

氢气对神经系统疾病治疗作用的研究进展

洪远, 陈盛, 张建民 综述

(浙江大学医学院附属第二医院神经外科, 浙江 杭州 310009)

[摘要] 氧化应激在中枢神经系统疾病的发生发展中起了关键作用。最近, 氢气被证实能在体内具有选择性的抗氧化作用。它能专一性清除毒性自由基: 羟自由基($\cdot\text{OH}$)和过氧化亚硝酸盐(ONOO^-), 而保存其他自由基低活性生理功能。在神经系统中, 氢气被证实具有抗氧化、抗炎、抗凋亡的机制, 在脑缺血缺氧损伤、神经变性、脊髓损伤等疾病中被证实具有神经保护作用。至此, 氢气作为一种新型抗氧化剂为神经系统疾病的临床防治提供了崭新的方法。

[关键词] 氢气; 氧化应激; 神经系统疾病/治疗

[中图分类号] R 741 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2010)06-0638-06

Research advances on hydrogen therapy in nervous system diseases

HONG Yuan, CHEN Sheng, ZHANG Jian-min (*Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China*)

[Abstract] Oxidative stress plays a pivotal role in the pathogenesis of varied nervous system diseases. Recent studies have demonstrated that hydrogen has selective antioxidative effect. It selectively reduces the hydroxyl radical ($\cdot\text{OH}$) and peroxynitrite (ONOO^-), the most cytotoxic of reactive oxygen species (ROS); however, it does not affect other ROS, which play important physiological roles at low concentrations. A large body of experimental studies has proved that hydrogen, through anti-oxidation, anti-inflammatory and inhibiting apoptosis, has a significant therapeutic effect in various neurological diseases, such as ischemia, hypoxia, degeneration and spinal cord contusion. It provides us with a new clinical method for the prevention and treatment of neurological diseases.

[Key words] Hydrogen; Oxidative stress; Nervous system diseases/ther

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2010, 39(6) :638-643.]

耗氧量较大的脑组织内含有丰富的脂质, 而抗氧化酶的含量较其他组织少, 使其极易受氧化应激损伤。研究发现: 多种神经系统疾病与氧化应激的关系密切, 应用抗氧化剂治疗疾病在许多动物模型中取得了成功。但是, 已有的抗氧化剂存在着各种缺陷, 限制了它们的临床使用。近年来, 研究发现氢气是一种具有极强自由扩散能力的选择性抗氧化剂, 将其应

用于神经系统疾病治疗取得显著的效果。

收稿日期: 2010-06-12 修回日期: 2010-06-28

基金项目: 2009年浙江省自然科学基金重点项目(Z2090200)。

作者简介: 洪远(1977-), 男, 神经外科博士。

通讯作者: 张建民(1959-), 男, 教授, 主任医师, 博导, 从事于神经外科临床工作; E-mail: zjm135@vip.sina.com

1 神经系统的氧化应激

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时产生过多自由基,导致氧化作用与作用失衡。自由基是指外层轨道有不成对电子的原子、原子团或分子,其特点是活性强,结构不稳定,存在时间短,发生瀑布式反应,可分为活性氧自由基(ROS)和活性氮自由基(RNS)两大类,主要包括超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、羟自由基($\cdot OH$)、过氧化氢(H_2O_2)和一氧化氮($\cdot NO$)、二氧化氮($\cdot NO_2$)、过氧化亚硝酸盐($ONOO^-$)等。机体自身存在着两类抗氧化系统:一类是酶抗氧化系统,包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等;另一类是非酶抗氧化系统,包括维生素C、维生素E、谷胱甘肽、褪黑素、微量元素等。在生理状态时,自由基可以被内源性抗氧化系统清除;但在病理状态下,过量自由基无法被清除,逐渐积聚、攻击生物大分子,如:蛋白质、核酸、脂质等,进而破坏细胞的结构和功能。更重要的是,上述抗氧化物只能拮抗活性较弱的自由基,而这些自由基却发挥生理性作用,例如:NO是一种舒张血管的可逆性弥散的神经介质^[1], H_2O_2 参与了免疫应答^[2]。而对于 $\cdot OH$ 和 $ONOO^-$ 这种毒性大的自由基,体内无有效的抗氧化系统,尤其是 $\cdot OH$,半衰期极短,约为 $10^{-9}s$,活性最强、对机体损伤最重。因此,一旦氧化应激损伤激活后,体内自身的抗氧化系统不足以对抗,就需要补充外源性抗氧化剂,尤其是针对 $\cdot OH$ 的清除剂。

研究表明:氧化应激是引起许多神经系统疾病发生发展的关键因素^[3-6]。神经系统极易受自由基的攻击,其可能与以下因素有关:①脑组织占人体总重量2%~3%,却要消耗机体近20%氧气,产生大量氧自由基,是体内氧负荷最大的器官;②脑组织内含丰富的铁离子,通过Fenton反应可生成大量 $\cdot OH$;③脑内不饱和双链脂肪酸的含量高,易受自由基攻击,损伤程度重;④脑内抗氧化酶含量低,且分布不均,使其防御氧化应激能力较其他组织弱^[7];⑤神经细胞是高度分化的分裂终末细胞,容易引起损伤的蓄积。因而,抗氧化是许多神经系统疾病的

治疗手段之一。迄今为止,大约已发现4000种抗氧化剂。它们绝大部分是电子供体,与自由基反应生成无毒性的终产物。遗憾的是,这些抗氧化剂大多还只在动物实验取得成功,在人体临床试验中却因各种缺陷而失败^[8],其中,①无法透过血脑屏障进入脑细胞;②不能自由穿透生物膜,就无法作用于线粒体等治疗靶点;③人体因无法耐受大剂量使用而出现并发症;④起效慢,容易错过治疗时间窗;⑤安全剂量范围狭窄,用量过大会产生毒性作用,甚至成为促氧化剂;⑥还原作用没有选择性或太强,清除具有生理功能的自由基,导致副作用。因此,临床上迫切需要一种通透性强,疗效确切,毒副作用弱的选择性抗氧化剂。

2 氢气的选择性抗氧化作用

在标准温度和压力下,氢气是一种无色、无嗅、无味、易燃的气体,具有可燃性和还原性,现广泛应用于航天、焊接、军事和冶炼某些金属材料等方面。以往,在医学上主要应用于潜水医学领域,高压氢作为呼吸介质可以防止减压病。但大多数研究认为,其是生理惰性气体,不会与体内生命物质发生反应,只有极少数学者认为,它的还原性在体内可以发挥抗氧化的保护作用。早在1975年《Science》上就报道,连续呼吸8个大气压97.5%氢气2周,能有效治疗动物皮肤鳞状细胞癌,且认为其机制可能与氢气的抗氧化作用有关^[9]。此后研究发现,呼吸高压氢气可治疗肝寄生虫感染引起的炎症反应,并提出它与 $\cdot OH$ 直接反应是抗炎作用的基础^[10]。可是,上述研究并没有引起学者的广泛注意,主要原因可能是高压氢气难以作为一般临床治疗手段,而且高浓度氢气易发生爆炸。直到2007年Ohsawa等在《Nature》报道,呼吸2%的氢气能有效地清除 $\cdot OH$ 和 $ONOO^-$,显著改善脑缺血再灌注引起的氧化应激损伤^[11]。该研究迅速掀起氢气医学研究的热潮。2008年又一项实验发现,氢水能减少维生素C缺乏的SMP30/GNL基因敲除小鼠脑组织内因缺氧导致的 $O_2^{\cdot-}$ 生成,为氢气治疗作用提供了另一条机制^[12]。此后,氢气对全身各个系统疾病治疗的研究层出不穷^[13-16]。氢气有可能成为一

种新型抗氧化剂为神经系统疾病的临床防治提供崭新的方法。

3 氢气在神经系统疾病中的作用

3.1 老龄化神经变性疾病 神经退行性变是多因素作用的复杂病理过程,研究发现衰老及多种神经变性疾病与脑内的氧化状态改变有关,如:帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)等。自由基氧化损伤是神经变性疾病脑内蛋白氧化损伤、蛋白聚积、神经元变性坏死这三种共同病理学改变的纽带。

通过脑室内注射 amyloid β (A β) 建立大鼠 AD 模型,连续腹腔注射氦水 14 d 后,研究者观察到脑组织氧化应激指标(丙二醛(MDA)和 4-羟-2-壬烯(HNE))显著下降,炎症反应(白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和神经胶质酸性蛋白(GFAP))明显下调,同时神经生理、记忆和运动功能明显得到改善^[17]。酪氨酸羟化酶(TH)是黑质内多巴胺合成的关键酶,也是多巴胺能神经元的标志。一研究组在 PD 的鼠模型(纹状体内注射 6-OHDA)中发现术前或术后服用氦水,黑质内 TH 含量急性期无变化,但慢性期明显增多,这可能是 6-OHDA 引起的氧化损伤在急性期仍只局限于纹状体,而未发生在黑质^[18]。由此可见,氢气对多巴胺能神经元的保护作用是通过缓解 6-OHDA 引起的氧化损伤,而不是直接与之作用。他们还发现氦水灌胃与吸入 2% 氢气使颈动脉内氢气浓度升高程度大致相同,但远低于清除 \cdot OH 所需的最低浓度,推测氢气抗氧化作用可能是一个瀑布式的级联反应或者存在其他通路。随后,另一研究组使用 MPTP 诱导 PD 模型,MPTP 本身是无毒的,但穿过血脑屏障进入脑内可代谢为破坏多巴胺神经元的 MPP⁺。急性 MPTP 注射模型前持续服用氦水 7 d,可以减少黑质致密层多巴胺神经元丢失以及降低黑质 HNE 和纹状体 8-氧鸟嘌呤(8-oxoG)产生。慢性 MPTP 注射是更接近人体帕金森综合症的模型,氢气能减少多巴胺能细胞丢失、改善肢体运动功能^[19]。他们还证实氢气浓度仅为饱和量 1/20 的氦水具有和饱和氦水相同的抗氧化作用,可见氢气

作用效率之高。

最新研究发现,连续饮用氦水 30 d 可以增加血清抗氧化酶 SOD 和脑组织内神经递质 5-HT 的水平,从而改善衰老引起的认知障碍。另外,他们还发现服用氦水 18 d 可以明显抑制快速老化小鼠脑内海马神经元的变性^[20]。

应激引起氧化损伤,抑制海马神经元的再生,对学习和认知功能造成严重破坏。近期研究发现,氦水使慢性身体约束的应激模型脑内 MDA 等氧化产物含量明显下降。更重要的是,氦水通过保护海马齿状回的神经前体细胞,增强神经元的再生,从而改善学习和认知功能改变^[21]。

以上结果显示,氢气通过选择性清除 \cdot OH 和增加抗氧化酶,可以对抗氧化损伤,防止神经元变性,增加神经递质,促进神经再生,为神经变性疾病防治提供了新方案。

3.2 大脑缺血缺氧性损伤 缺血缺氧性脑损伤的发病机制是多方面的,且各自又互相联系,互相影响。氧化应激造成脂质过氧化、神经毒性、酶失活及 DNA 变性导致神经元的凋亡和坏死,是脑缺血缺氧损伤重要发病机制之一。

2007 年,Ohswa 等在神经细胞体外实验中发现氢气可以减少呼吸链抑制剂产生的 \cdot OH,而不影响 O_2^- 和 H_2O_2 浓度,同时显著降低尿 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)和 HNE 含量。非细胞实验证实氢气可以清除 ONOO⁻,但无法清除 H_2O_2 、 \cdot NO 和 O_2^- 。他们进一步在 MCAO 模型中发现,2%~4% 氢气能显著减少脑梗死体积,减少脑组织 DNA 和脂质的氧化损伤,抑制小胶质细胞激活,最终,明显改善神经功能。离体和在体的实验均证实了氢气在对 \cdot OH 和 ONOO⁻ 的选择性抗氧化作用,甚至氢气对脑缺血再灌注损伤的疗效比依达拉奉和 FK506 更明显^[11]。

高血糖容易引起脑梗死后出血。临床实验证实氢气可降血糖的作用^[22],由此推测,氢气可以降低梗死后脑出血的风险。研究证实,在缺血后再灌注期 2 h 持续吸入 2.9% 的氢气,可以减少氧化应激产物(HNE、8-OHdG 和硝基酪氨酸)和基质金属蛋白酶 9(MMP9)。后者的下降说明氢气对血脑屏障的保护,这可能有助

于降低高血糖诱导脑梗死后出血的风险^[23]。

新生儿缺血缺氧性脑病生产期发生率较高,约为2%~4%,目前尚无特别治疗方法,自由基被认为在其病理生理机制中占据重要位置。2008年,Cai等在经典的Rice-Vannucci模型中发现,2%氢气可以显著减少TUNEL细胞和降低Caspase酶的活性,使皮质和海马区存活细胞明显增多,皮质梗死范围大大缩小,说明氢气通过抑制凋亡作用保护神经^[24]。2009年,Cai等进一步证实,氦水可以降低轻度新生儿缺血缺氧模型中Caspase酶、MDA和离子钙接头蛋白(Iba-1)的含量,缩小梗死体积,改善远期神经功能。可见,对于新生儿缺血缺氧性脑病,氢气不但能抑制细胞凋亡,而且能缓解氧化损伤和炎症反应^[25]。然而,其他研究者在中重度新生儿缺血缺氧的鼠模型中发现,采用2.9%氢气治疗仅改善MDA等氧化应激指标的趋势,却无法改善脑梗死和神经功能障碍^[26]。比较两者的实验条件发现,后者缺血缺氧时间较长,损伤程度较重;而且采用的新生儿鼠龄(10 d)比Cai等(7 d)大,对缺血缺氧更为敏感。因此,提高氢气浓度或者延长治疗时间,氢气对中重度损伤可能会有保护作用。

另外,许多研究显示ROS的产生增多与CO中毒脑病密切相关,有学者推测氢气通过抗氧化作用可以治疗目前尚无处理手段的急性CO中毒导致的神经损伤^[27]。该假说需要进一步研究加以论证。

以上结果提示,氢气可以抑制缺血缺氧脑损伤中的氧化、炎症及凋亡途径,保护神经元和血脑屏障,缩小梗死体积,降低出血几率,改善神经功能。今后进一步阐明氢气的神经保护机制、信号通路及其在通路中所扮演的角色,有利于其在缺血缺氧脑损伤中发挥更重要的作用。

3.3 其他神经损伤 2009年,Oharazawa等使用饱和含氦水以4 ml/min滴入眼球表面,发现15 min后玻璃体内氢气浓度可达眼球表面最高的1/3。氢气治疗使视网膜损伤引起的脂质和DNA氧化缓解,凋亡细胞明显减少,炎症细胞激活被抑制,例如:Müller细胞、星型胶质细胞和小胶质细胞,最终保护视网膜^[28]。该实验首次通过局部外用氦水治疗疾病,从而提供了一

种氢气给药的全新模式。

有人报道,使用抗霉素A处理听觉毛细胞,产生大量ROS造成毛细胞氧化损伤, $\cdot\text{OH}$ 的荧光(HPF)和HNE表达明显升高,耳蜗内外毛细胞数目显著减少。氢气能使已增高的HPE和HNE含量分别下降1/3和1/2,毛细胞存活数量大大增加^[29]。而且,自由扩散能力有助于氢气穿透血内耳屏障清除 $\cdot\text{OH}$,这是其他药物不具备的优点。

最近报道,在ALLEN氏打击法建立的大鼠急性脊髓损伤模型中腹腔注射氦水,大大降低TUNEL细胞和caspase酶的活性,同时减少MDA、蛋白羰基和髓过氧化物酶^[30]。他们还最早发现,氢气可以增强脊髓损伤后脑源性神经营养因子基因转录,促进轴突髓鞘的再生,改善脊髓功能。

尽管氢气对于神经损伤的保护机制尚不明确,但效果却是显著的。随着相关研究的不断开展,我们发现氢气通过抗氧化、抗炎症、抑制凋亡作用从而保护各类神经细胞,促进神经再生。

与现有的抗氧化剂相比,氢气应用于神经系统疾病有许多显著的优势:大剂量的其他抗氧化剂往往会造成严重的毒性作用或因过度干扰自由基的生理作用而引起副反应,但是过量的氢气可以通过肺部呼出,故机体对其的耐受性较好,而且氢气不影响生理参数,如温度、血压,以及血液中的pH值、氧分压,不会发生毒副反应^[11];其次,氢气具备多条保护途径,它不仅能清除有毒的自由基抗氧化,而且能抗炎、抑制凋亡,最近发现其还有抗过敏作用^[31];另外,氢气作为最小的气体分子,可以自由扩散,穿透血脑屏障,到达神经元和神经胶质细胞的细胞核和线粒体;最后,氢气低廉的价格还能减轻患者的经济负担。

4 展望

综上所述,氢气作为一种可以自由扩散的高效选择性自由基清除剂,已在许多神经系统疾病证实可通过抗氧化、抗炎、抑制凋亡发挥神经保护,促进神经再生等作用。尽管对氢气的具体作用机制和药代动力学存在许多未知,但我们猜测其是继NO、CO和H₂S后第4个气体

信号分子。目前,氢气治疗作用的研究大多只局限于动物模型,只有少数的临床研究^[22,32],故需要更多的临床试验以便探索其合适的给药时机、方式、剂量及药物疗效等。大规模、随机化对照的临床研究对于使用氢气治疗人体神经系统疾病至关重要。

References:

- [1] HANGGI D, STEIGER H J. Nitric oxide in subarachnoid haemorrhage and its therapeutics implications [J]. *Acta Neurochir*, 2006, 148(6): 605-613.
- [2] RETH M. Hydrogen peroxide as second messenger in lymphocyte activation [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(12):1129-1134.
- [3] ABDULWAHID ARIF I, AHMAD KHAN H. Environmental toxins and Parkinson's disease: putative roles of impaired electron transport chain and oxidative stress [J]. *Toxicol Ind Health*, 2010, 26(2):121-128.
- [4] ALLEN C L, BAYRAKTUTAN U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke [J]. *Int J Stroke*, 2009, 4(6):461-470.
- [5] EGHWRUDJAKPOR P O, ALLISON A B. Oxidative stress following traumatic brain injury: enhancement of endogenous antioxidant defense systems and the promise of improved outcome [J]. *Niger J Med*, 2010, 19(1):14-21.
- [6] VON BERNHARDI R, TICHAUER J E, EUGENIN J. Aging-dependent changes of microglial cells and their relevance for neurodegenerative disorders [J]. *J Neurochem*, 2010, 112(5):1099-1114.
- [7] ADIBHATLA R M, HATCHER J F. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders [J]. *Subcell Biochem*, 2008, 49:241-268.
- [8] GILGUN-SHERKI Y, ROSENBAUM Z, MELAMED E, et al. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state [J]. *Pharmacol Rev*, 2002, 54(2):271-284.
- [9] DOLE M, WILSON F R, FIFE W P. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer [J]. *Science*, 1975, 190(4210):152-154.
- [10] GHARIB B, HANNA S, ABDALLAHI O M, et al. Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasite-induced liver inflammation [J]. *C R Acad Sci III*, 2001, 324(8):719-724.
- [11] 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.
- [12] SATO Y, KAJIYAMA S, AMANO A, et al. Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/GNL knockout mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 375(3):346-350.
- [13] FUKUDA K, ASOH S, ISHIKAWA M, et al. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(3):670-674.
- [14] NAKASHIMA-KAMIMURA N, MORI T, OHSAWA I, et al. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(4):753-761.
- [15] SUN Q, KANG Z, CAI J, et al. Hydrogen-rich saline protects myocardium against ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Exp Biol Med*, 2009, 234(10):1212-1219.
- [16] CHEN H, SUN Y P, LI Y, et al. Hydrogen-rich saline ameliorates the severity of l-arginine-induced acute pancreatitis in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(2):308-313.
- [17] LI J, WANG C, ZHANG J H, et al. Hydrogen-rich saline improves memory function in a rat model of amyloid-beta-induced Alzheimer's disease by reduction of oxidative stress [J]. *Brain Res*, 2010, 1328:152-161.
- [18] 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.
- [19] FUJITA K, SEIKE T, YUTSUDO N, et al. Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2009, 4(9):e7247.
- [20] GU Y, HUANG C S, INOUE T, et al. Drinking hydrogen water ameliorated cognitive impairment in senescence - accelerated mice [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2010, 46(3):269-276.
- [21] NAGATA K, NAKASHIMA-KAMIMURA N, MIKAMI T, et al. Consumption of molecular

- hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34 (2): 501-508.
- [22] KAJIYAMA S, HASEGAWA G, ASANO M, et al. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance [J]. *Nutr Res*, 2008, 28 (3): 137-143.
- [23] CHEN C H, MANAENKO A, ZHAN Y, et al. Hydrogen gas reduced acute hyperglycemia-enhanced hemorrhagic transformation in a focal ischemia rat model [J]. *Neuroscience*, 2010. [Epub ahead of print]
- [24] CAI J, KANG Z, LIU W W, et al. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 441 (2): 167-172.
- [25] CAI J, KANG Z, LIU K, et al. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model [J]. *Brain Res*, 2009, 1256: 129-137.
- [26] MATCHETT G A, FATHALI N, HASEGAWA Y, et al. Hydrogen gas is ineffective in moderate and severe neonatal hypoxia-ischemia rat models [J]. *Brain Res*, 2009, 1259: 90-97.
- [27] SHEN M, HE J, CAI J, et al. Hydrogen as a novel and effective treatment of acute carbon monoxide poisoning [J]. *Med Hypotheses*, 2010. [Epub ahead of print]
- [28] OHARAZAWA H, IGARASHI T, YOKOTA T, et al. Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen; administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (1): 487-492.
- [29] KIKKAWA Y S, NAKAGAWA T, HORIE R T, et al. Hydrogen protects auditory hair cells from free radicals [J]. *Neuroreport*, 2009, 20 (7): 689-694.
- [30] CHEN C, CHEN Q, MAO Y, et al. Hydrogen-Rich Saline Protects Against Spinal Cord Injury in Rats [J]. *Neurochem Res*, 2010. [Epub ahead of print]
- [31] ITOH T, FUJITA Y, ITO M, et al. Molecular hydrogen suppresses FcεRI-mediated signal transduction and prevents degranulation of mast cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 389 (4): 651-656.
- [32] NAKAYAMA M, NAKANO H, HAMADA H, et al. A novel bioactive haemodialysis system using dissolved dihydrogen (H₂) produced by water electrolysis; a clinical trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. [Epub ahead of print]

[责任编辑 黄晓花]

《浙江大学学报:医学版》征订和征稿启事

《浙江大学学报:医学版》是由国家教育部主管,浙江大学主办的报道医药学等方面研究成果的学术性刊物,从2003年起,正式被医学领域中最权威的美国《医学索引》,即IM/Medline收录,刊物印刷本被美国国立医学图书馆永久收藏。2008年,《浙江大学学报:医学版》被《中文核心期刊要目总览》(第五版)收录。

此外,《浙江大学学报:医学版》还被中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)数据库、中国科学引文数据库(CSCD)、美国《化学文摘》、美国《乌利希国际期刊指南》、波兰《哥白尼索引》等收录。

《浙江大学学报:医学版》主要登载医学、药学、生物医学以及相关学科的学术论文。读者对象为医务工作者、医药学教育和科研人员,以及研究生等。

《浙江大学学报:医学版》欢迎广大作者来稿,稿件的取舍以学术质量为标准,一视同仁。投稿须知请查阅该刊网址(<http://www.journals.zju.edu.cn/med>)上所登载的要求。

《浙江大学学报:医学版》编辑部地址:杭州市天目山路148号;邮编:310028;联系电话:0571-88272797;电子信箱:zdxbyxb@zju.edu.cn;国内邮发代号:32-2,国外邮发代号BM 6585;订阅:全国各地邮局。