导致多种疾病的发生,从而引起机体组织功能的丧失,出现病理状态。氢的选择性抗氧化作用可以清除机体组织中多余的 ROS,并增加超氧化物歧化酶(SOD)活性、降低丙二醛(MDA)含量,减轻氧化及炎症反应对机

体组织细胞的损伤。氢对多种疾病的防治作用主要体现在其抗氧化、抗炎症和抗细胞凋亡的特性上^[3]。但氢气在多种疾病中的治疗作用机制目前尚不十分清楚,目前国际学术界比较认可 3 种分子机制:具有可选择性抗氧化活性、可以调控基因的表达以及可以调节信号通路^[4]。

二、氢治疗疾病的基础研究

早在 1975 年的时候 Dole 等^[1]进行了氢气治疗肿瘤的研究,让患有皮肤恶性肿瘤的动物连续呼吸 14 天的高压氢气后,发现动物的肿瘤体积明显的缩小,证明高压氢气治疗皮肤恶性肿瘤有效,并且认为氢气抗肿瘤的机制可能与氢气的抗氧化作用有关,这是目前见到的关于氢气抗氧化作用的最早报道。2001 年 Gharib 等^[5]证明,呼吸氢气可减轻肝寄生虫感染引起的炎症反应,首次提出氢气具有抗炎作用,并提出氢气与羟自由基直接反应是治疗炎症损伤的基础,但由于高压氢气临床应用难度太大,所以这项研究并没有引起人们对氢气研究的关注。直到 2007 年 Osawa 发现氢气能够显著改善脑缺血再灌注引起的氧化应激损伤,其作用原理就是氢的选择性抗氧化作用,引发了研究氢气治疗疾病的热潮。Ignacio 等^[6]发现氢水能够减轻小鼠身上由尘螨引起的皮肤过敏反应,明显降低血清中各类炎症因子的水平(如 IL-10、TNF- α 、IL-12 和 p70)。越来越多的证据表明氧化应激的生产过剩是神经性疼痛发病机制中的关键,Masanori 等^[7]制造小鼠神经损伤疼痛模型,然后让小鼠随意饮用氢水,结果发现饮用氢水能够抑制氧化应激的发生,缓解机械性痛觉超敏和痛觉过敏,从而减轻神经性疼痛。另外,最新研究还表明氢气具有保胎作用,原因是氢气能改善由于子宫缺血再灌

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460339);海南省卫生厅医学科研重点项目(琼卫 2014 重点-06);海南省高等学校科学研究项目(Hnky2015-34);海南省卫生厅项目(琼卫 2013-091);海南医学院附属医院科研培育基金资助项目(HYFY201402)

作者单位:570102 海口,海南医学院附属医院创伤中心(程少文、彭磊、韩燕芳),放疗科(周平);571199 海口,海南医学院(徐百超)

通讯作者:徐百超,电子信箱:baichaoty@163.com

注造成的海马损伤,让怀孕的母鼠在阴道分娩之前每天大约饮用 60ml/kg 氦水,饮用后可以检测到母鼠胎盘氢气浓度增加,减轻缺血再灌注造成的氧化损伤,能帮助预防缺血再灌注造成的海马损伤^[8]。

国内研究者对氢气的研究是在 2007 年日本研究者 Osawa 的实验报道之后,其中以第二军医大学研究最多。第二军医大学研究团队发现氢气饱和生理盐水可减轻脑缺血再灌注损伤,减少各类氧化应激及炎症反应指标如 NF- κ B、TNF- α 、IL-6、MDA 和 caspase-3 的产生,对缺血脑组织具有明显的保护作用^[9]。Xue 等^[10]使用阿司匹林和盐酸造成大鼠胃黏膜的损伤,再给予饮用不同浓度的氦水,2 周后检测发现损伤的胃黏膜中过氧化物酶(MPO)及丙二醛(MDA)的含量降低,证实了氦水能够减轻胃黏膜的损伤,且这种作用有剂量依赖关系。富氢盐水治疗肝硬化具有潜力,最近研究表明,给予氢盐水治疗肝硬化 1 个月后发现氢盐水显著改善全身和内脏循环,纠正肝内功能障碍,减少肝内阻力和肠系膜血管生成抑制炎症因子,减少大鼠肝硬化肠系膜氧化应激^[11]。

三、氢治疗疾病的临床研究

目前氢治疗各种疾病的基础研究已广泛开展,但大多数都是以动物模型为研究对象,临床上对人体的试验还是很少,而且这些研究只是初步的临床观察,都不足以作为临床治疗有效的定论。

Kajiya 等^[12]对 30 例 2 型糖尿病和 6 例糖耐量异常患者补充富氢纯净水,结果显示脂质和葡萄糖代谢相关指标得到明显改善,氢可能通过保护细胞免受氧化应激损伤从而阻止或延缓 2 型糖尿病和胰岛素抵抗的进展。Nakao 等^[13]对富氢水治疗 20 例代谢综合征进行了临床初步研究。该研究利用镁棒在水中生成氢氧化镁和氢气来制备富氢水。让患者通过饮用富氢水 8 周,在此过程中受试者的血压、体质量指数、体质量及空腹血糖方面无明显变化,但改善了与代谢综合征相关的氧化应激标志物水平及提高机体抗氧化活性。Masaaki 等^[14]将溶解有高浓度氢气的血液透析液使用于 21 位对标准血液透析液反应稳定的受试者,实验发现加有氢气的透析液有助于血压的控制和减轻炎症反应,含氢透析液为尿毒症的治疗提供了一种新思路。Kang 等^[15]进行了一项随机对照研究,通过让 49 例接受放射治疗的恶性肝癌患者饮用富氢水。最后发现饮用富氢水不会抵消抗肿瘤效应,却能减少辐射诱导的氧化应激反应,所以饮用富氢水可能成为一种改善放疗后生活质量的新方法。Hirohisa

等^[16]开展了一项依达拉奉联合氢气饱和生理盐水治疗急性脑梗死的临床研究,并以单纯使用依达拉奉作为对照组。通过磁共振弥散成像(diffusion weighted image, DWI)和表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)检测发现依达拉奉与氢气饱和生理盐水联合应用能够改善脑梗死状态,并且没有任何不良反应。2012 年该课题组对急性红斑性皮肤病患者静脉滴注氢气饱和生理盐水,所有患者的红斑症状得到明显好转,出院后没有复发,并且检测发现氢对患者的生理及血液生化指标没有任何不良影响^[17]。同年他们在对脑缺血患者给予吸入氢气时发现在吸入氢气 20min 后患者血中氢气浓度达到一个峰值,且患者各项生理参数没有本质变化。该研究证实了氢气的安全性及代谢规律,为将来呼吸氢气治疗疾病提供了重要的理论基础。另有研究者针对 20 例患有类风湿关节炎的患者连续 4 周每天饮用 530ml 为 4~5 μ g/L 的高浓度氦水,冲洗 8 周。在饮用及清洗的期间,患者尿液中 8-羟化脱氧鸟苷平均下降 14.3%,类风湿 DAS28 评分在相同期间也有所下降。氦水能中和患者羟基自由基,减少氧化应激,因此风湿关节炎的症状得到明显改善^[18]。Toru 等对 24 例患有类风湿关节炎的患者连续 5 天静脉注射 500ml 氢气生理盐水,能有效减轻类风湿关节炎的症状。

在氢气的临床应用方面,我国的研究很少,几乎还处于空白的方面。目前仅有泰山医学院报道了关于氢对代谢综合征患者血清脂蛋白成分及生物活性的影响。该课题组选取泰安市某社区符合条件的代谢综合征志愿患者 20 名,每天每人饮用富氢水 900ml,分别于饮水 0 周和 10 周后取空腹血检测。结果显示患者的血浆总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)水平显著降低。同时低密度脂蛋白氧化、TNF- α 诱导单核细胞激活、泡沫细胞形成和 TNF- α 诱导的内皮细胞凋亡等都被明显抑制。

虽然目前氢治疗疾病的相关研究较多,但其中仍存在很多问题,如作用机制不清,氢的给药途径、剂量、时机等不明确,氢在体内的浓度是否稳定,临床研究缺乏等。但随着相关研究的不断扩展和深入,氢一定会在生物医学领域展现出广阔的应用前景。

参考文献

- 1 Dole M, Wilson FR, Fife WP, *et al.* Hyperbolic hydrogen therapy: a possible treatment for cancer[J]. Science, 1975, 190(4210): 152-154
- 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: 688-694

(下转第 24 页)

实验依据。体表心电图与心肌细胞动作电位在电位变化上有一定的内在联系^[12]。因此,此研究也为临床中低钾所引起的心电图变化及正确处理低血钾提供了一定的实验依据。

参考文献

- 1 李桂源. 病理生理学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 133 - 134
- 2 Eliacik E, Yildirim T, Sahin U, *et al.* Potassium abnormalities in current clinical practice: frequency, causes, severity and management [J]. *Med Princ Pract*, 2015, 24(3): 271 - 275
- 3 Akybekova EL, Payne JP, Newton - Cheh C, *et al.* Gene - environment interaction between SCN5A - 1103Y and hypokalemia influences QT interval prolongation in African Americans: the Jackson Heart Study[J]. *Am Heart J*, 2014, 167(1): 116 - 122
- 4 Bowling CB, Pitt B, Ahmed MI, *et al.* Hypokalemia and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease: findings from propensity - matched studies[J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(2): 253 - 260
- 5 Goyal A, Spertus JA, Gosch K, *et al.* Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction[J]. *JAMA*, 2012, 307(2): 157 - 164
- 6 Su J, Fu X, Tian Y, *et al.* Additional predictive value of serum po-

tassium to thrombolysis in myocardial infarction risk score for early malignant ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction[J]. *Am J Emerg Med*, 2012, 30(7): 1089 - 1094

- 7 姚泰. 生理学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 123 - 124
- 8 Bouchard R, Clark RB, Juhasz AE, *et al.* Changes in extracellular K⁺ concentration modulate contractility of rat and rabbit cardiac myocytes via the inward rectifier K⁺ current IK1[J]. *J Physiol*, 2004, 556(Pt 3): 773 - 790
- 9 Zhong JH, Lu SJ, Chen MS, *et al.* Effects of hypokalemia on transmural dispersion of ventricular repolarization in left ventricular myocardium[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2013, 6(6): 485 - 488
- 10 孟静, 胡伟杰, 刘雪莉, 等. PD - 118057 对抗低钾或药物所致豚鼠心肌细胞动作电位时程延长的影响[J]. *华西药理学杂志*, 2014, 5: 536 - 538
- 11 Maruyama M, Ai T, Chua SK, *et al.* Hypokalemia promotes late phase 3 early afterdepolarization and recurrent ventricular fibrillation during isoproterenol infusion in Langendorff perfused rabbit ventricles[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(4): 697 - 706
- 12 畅雪玲, 张赣麟. 低血钾心电图改变与血清钾浓度测定的对比分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2006, 5: 395

(收稿日期: 2015 - 06 - 11)

(修回日期: 2015 - 06 - 12)

(上接第 18 页)

- 3 Zhang JY, Liu C, Zhou L, A, *et al.* A review of hydrogen as a new medical therapy [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(116): 1026 - 32
- 4 Ohta S. Recent progress toward hydrogen medicine: potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic applications[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(22): 2241 - 2252
- 5 Gharib B, Hanna S, Abdallahi OM, *et al.* Anti - inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasite - induced liver inflammation[J]. *C R Acad Sci III*, 2001, 324: 719 - 724
- 6 Ignacio RM, Kwak HS, Yun YU, *et al.* The drinking effect of hydrogen water on atopic dermatitis induced by dermatophagoides farinae allergen in NC/Nga mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 538673
- 7 Masanori K, Yasushi S, Yukiko O, *et al.* Molecular hydrogen attenuates neuropathic pain in mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100352
- 8 Yukio M, Tomomi K, Mikako I, *et al.* Maternal molecular hydrogen administration ameliorates rat fetal hippocampal damage by in utero ischemia - reperfusion[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2014, 69: 324 - 330
- 9 Ji Q, Hui K, Zhang L, *et al.* The effect of hydrogen - rich saline on the brain of rats with transient ischemia[J]. *J Surg Res*, 2011, 168(1): e95 - 101
- 10 Xue J, Shang G, Tanaka Y, *et al.* Dose - dependent inhibition of gastric injury by hydrogen in alkaline electrolyzed drinking water[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 14: 81
- 11 Lee PC, Yang YY, Huang CS, *et al.* Concomitant inhibition of oxidative stress and angiogenesis by chronic hydrogen - rich saline and N - acetylcysteine treatments improves systemic, splanchnic and hepatic hemodynamics of cirrhotic rats[J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(5): 578

- 88

- 12 Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, *et al.* Supplement of hydrogen - rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance [J]. *Nutrition Research*, 2008, 28(3): 137 - 143
- 13 Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, *et al.* Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome - an open label pilot study[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2010, 465(2): 140 - 149
- 14 Masaaki N, Hirofumi N, Hiromi H, *et al.* A novel bioactive haemodialysis system using dissolved dihydrogen (H₂) produced by water electrolysis: a clinical trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(9): 3026 - 3033
- 15 Kang KM, Kang YN, Choi IB, *et al.* Effects of drinking hydrogen - rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors [J]. *Medical Gas Research*, 2011, 1(1): 11
- 16 Hirohisa O, Yoji N, Naoto A, *et al.* Improved brain MRI indices in the acute brainstem infarct sites treated with hydroxyl radical scavengers, edaravone and hydrogen, as compared to edaravone alone. A non - controlled study [J]. *Medical Gas Research*, 2011, 1(1): 12
- 17 Hiobio O, Yoji N, Naoto A, *et al.* Hydrogen treatment for acute erythematous skin disease. A report of 4 patients with safety data and a non - controlled feasibility study with H₂ concentration measurement on two volunteers[J]. *Medical Gas Rese*, 2012, 2(1): 24
- 18 Toru I, Bunpei S, Shinji S, *et al.* Therapeutic efficacy of infused molecular hydrogen in saline on rheumatoid arthritis: A 2 randomized, double - blind, placebo - controlled pilot study[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(2): 468 - 473

(收稿日期: 2015 - 05 - 24)

(修回日期: 2015 - 06 - 01)