

氢气与肠道菌群的关系研究进展

刘梓嘉, 姜雪, 仪杨, 王濛, 马晨, 宋怡菲, 谢飞*

北京工业大学环境与生命学部, 北京 100124

摘要: 目前, 氢气已被证实在多种疾病中具有显著的医学效应, 然而其发挥效应的分子机制并不清楚。肠道菌群被人们看作人体的一个重要“器官”, 与人类健康的关系密不可分。研究表明, 人类肠道菌群中存在着大量能够进行氢气代谢的菌群, 这些菌群的变化可能与多种疾病的发生发展密切相关。此外, 研究还发现外源氢气干预可能通过重塑肠道菌群改善炎症性肠病、脂肪性肝病等。综述了肠道菌群的氢气代谢及其与疾病发生发展的关系以及外源氢气干预通过调节肠道菌群影响疾病进展的相关研究, 希望能为致力于从肠道菌群角度研究氢气医学效应的科研工作者提供帮助。

关键词: 氢气代谢; 肠道菌群; 氢化酶; 外源氢气干预; 疾病发生发展

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2022.0060

中图分类号: R57, TQ116.2

文献标志码: A

Research Progress on the Relationship Between Hydrogen and Intestinal Flora

LIU Zijia, JIANG Xue, YI Yang, WANG Meng, MA Cheng, SONG Yifei, XIE Fei*

Faculty of Environment and Life, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China

Abstract: Hydrogen has been proved to have significant medical effects on a variety of diseases, however, the molecular mechanism of its effect have not been fully elucidated. Intestinal flora has been regarded as an important "organ" of human body, which is closely related to human health. Studies have shown that there are a large number of bacteria capable of hydrogen metabolism in human intestinal flora, and the changes of these bacteria may be closely related to the occurrence and development of a variety of diseases. In addition, the study also found that exogenous hydrogen intervention may improve inflammatory bowel disease, fatty liver disease and other diseases through the remodeling of intestinal flora. This paper reviewed the hydrogen metabolism of intestinal microflora and its relationship with the occurrence and development of diseases, as well as the related research on the effect of exogenous hydrogen intervention on disease progression by regulating intestinal microflora, hoping to provide help for researchers who are committed to studying the medical effects of hydrogen from the perspective of intestinal flora.

Key words: hydrogen metabolism; intestinal flora; hydrogenase; exogenous hydrogen intervention; occurrence and development of diseases

自 2007 年日本学者在《自然医学》杂志报道常压下吸入少量氢气(2%)可有效治疗大鼠缺血性脑卒中后^[1], 氢气生物学逐渐成为各国学者研究的热点。尽管目前发现氢气对心脑血管疾病、代谢性疾病、炎症性疾病和肿瘤等均有潜在的保护或治疗作用, 但是氢气发挥作用的机理尚不清楚, 这在一定程度上限制了氢气生物学的临床应

用。最近有多项研究表明, 外源氢气干预通过影响肠道菌群组成来发挥对疾病的保护作用。人体肠道菌群是由超过 100 万亿个微生物细胞组成的复杂群落, 它们可以对人体的生理、代谢、营养和免疫过程产生重要影响^[2]。在这些肠道菌群中存在着大量能够产生或消耗氢气的微生物(细菌或古细菌), 外源氢气干预可能对这些肠道微生物的生

收稿日期: 2022-04-21; 接受日期: 2022-05-05

基金项目: 军委后勤保障部开放研究重点项目(BHJ17L018)。

联系方式: 刘梓嘉 E-mail: 18852864492@163.com; *通信作者 谢飞 E-mail: xiefei990815@bjut.edu.cn

长产生影响,进而通过微生物与宿主之间的互作影响整个机体的生理功能。本文将对肠道菌群的氢气代谢及其与疾病发生发展的关系以及外源氢气干预通过调节肠道菌群影响疾病进展的相关研究进行综述,希望为致力于从肠道菌群角度研究氢气医学效应的科研工作者提供参考。

1 肠道菌群的氢气代谢

氢分子常常被许多细菌和古细菌等原核生物用作重要的能量来源,这与它们能够表达氢化酶密切相关。氢化酶是一类能够催化氢气氧化或质子还原反应的金属酶。根据氢化酶活性中心组成金属不同将其分为三类,即镍铁([Ni-Fe])、铁铁([Fe-Fe])和唯铁([Fe])氢化酶^[1]。其中[Ni-Fe]氢化酶的分布最广泛,大多数[Ni-Fe]氢化酶都是吸氢型的,主要存在于细菌和古细菌中,这类氢化酶通常对氧气耐受,而对氢气的亲和力较低;第二类是[Fe-Fe]氢化酶,主要存在于一些厌氧原核生物和绿藻中,最近在古细菌和一些真核生物中也有发现。目前所发现的[Fe-Fe]氢化酶严格厌氧,多数只产生氢气,但也有少数具有吸氢酶活性。[Fe-Fe]氢化酶是目前唯一被证实存在于真核生物中的氢化酶类型;第三类是[Fe]氢化酶,这类酶目前只在古细菌中被发现,且不被氧气灭活。与[Ni-Fe]和[Fe-Fe]氢化酶相比,[Fe]氢化酶不含Fe-S簇。Wolf等^[3]分析了人类微生物组计划胃肠道(human microbiome project gastrointestinal tract, HMPGI)数据库中收录的343种微生物的氢气代谢能力发现,71%的微生物可以合成氢化酶,这提示氢气的循环利用(产生和再氧化)可能是一种肠道内厌氧生态系统的主要节能方式。在这些编码氢化酶的微生物中有60%编码[Fe-Fe]氢化酶,21%编码[Ni-Fe]氢化酶,只有一种(产甲烷古细菌)编码[Fe]氢化酶。这些氢化酶基因可能在某些微生物类别中集中出现或缺失,例如HMPGI数据库中所有梭菌属(*Clostridiales*)和拟杆菌科(*Bacteroidaceae*)均携带氢化酶基因;除梭杆菌门(*Fusobacteria*)外,其他所有菌门均携带[Ni-Fe]氢化酶基因;芽胞杆菌纲(*Bacilli*)和双歧杆菌(*Bifidobacteria*)均不携带氢化酶基因。

根据氢化酶的功能不同,可将其分为产氢型(H_2 evolving)、吸氢型(H_2 uptake)、电子分叉型

(electronbifurcating)、双向型(bidirectional)和氢感应型(H_2 sensing)^[4]。其中产氢型氢化酶通过催化氢气的释放来消耗发酵或光生物过程中多余的还原剂;吸氢型氢化酶通过氧化氢气产生低电位电子,电子传递进入呼吸链或用于固定无机碳;电子分叉型氢化酶可将质子还原产生氢气的反应与NADH和铁氧还蛋白的氧化反应相偶联,而普通的产氢型氢化酶无法通过氧化NADH来产生氢气^[5];双向型氢化酶可同时催化产氢和吸氢反应;氢感应型氢化酶可感应环境中氢气浓度变化调节其他氢化酶基因的表达,进而调节整个细胞的功能来适应环境。Sondergaard等^[6]根据系统发育不同,将氢化酶细分为3大类8个组38个亚组:其中[Ni-Fe]氢化酶类可分为4个组29个亚组,[Fe-Fe]氢化酶类可分为3个组8个亚组,[Fe]氢化酶类仅有1个组。除系统发育不同外,不同亚组氢化酶的功能和催化底物也可能不同,在少数情况下即使同一亚组氢化酶也可能有不同的功能和催化底物。在人类肠道生态系统中,产氢途径主要依赖于铁氧还蛋白Group A1和Group B型[Fe-Fe]氢化酶,而电子分叉型的Group A3型[Fe-Fe]氢化酶是最主要的吸氢型氢化酶(占肠道菌群氢化酶基因的20%)^[3]。以往认为,肠道内产生氢气的再氧化主要通过产甲烷、硫酸盐还原和产乙酸三种方式,而Wolf等^[3]认为电子分叉型氢化酶催化的反应可能是肠道氢气再氧化的主要方式,同时他们还推测发酵过程中产生的大部分氢气会通过再氧化和物种间的氢气转移被立即回收而不被释放出来。综上所述,肠道菌群中的氢化酶具有多样性,而正是这种多样性赋予了肠道菌群不同的氢气代谢功能,将不同菌群的氢气代谢与能量代谢偶联起来,构成了一个相对稳定的肠道生态系统。

2 肠道菌群氢气代谢与疾病发生发展的关系

2.1 氢气代谢参与病原菌入侵

有些病原菌可以表达氢化酶,它们依靠氢气作为能量来源维持自身的生长。研究表明,与胃炎和消化性溃疡密切相关的幽门螺旋杆菌可表达一种与细胞膜结合的吸氢型氢化酶,幽门螺旋杆菌在利用氢气的同时也伴随着细胞内产能相关蛋

白的变化,使幽门螺旋杆菌可以利用肠道内的氢气作为能量来源而定植于胃粘膜表面^[7]。此外,作为引发腹泻的常见病原菌,鼠伤寒沙门氏菌同样可以表达吸氢型氢化酶。研究发现,肠道微生物产生的氢气可能是鼠伤寒沙门氏菌最初入侵肠道生态系统的重要能量来源,当引入新的耗氢菌与其竞争时,鼠伤寒沙门氏菌的定殖会受到抑制^[8]。从这个角度来看,肠道微生物产生的氢气可能是肠道生态系统的一个缺陷,因为它可以被一些病原菌用来入侵肠道生态系统。

2.2 氢气代谢参与肠易激综合征疾病进展

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一组持续或间歇发作,以腹痛、腹胀、排便习惯和(或)大便性状改变为临床表现,而缺乏胃肠道结构和生化异常的肠道功能紊乱性疾病。Tap等^[9]研究了饮食与肠道微生物的互作和IBS症状严重程度之间的关系,分析了149名IBS患者和52名健康对照的研究结果,发现肠道微生物氢代谢和饮食状况与IBS症状严重程度密切相关。同时还发现[Fe-Fe]氢化酶的丰度与饮食和宿主糖代谢有关,其中严重IBS患者中Group A3型[Fe-Fe]氢化酶具有更高的丰度,因此IBS的疾病进展可能与肠道菌群的氢气代谢密切相关,氢化酶的丰度可作为IBS症状严重程度的一个预测因素。而作为Group A3组[Fe-Fe]氢化酶的增多意味着肠道菌群主要通过产乙酸途径消耗氢气,但相关研究表明IBS患者中呼出氢气量的增加意味着放氢代谢也得到增强,从整体上看,氢代谢功能相比正常肠道被打乱,这可能与某些致病菌丰度变化打破肠道稳态有关。

2.3 氢气代谢调节小肠细菌过度生长患者的肠道功能

小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)又称小肠淤积综合征、小肠污染综合征或盲袢综合征。以前认为SIBO是远端肠道菌群易位进入小肠引起,现在普遍认为是肠道菌群失调所致,由于器质性或功能性原因引起小肠淤滞、细菌过度生长,造成小肠细菌的数量和/或种类发生变化,最终引起腹胀、腹痛等症状,临床上多用甲烷氢乳果糖呼气试验来进行诊断。Jung等^[10]研究表明,在非便秘型肠易激综合征患者中小肠细菌过度生长所形成的氢气与肥胖呈负相关。另一项研究发现,在接受过减肥手术的SIBO

患者中,氢呼气测试阳性SIBO患者的体重下降幅度明显更大^[11]。Lee等^[12]研究发现,体重最轻的SIBO患者组采用利福昔明疗法清除过度生长的产氢细菌后体重明显增加,推测可能是由于SIBO会导致肠道通透性增加,清除过度生长的细菌后肠道细胞得到恢复,从而增强了营养吸收能力,促使患者体重增加。以上研究结果提示,SIBO患者肠道菌群的氢气代谢能力与其肠道功能密切相关。

2.4 氢气代谢参与炎症性肠病的发生发展

炎症性肠病主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),是由肠道微生物和肠道免疫系统病变引起的疾病^[13-14]。目前多采用药物控制缓解症状,尚无有效治疗手段。肠道炎症发生时肠道菌群相对丰度会发生改变,这其中就包括肠杆菌科的生长,但菌群变化规律仍不清楚。Hughes等^[15]根据已有的宏基因组数据研究了肠道菌群氢化酶基因变化,发现炎症小鼠肠道和炎症性肠病患者中肠道菌群的基因组包含更多编码吸氢酶基因。该结果提示,炎症性肠病可能与肠道菌群的氢气代谢能力密切相关。进一步研究发现,吸氢型氢化酶基因缺失的大肠杆菌很难定植到炎症性肠病小鼠肠道内,提示肠道内氢气的消耗可能部分依赖于炎症所产生的电子受体的呼吸作用。正常肠道中氢气的消耗主要靠产甲烷菌、产乙酸菌和硫酸盐还原菌^[16-19],它们通过氢气的消耗防止过多气体影响肠道稳态,而炎症性肠病患者中肠道原有氢代谢功能被扰乱。综上所述,炎症性肠病患者体内肠道菌群吸氢酶基因表达水平增加,同时炎症性肠病的发生发展与大肠杆菌等吸氢菌有关,但具体机制还有待进一步研究。

2.5 氢气代谢与便秘

功能性便秘(function constipation, FC)是一种普通人群中发病率较高的胃肠道疾病。FC的确切原因仍不清楚,很可能是多因素导致的。越来越多的证据表明,肠道微生物菌群组成的变化会导致便秘症状。Mancabelli等^[20]对健康受试者和功能性便秘患者粪便样品进行16S rRNA测序,发现某些菌群丰度有明显改变,比如便秘患者明显缺乏拟杆菌(*Bacteroides*)、罗氏菌属(*Roseburia*)和粪球菌属(*Coprococcus*),而这几种菌群均编码放氢酶^[6]。此外,还通过宏基因组学评估了肠道菌群的代谢能力,发现便秘患者肠道菌群中参与

放氢、产甲烷和甘油降解的基因高表达。Wolf等^[21]研究慢性便秘患者时发现,与健康受试者相比,结肠粘膜的产氢与吸氢基因水平更丰富且与结肠转运无关,且证明呼出的气体并不能直接反应靶向基因丰度。这一结论可能与肠道菌群氢代谢的复杂性有关,因为肠道菌群既有产氢菌又有吸氢菌,二者的相对丰度才能决定是否有多余的氢气向体外排出,因此呼吸试验有一定局限性。但对于产氢菌或吸氢菌有明显变化的疾病来说,呼吸试验仍可以作为诊断的手段。

2.6 氢气代谢与帕金森

帕金森(Parkinson's disease, PD)是一种常见的老年性神经系统退行性疾病,病因尚不清楚。早期研究表明,氢气可以阻止大鼠模型中帕金森的发生和发展^[22]。Suzuki等^[23]通过气相色谱测定肠道中产氢菌群的产氢含量,发现肠道7个主要菌群中球形芽孢杆菌(*Blautia coccoides*)和淡色梭菌(*Clostridium leptum*)产生的氢气最多;大肠埃希氏菌(*Escherichia coli*)和脆弱类杆菌(*Bacteroides fragilis*)次之,产氢能力较球形芽孢杆菌低34~93倍;最后是假卡氏双歧杆菌(*Bifidobacterium pseudocatenulatum*)和小球拟双歧杆菌(*Atopobium parvulum*),而干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)中没有检测到氢气的产生。此外,研究还发现帕金森患者肠道菌群的产氢能力明显低于健康人群,说明肠道产氢菌可能与帕金森病的发生发展有关,但目前关于帕金森病发生发展与不同类型氢化酶表达水平的关系还不明确。另一项研究认为,氢气干预可能对帕金森病有潜在治疗效果^[24]。综上,肠道菌群中的氢气代谢可能与帕金森病发生发展有关,外源氢气干预可能是帕金森病的潜在治疗手段。

3 外源氢气干预对通过调节肠道菌群影响疾病的进展

3.1 外源氢气干预缓解炎症性肠病

目前已有多项研究表明,外源氢气干预对炎症性肠病有潜在的缓解作用。Song等^[25]采用右旋糖酐硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的小鼠结肠炎模型研究发现,富氢气干预可部分缓解结肠炎症状,改善组织病理学变化,血液中谷

胱甘肽(glutathione, GSH)水平增加而TNF- α 水平下降,同时与DSS模型组相比,富氢气干预可显著抑制粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)和脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)的生长,其相对丰度与正常对照组接近,说明氢气干预对结肠炎小鼠肠道菌群失调有改善作用。LeBaron等^[26]同样采用DSS诱导的小鼠结肠炎模型研究发现,富氢气在改善体重、降低疾病活动指数、维持结肠长度和体重方面与临床上用于治疗结肠炎的磺胺吡啶同样有效,二者联合使用效果更佳。此外,Koyama等^[27]采用硅基材料释放氢气对结肠炎小鼠进行干预发现,结肠炎症状有明显缓解。由于硅基材料可以实现持续大量产氢,有望成为帮助结肠炎症状持续缓解的高效治疗药物。综上所述,氢气干预有助于炎症性肠病的缓解,这可能与其对肠道菌群的调节作用密切相关。

3.2 外源氢气干预缓解脂肪性肝病

脂肪性肝病一般是因某些原因引起的肝细胞脂肪堆积过多而引发的病变,往往与肥胖、2型糖尿病和血脂异常密切相关,是肝移植和肝细胞癌的主要原因^[28-29]。Jin等^[30]设计了一种氢纳米胶囊,可以实现肠道中持续释放氢气。研究发现,氢气干预可显著降低肥胖小鼠的血糖水平、体重和肝脂量,并呈现出剂量依赖性,同时氢气干预还可能通过重塑肠道菌群来减轻糖尿病、肥胖或脂肪性肝病。此外,该研究还发现高剂量氢分子要比低剂量在降低体重增加幅度、血糖浓度、肝脏重量以及肝脂含量、白色和棕色脂肪程度方面更显著,但血浆甘油三酯仅在高剂量氢干预下才显著降低。探究氢干预对扰乱后的肠道菌群影响发现,没有广谱抗生素治疗时,氢干预会降低上述指标;而存在广谱抗生素治疗时,除了降低血糖浓度或血糖能力被消除外,其他指标并无显著性变化。该结果提示,氢气干预不仅可以直接通过重塑肠道菌群提高葡萄糖代谢能力,还可以通过调节脂肪酸代谢来缓解肥胖和脂肪性肝病。因此,可以推测氢干预在重塑肠道菌群的过程中,氢代谢功能可能会发生改变,而外源氢干预与肠道菌群氢代谢功能的变化仍不明确,有待进一步研究。

3.3 外源氢气干预缓解放化疗副作用

放疗、化疗作为治疗肿瘤的主要手段,往往会带来肝脏、肾脏、胃肠道功能损伤等毒副作用。

Xiao 等^[31]对放疗引起的胃肠道毒性研究发现,氢气干预可显著减轻因辐射引起的肠道毒性。该研究使用氫水灌胃小鼠,发现氫干预可改善肠道功能和小肠上皮完整性,并提高腹部全暴露在辐射中的小鼠体重和存活率。进一步研究发现,氫干预通过上调 miR-1968-5p 表达,导致辐射过的小鼠小肠中 MyD88 表达下调。Lian 等^[32]对化学诱导的神经性疼痛(chemotherapy induced neuropathic pain, CINP)小鼠分别饲喂正常水或富氫水,同时注射生理盐水或奥沙利铂,分别在氫干预后第 0、5、10、15 和 20 d 测试小鼠的机械刺激缩足反应阈值,在第 20 d 收集小鼠粪便样品进行肠道菌群结构和多样性分析,结果发现富氫水可降低肠道菌群多样性和改变肠道菌群结构,缓解奥沙利铂引起的痛觉过敏。综上所述,外源氫干预可调节肠道菌群以维护肠道稳态,从而逆转疾病的发生发展,在此过程中肠道菌群的氫气代谢能力可能发生改变。

除以上疾病外,氫气干预对硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)诱导的胆管纤维化也被证实有预防作用^[33]。在该研究中,使用富氫水不仅改善了大鼠的生活质量,降低了胆囊纤维化的发病率,还影响部分肠道菌群的丰度,比如梭菌科、瘤胃球菌等,同时发现在胆管纤维化初期进行氫气干预可抑制潜在的病原菌感染。此外,还有研究发现,氫气干预对模拟失重引起的大鼠肠道菌群失调有显著改善作用^[34]。在失重的情况下,肠球菌和大肠杆菌的基因拷贝数上升,产气荚膜梭菌不断下降,而氫气干预后大鼠肠球菌的生长会被抑制。以上研究表明,氫气干预可能通过调节肠道菌群对肠道菌群稳态发挥保护作用,进而影响肠道菌群与宿主之间的互作以干扰疾病的发生发展。

4 展望

肠道菌群中氢化酶的丰富多样性赋予了肠道菌群不同的氫气代谢功能,将不同菌群的氫气代谢与能量代谢偶联起来,构成了一个相对稳定的生态系统。氫气代谢平衡的打破可能与很多疾病的发生发展相关,因此对肠道菌群的氫气代谢进行干预很可能是多种疾病的潜在治疗靶点。然而,目前关于肠道菌群氫气代谢与疾病发生发展关系的研究还有许多不足之处,这也是未来该领

域的重要研究方向,其中包括但不限于以下几方面:第一,很多研究虽然发现了氫气代谢与疾病的关系,但在氫气代谢相关菌群丰度及其代谢物的变化等问题上尚未开展深入研究;第二,关于氫气抗炎症、抗氧化以及对代谢的调节作用已有很多报道,肠道菌群产生的氫气对宿主细胞的直接作用对疾病的影响还需要深入研究;第三,外源氫气干预对不同肠道菌群不同类型氢化酶基因表达的影响及其与疾病发生发展的关系也需要进一步深入研究;第四,外源氫气通过调节肠道菌群进而影响疾病发生发展的具体分子机制也有待深入研究。总之,肠道菌群的氫气代谢可能是很多疾病发生发展的一个重要影响因素,加强该研究领域的深入研究一方面可以为疾病干预策略提供新的思路,同时也能为阐明氫气医学效应机制提供更多线索。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] GUINANE C M, COTTER P D. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ[J]. *Therap. Adv. Gastroenterol.*, 2013, 6(4): 295-308.
- [3] WOLF P G, BISWAS A, MORALES S E, *et al.* H₂ metabolism is widespread and diverse among human colonic microbes[J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(3): 235-245.
- [4] GREENING C, BISWAS A, CARERE C R, *et al.* Genomic and metagenomic surveys of hydrogenase distribution indicate H₂ is a widely utilised energy source for microbial growth and survival[J]. *ISME J.*, 2016, 10(3): 761-777.
- [5] PETERS J W, MILLER A F, JONES A K, *et al.* Electron bifurcation[J]. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2016: 31146-31152.
- [6] SONDERGAARD D, PEDERSEN C N, GREENING C. HydDB: a web tool for hydrogenase classification and analysis[J/OL]. *Sci. Rep.*, 2016, 6(1): 34212[2022-04-27]. <https://doi.org/10.1038/srep34212>.
- [7] OLSON J W, MAIER R J. Molecular hydrogen as an energy source for *Helicobacter pylori*[J]. *Science*, 2002, 298(5599): 1788-1790.
- [8] MAIER L, VYAS R, CORDOVA C D, *et al.* Microbiota-derived hydrogen fuels *Salmonella typhimurium* invasion of the gut ecosystem[J]. *Cell Host Microbe.*, 2013, 14(6): 641-651.
- [9] TAP J, STORSRUUD S, LE NEVE B, *et al.* Diet and gut microbiome interactions of relevance for symptoms in irritable bowel syndrome[J/OL]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 74[2022-04-27]. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01018-9>.
- [10] JUNG S E, JOO N S, HAN K S, *et al.* Obesity is inversely related to hydrogen-producing small intestinal bacterial over-

- growth in non-constipation irritable bowel syndrome[J]. J. Korean Med. Sci., 2017, 32(6): 948-953.
- [11] SABATE J M, COUPAYE M, LEDOUX S, *et al.*. Consequences of small intestinal bacterial overgrowth in obese patients before and after bariatric surgery[J]. *Obes. Surg.*, 2017, 27(3): 599-605.
 - [12] LEE S H, CHO D Y, JOO N S, *et al.*. Effect of eradicating hydrogen-forming small intestinal bacterial overgrowth with rifaximin on body weight change[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(51): e18396[2022-04-27]. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01018-9>.
 - [13] WLODARSKA M, KOSTIC A D, XAVIER R J. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 577-591.
 - [14] IMHANN F, VICH V A, BONDER M J, *et al.*. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2018, 67(1): 108-119.
 - [15] HUGHES E R, WINTER M G, ALVES D S L, *et al.*. Reshaping of bacterial molecular hydrogen metabolism contributes to the outgrowth of commensal *E. coli* during gut inflammation[J/OL]. *Elife*, 2021, 10: e58609[2022-04-27]. <https://doi.org/10.7554/elife.58609>.
 - [16] SAMUEL B S, HANSEN E E, MANCHESTER J K, *et al.*. Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, 104(25): 10643-10648.
 - [17] REY F E, GONZALEZ M D, CHENG J, *et al.*. Metabolic niche of a prominent sulfate-reducing human gut bacterium[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, 110(33): 13582-13587.
 - [18] BERNALIER A, WILLEMS A, LECLERC M, *et al.*. *Ruminococcus hydrogenotrophicus* sp. nov., a new H₂/CO₂-utilizing acetogenic bacterium isolated from human feces[J]. *Arch. Microbiol.*, 1996, 166(3): 176-183.
 - [19] RUAUD A, ESQUIVEL-ELIZONDO S, CUESTA-ZULUAGA J, *et al.*. Syntrophy via interspecies H₂ transfer between christensenella and methanobrevibacter underlies their global co-occurrence in the human gut[J/OL]. *MBio*, 2020, 11(1): 872333[2022-04-27]. <http://dx.doi.org/10.1101/872333>.
 - [20] MANCABELLI L, MILANIC, LUGLI G A, *et al.*. Unveiling the gut microbiota composition and functionality associated with constipation through metagenomic analyses[J/OL]. *Sci. Rep.*, 2017, 7(1): 9879[2022-04-27]. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-10663-w>.
 - [21] WOLF P G, PARTHASARATHY G, CHEN J, *et al.*. Assessing the colonic microbiome, hydrogenogenic and hydrogenotrophic genes, transit and breath methane in constipation[J]. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2017, 29(10): 1-9.
 - [22] FU Y, ITO M, FUJITA Y, *et al.*. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease[J]. *Neurosci. Lett.*, 2009, 453(2): 81-85.
 - [23] SUZUKI A, ITO M, HAMAGUCHI T, *et al.*. Quantification of hydrogen production by intestinal bacteria that are specifically dysregulated in Parkinson's disease[J/OL]. *PLoS ONE*, 2018, 13(12): e208313[2022-04-27]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0208313>.
 - [24] OSTOJIC S M. Inadequate production of H₂ by gut microbiota and parkinson disease[J]. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2018, 29(5): 286-288.
 - [25] SONG L, ZHANG Y, ZHU C, *et al.*. Hydrogen-rich water partially alleviate inflammation, oxidative stress and intestinal flora dysbiosis in DSS-induced chronic ulcerative colitis mice[J]. *Adv. Med. Sci.*, 2022, 67(1): 29-38.
 - [26] LEBARON T W, ASGHARZADEH F, KHAZAEI M, *et al.*. Molecular hydrogen is comparable to sulfasalazine as a treatment for DSS-induced colitis in mice[J]. *EXCLI J.*, 2021, 20: 1106-1117.
 - [27] KOYAMA Y, KOBAYASHI Y, HIROTA I, *et al.*. A new therapy against ulcerative colitis via the intestine and brain using the Si-based agent[J]. *Sci. Rep.*, 2022, 12(1): 9634.
 - [28] ESLAM M, NEWSOME P N, SARIN S K, *et al.*. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. *J. Hepatol.*, 2020, 73(1): 202-209.
 - [29] FRIEDMAN S L, NEUSCHWANDER T B A, RINELLA M, *et al.*. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. *Nat. Med.*, 2018, 24(7): 908-922.
 - [30] JIN Z, SUN Y, YANG T, *et al.*. Nanocapsule-mediated sustained H₂ release in the gut ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J/OL]. *Biomaterials*, 2021, 276: 121030[2022-04-27]. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121030>.
 - [31] XIAO H W, LI Y, LUO D, *et al.*. Hydrogen-water ameliorates radiation-induced gastrointestinal toxicity via MyD88's effects on the gut microbiota[J/OL]. *Exp. Mol. Med.*, 2018, 50(1): e433[2022-04-27]. <https://doi.org/10.1038/emmm.2017.246>.
 - [32] LIAN N, SHEN M, ZHANG K, *et al.*. Drinking hydrogen-rich water alleviates chemotherapy-induced neuropathic pain through the regulation of gut microbiota[J/OL]. *J. Pain Res.*, 2021, 14: 681-691[2022-04-27]. <https://doi.org/10.2147/JPR.S288289>.
 - [33] LI C, ZHAO X, GU X, *et al.*. The preventive role of hydrogen-rich water in thioacetamide-induced cholangiofibrosis in rat assessed by automated histological classification[J/OL]. *Front. Pharmacol.*, 2021, 12: 632045[2022-04-27]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.632045>.
 - [34] 张国文, 兰海云, 雷浪伟, 等. 富氢气对模拟失重效应大鼠肠道菌群的影响[J]. *食品科技*, 2017, 5: 41-46.