

氢气在医学领域的应用进展

刘星宇, 赵国利, 李雪婧

中石化(大连)石油化工研究院有限公司, 辽宁 大连 116045

摘要: 氢气在能源领域的优势已日渐凸显,其在医学领域同样是一种清洁、高效、经济的治疗手段。氢医学领域主要包括氢气对疾病的基础研究和临床研究,如氢气的使用方法、剂量、对健康的促进作用、对疾病的治疗效果以及作用机理等。氢分子可以清除羟基自由基和过氧亚硝酸盐,对氧化应激和炎症相关疾病具有显著的治疗效果,同时其作为一种内源性气体,无毒无害,对人体不会造成不良反应。通过直接摄入和控制释放等方式,可以实现对脑和神经系统疾病、心血管病、糖尿病和癌症等疾病的靶向治疗。介绍了释放氢气的不同方式及其在医学领域的研究进展,并对氢医学的科学和实践问题进行了展望,以期对氢气在生物医学领域的应用研究提供参考。

关键词: 氢气;纳米材料;抗氧化;抗炎

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2023.0097

中图分类号:Q41, R318 文献标志码:A

Application Progress of Hydrogen in Medical Field

LIU Xingyu, ZHAO Guoli, LI Xuejing

SINOPEC (Dalian) Research Institute of Petroleum and Petrochemical Co. Ltd., Liaoning Dalian 116045, China

Abstract: Hydrogen has attracted a lot of attention in energy field, at the same time, it is also a clean, efficient and economical technology in medical field. The field of hydrogen medicine mainly includes basic and clinical research on the effects of hydrogen on diseases, such as the usage methods, dosage, health promoting effects, therapeutic effects on diseases, and mechanisms of action of hydrogen. Hydrogen can remove hydroxyl radicals and peroxynitrites, which have significant therapeutic effect for oxidative stress and inflammation related diseases. At the same time, as an endogenous gas, it is non-toxic and harmless, and will not cause adverse reactions to human body. Targeted treatment of brain and nervous system diseases, cardiovascular diseases, diabetes, cancer and other diseases can be achieved through direct intake and controlled release. The article introduced the different ways of releasing hydrogen gas and its applications in the medical field, and looked forward to the scientific and practical issues of hydrogen medicine, in order to provide reference for the application research of hydrogen in the biomedical field.

Key words: hydrogen; nanoparticles; antioxidant; anti-inflammatory

通常观点认为氢气是一种生物惰性分子。直到 1975 年, Dole 等^[1]发现吸入高压氢气(8 个大气压)可以有效抑制小鼠鳞状癌细胞的生长,这是关于氢气在医学领域应用的首次报道。2007 年, Ohsawa 等^[2]发现了氢气选择性清除羟基自由基和过氧亚硝酸盐的作用机制,这一发现推动了氢医学的快速发展。氢医学,顾名思义是研究氢气对疾病治疗作用的一门新兴学科。近

十年来,随着氢医学的蓬勃发展,研究人员发现氢气对多种与氧化应激、炎症相关的疾病具有治疗效果,如癌症^[3-4]、缺血再灌注损伤^[5-6]、阿尔兹海默症^[7]、皮炎^[8]、糖尿病^[9]、哮喘^[10]和慢性阻塞性肺病^[11]等,这与氢气具有抗氧化、抗炎和抗凋亡作用相关。氢气可以诱导一些抗氧化酶的表达^[12]。研究表明经氢气处理后,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)^[13]、血红素氧化酶-1

收稿日期:2023-08-04; 接受日期:2023-11-02

基金项目:国家重点研发项目(2022YFF0705100)

联系方式:刘星宇 E-mail: liuxingyu.fshy@sinopec.com

(heme oxygenase-1, HO-1)^[14]以及核-红细胞系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)^[15]的表达显著增加,并且消除活性氧(reactive oxygen species, ROS)的潜力也显著增强。炎性细胞因子是介导一系列先天免疫反应的信号分子,失调可能诱发多种疾病。典型的炎性细胞因子包括白细胞释放的白介素(interleukins, ILs)和巨噬细胞释放的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNFs),它们均可以被氢气抑制^[16-17]。此外,氢气还可以通过影响酶的表达来调节细胞凋亡。在一定浓度下,它可以增强抗凋亡的B细胞淋巴瘤-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2),抑制促凋亡的Bcl-2相关X蛋白(B-cell lymphoma-2-associated X protein, Bax)和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3, 8, 12(Caspase-3, 8, 12)^[18]作为细胞凋亡抑制剂,同时也可以作为细

胞凋亡诱导剂^[19]。

随着对氢医学研究的不断深入,纳米氢医学应运而生,即通过纳米材料实现氢气的靶向传输和可控释放。该方法不仅能增强局部组织氢气浓度,还能与其他传统治疗方式结合,增强疗效的同时减少了不良反应。氢疗法作为一种新型治疗方法,广谱有效且安全性高。氢气作为内源性气体递质,无血液中毒风险,我国已于2014年发布了氢气作为食品添加剂的国家标准。2020年,我国将氢气疗法写入第七版和第八版新型冠状病毒肺炎诊疗方案中。同年,氢氧混合吸入类设备作为三类医疗器械被批准上市。基于此,本文介绍了释放氢气的不同形式,重点概述了氢气对多种疾病的作用效果,旨在为拓展氢医学的研究提供基础。表1总结了氢气在动物实验和临床试验中的治疗作用。

表1 氢疗法的适用病症及研究对象

Table 1 Applicable symptoms and research objects of hydrogen therapy

释放氢气方式	疾病	研究对象	参考文献
吸入氢气	心脏骤停	5例心脏骤停后昏迷患者	[20]
吸入氢气	心肌梗死	20例ST段提高型心肌梗死患者	[21]
吸入氢气	慢性间歇性缺氧引起的心脏损伤	慢性间歇性缺氧大鼠模型	[22]
吸入氢气	脑梗	50例患者随机对照临床研究	[23]
吸入氢气	胶质母细胞瘤	大鼠原位胶质瘤模型和小鼠皮下异种移植模型	[24]
吸入氢气	晚期癌症(肺癌、胰腺癌、肝癌)	82例Ⅲ期和Ⅳ期癌症患者	[25]
饮用富氢水	肝癌	49例患者随机对照临床研究	[26]
饮用富氢水	帕金森	89例患者随机双盲研究	[27]
饮用富氢水	糖尿病	9例糖尿病患者	[28]
饮用富氢水	2型糖尿病和糖耐量受损	30例2型糖尿病患者和6例糖耐量受损患者	[29]
注射富氢生理盐水	缺血性中风	38例急性缺血性卒中住院患者	[30]
注射富氢生理盐水	心肌缺血再灌注损伤	心脏骤停大鼠模型	[31]
涂覆掺氢二氧化钛纳米棒	糖尿病足溃疡	小鼠糖尿病创面模型	[32]
静脉注射Fe@CMC纳米颗粒	深部肿瘤	肿瘤小鼠模型	[33]
注射氢化钡纳米颗粒	阿尔兹海默症	三倍转基因阿尔茨海默症小鼠模型	[7]
注射载氢微气泡	心肌缺血再灌注损伤	心肌缺血大鼠模型	[34]

1 氢气释放方式

1.1 直接快速释放氢气

氢气是一种无色无味的气体,摄入人体后在血浆中的相对累积量较高,这使得其具有很高的生物利用度^[35]。吸入氢气作为一种最直接的治疗

方法,能在短时间内提供较大的摄入量。研究表明,氢气浓度低于4%时不会发生爆炸,这使患者可以安全地吸入氢气^[36]。

此外,可以将氢气加压溶解在水中,使用铝和氢氧化钙作为氢气生成剂,密封于聚对苯二甲酸(polyethylene terephthalate, PET)塑料瓶中,反应

生成的氢气通过止回阀进入瓶内的水中,即可制得过饱和富氢水^[37]。目前,通常使用电解法制备富氢水,研究表明,交流电电解制备的富氢水中氢浓度为 $1.55 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,接近理论最大值 $1.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,其氧化还原电位和 pH 与体液接近,该富氢水在 98°C 下可保存 30 d 以上。Cheng 等^[38]研究了富氢水对胃蛋白酶活性和结构的影响,发现氢分子通过蛋白质分子中疏水界面的局部变化与胃蛋白酶发生相互作用,可提高蛋白质的活性,并改变其力学性能(杨氏模量)。

氢气还可以溶解于生理盐水中。已有研究表明,用富氢生理盐水低温保存移植器官(如心^[39]、肺^[40]、肝^[41]、肾^[42]),能够改善缺血和再灌注引起的器官损伤,降低器官移植风险^[39]。此外,富氢生理盐水可以用作白内障手术的洗液,保护角膜内皮细胞^[43]。

1.2 可控持续释放氢气

直接摄入氢气简单快捷,但持续时间短,难以直达病灶。基于微纳米材料构建的氢气释放系统能够持续释放氢气,有利于长期、精准给药^[44]。

已有临床研究表明,植入镁合金可用于骨修复^[45]。镁合金降解过程会释放氢气,且供氢能力 ($41.7 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$) 远高于饱和富氢水 ($0.8 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$),有利于长期供氢。然而,镁的降解速率过快,产生的大量氢气会使患者出现皮下气肿^[46]。因此,可以通过制备微纳米颗粒使镁缓慢降解。Kong 等^[47]以介孔二氧化硅为壳层制备的 $\text{Mg}@p\text{-SiO}_2$ 纳米粒子可以保护细胞免受氧化损伤,该纳米粒子通过调节壳层厚度控制镁的降解速率和氢气的扩散速度,从而实现体内精准给药,产生的氢分子会溶解在体液中,不会形成具有潜在危害性的氢气泡。

软骨细胞凋亡和巨噬细胞中产生的过量 ROS 会导致骨关节炎^[48],而氢分子的抗凋亡和抗氧化作用可以缓解骨关节炎的症状^[49]。Wan 等^[50]将镁粉包埋在聚乳酸-羟基乙酸 (poly lactic-co-glycolic acid, PLGA) 中,制备的 $\text{Mg}@PLGA$ 微粒用于治疗骨关节炎。 $\text{Mg}@PLGA$ 微粒被注射到小鼠膝关节内,通过体液中 Mg 的钝化/活化循环实现原位持续释放氢气。氢气的持续释放能够缓解组织炎症,防止软骨退化(图 1)。

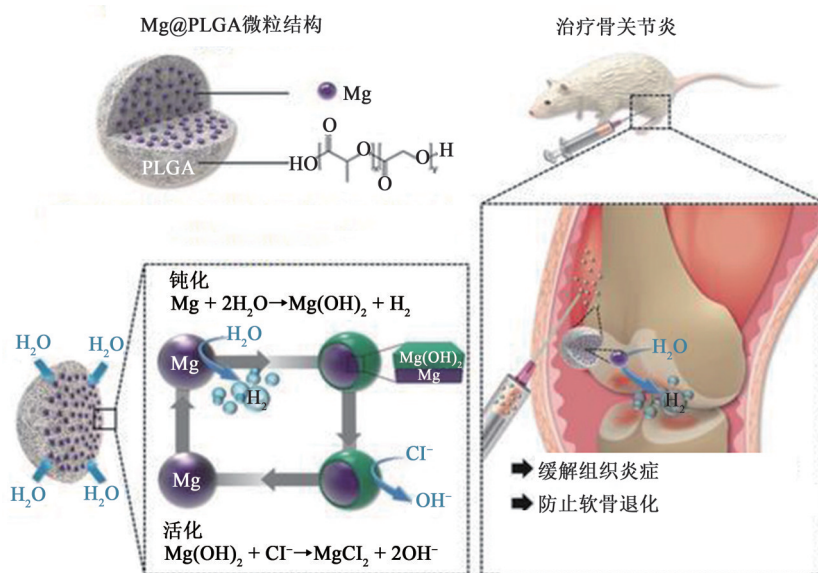


图 1 $\text{Mg}@PLGA$ 微粒对骨关节炎的作用机理^[50]

Fig. 1 The action mechanism of $\text{Mg}@PLGA$ particles on osteoarthritis^[50]

Wang 等^[51]制备的 MgH_2 -PLGA 微针贴片能够与体液反应,生成的氢气减少了 ROS 的产生,改变了糖尿病患者的病理微环境,有助于加速伤口愈合。Ma 等^[52]通过碱-热处理法修饰金属镁的表面结构,以控制镁的降解速率和氢气的释放速

度。氢气的持续释放有利于长期清除自由基,进而抑制肿瘤的生长。

1.3 条件响应释放氢气

与正常细胞相比,肿瘤细胞的有氧糖酵解率高,产乳酸量多,细胞外液 pH 低,这些特点有利于

肿瘤的靶向治疗。氨硼烷(ammonia borane, AB)是一种酸敏感型制氢前药,但易水解。Yang等^[53]以介孔二氧化硅纳米颗粒(mesoporous silica nanoparticles, MSN)为载体,通过强氢键负载氨硼烷,制备的纳米粒子(AB@MSN)不仅载氢能力高($65.3 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$),且具有高度酸响应,在正常体液环境下(pH 7.4)不会产生氢气。该纳米粒子能有效抑制肿瘤生长,不影响正常细胞和组织,且生物安全性高。

氢气作为一种强抗氧化剂,可以选择性清除羟基自由基 $\cdot\text{OH}$ 和过氧亚硝酸盐 ONOO^- 。Zhang等^[54]制备了一种响应ROS的含镁微球(Mg@PLPEMS),用于治疗椎间盘病变。该微球具有壳核结构,芯材为镁颗粒,壳层为PLGA和一种响应ROS信号的聚合物[poly(PBT-co-EGDM)],该聚合物与过氧化氢反应后会由疏水化合物变为亲水化合物,进而促使镁与水反应生成氢气,氢气可以与 $\cdot\text{OH}$ 反应消除ROS。该微球既能控制氢气释放又能清除过氧化氢,还可以减少细胞外基质的降解和椎间盘细胞的凋亡,对椎间盘退变大鼠具有明显的抗氧化和抗炎作用。

此外,光触发给药易于操作,可按需给药。例如,Zhao等^[55]开发了 $\text{SnS}_{1.68}\text{-WO}_{2.41}$ 纳米催化剂,通过近红外光催化生成氧化空穴和氢气,空穴可以消耗肿瘤内过表达的谷胱甘肽,生成的氢气和消耗的谷胱甘肽降低了癌细胞能量,破坏了氧化还原平衡,从而诱导肿瘤细胞凋亡。

2 氢气在医疗领域的应用

2.1 脑和神经系统疾病

缺血性脑卒中及后期重新恢复血流灌注会使活性氧激增^[56],破坏神经元和神经胶质细胞,诱导脂质过氧化,引发神经炎症和氧化损伤^[57]。氢气作为一种强抗氧化剂,可选择性地减少具有细胞毒性的活性氧,以缓解缺血后大脑氧化应激的破坏作用^[58-59]。表2列出了氢疗法对几种脑和神经系统疾病的研究。

多项动物实验表明,吸入氢气(1%~4%)可以改善脑梗^[60]。Ono等^[23]进行了一项随机对照临床研究以评估氢气对急性脑梗的治疗效果,实验组吸入3%氢气(每天2次,每次1h),对照组进行常规静脉药物治疗。结果发现氢气组患者血氧饱和

度得到明显改善,无不良反应,这表明氢气用于治疗急性脑梗是安全有效的。

氧化应激引起的线粒体功能障碍会诱发阿尔茨海默症(alzheimer's disease, AD)。然而,氢气在AD患者脑内的溶解度较低,难以持续高效积累。Zhang等^[7]开发的PdH纳米颗粒载氢能力高,并且能在AD大脑中原位持续释放氢气。由于Pd具有催化加氢作用,PdH纳米颗粒释放的氢气具有较高的生物还原性,有利于以自催化的方式高效清除自由基,减少淀粉样蛋白的产生和聚集,恢复线粒体功能,阻断突触和神经元凋亡(图2)。

此外,研究表明在阿尔茨海默症转基因模型中,富氢水可以防止神经元凋亡和突触丢失,抑制淀粉样斑块沉积,减少高度磷酸化TAU蛋白组成的神经元纤维缠结^[61]。通过脑缺血动物研究了氢的神经保护分子机制,发现其有助于减少体内氧化应激,激活抗凋亡途径,抑制神经炎症,同时增强小胶质细胞的作用^[62]。

2.2 心血管疾病

心脏骤停综合征是一种复杂的病理生理过程,主要表现为脑损伤、心肌损伤以及全身缺血再灌注反应。自发循环的恢复会导致活性氧急剧增加,引起的氧化应激对心脏骤停综合征的发生、进程和病理生理状态起重要作用。

氢分子可以降低心脏骤停动物的氧化应激水平并发挥抗炎作用^[63]。Tamura等^[20]评估了心脏骤停休克患者吸入氢气后氧化应激标志物和细胞因子的变化,并对血氢浓度、血浆和尿液氧化应激标志物和细胞因子水平进行了测定,结果发现动脉氢浓度与吸入氢平衡,心源性休克患者氧化应激减少,细胞因子水平不变;脓毒性休克患者氧化应激水平不变,细胞因子水平降低。

He等^[34]开发了一种载氢微气泡($\text{H}_2\text{-MBs}$)将氢气靶向输送至心肌缺血再灌注损伤区。微气泡可以通过超声成像系统进行跟踪,并能有效释放治疗气体。在常温常压下,该体系可显著提高单位体积的氢气浓度。心肌缺血大鼠在再灌注时全身给药($\text{H}_2\text{-MBs}$)可显著减少梗死面积并预防病理性重构。进一步分析表明,这种方法可以显著抑制心肌细胞凋亡,减少心肌缺血再灌注时的心肌炎症和氧化损伤。Katsumata等^[21]对ST段抬高型心肌梗死进行了研究。患者吸入26% O_2 和1.3% H_2 ,对照组吸入26% O_2 不吸入 H_2 ,经过6个

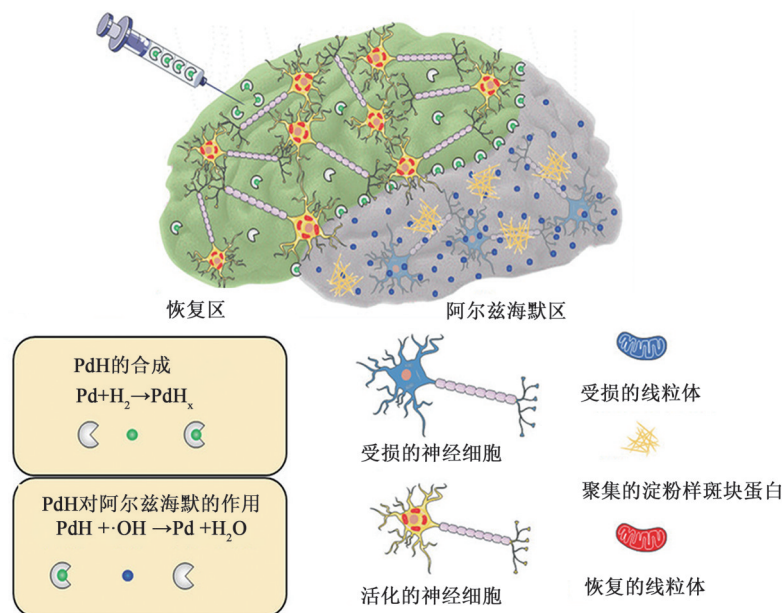


图2 PdH 纳米颗粒对阿尔兹海默症的作用^[7]

Fig. 2 The effect of PdH nanoparticles on Alzheimer's disease

表2 氢气对脑和神经系统疾病的治疗作用研究

Table 2 Research on the therapeutic effect of hydrogen on brain and nervous system diseases

释放氢气方式	疾病	研究对象	参考文献
吸入氢气	缺血性脑卒中	心脏骤停大鼠模型	[60]
吸入氢气	缺血性脑卒中	50例患者随机对照临床研究	[23]
饮用富氢水	帕金森	89例患者随机双盲研究	[27]
饮用富氢水	阿尔兹海默症	三倍转基因阿尔茨海默症小鼠模型	[61]
注射富氢溶液	缺血性中风	38例急性缺血性中风患者	[30]
注射氢化钯纳米颗粒	阿尔兹海默症	三倍转基因阿尔茨海默症小鼠模型	[7]

月随访,吸入氢气组的左心房容积指数和左心室射血分数均优于对照组,这说明吸入氢气能促进左心室逆重构,且安全有效。氢疗法对心血管病的研究见表3。

表3 氢气对心血管疾病的治疗作用研究

Table 3 Research on the therapeutic effect of hydrogen on cardiovascular diseases

释放氢气方式	疾病	研究对象	参考文献
吸入氢气	心脏骤停	5例心脏骤停后昏迷患者	[20]
吸入氢气	心肌梗死	20例ST段抬高型心肌梗死患者	[21]
吸入氢气	心肌梗死	急性心肌梗死大鼠模型	[64]
吸入氢气	慢性间歇性缺氧引起的心脏损伤	慢性间歇性缺氧大鼠模型	[22]
注射富氢生理盐水	心脏骤停引起的缺血再灌注损伤	心脏骤停大鼠模型	[31]
注射载氢微气泡	心肌缺血再灌注损伤	心肌缺血大鼠模型	[34]

2.3 糖尿病

Kajiyama 等^[29]以2型糖尿病和糖耐量受损患者为研究对象,探究了摄入富氢水对脂质和糖的代谢影响。通过口服葡萄糖耐量试验评估氧化应

激、胰岛素抵抗和葡萄糖代谢的生物标志物,发现摄入富氢水后氧化型低密度脂蛋白、胆固醇和8-异前列腺素水平显著降低,这表明补充富氢水有利于预防2型糖尿病和减轻胰岛素抵抗。

糖尿病足溃疡是糖尿病最常见的慢性并发症之一,伴有长期炎症、自主神经异常和细菌感染等症状,使糖尿病创面愈合困难。Chen等^[32]通过掺氢二氧化钛纳米棒光催化治疗糖尿病患者伤口,利用高糖微环境中的葡萄糖作为牺牲剂持续地生成氢气,同时消耗该部位的葡萄糖,通过抑制晚期糖基化终末产物的合成和受体的表达,减弱皮肤细胞的凋亡,促进皮肤细胞的增殖和迁移,使糖尿

病患者伤口愈合更加简便、安全、高效。Xu等^[65]开发了C₃N₄纳米片包封水凝胶作为超声催化剂,该方法生成的氢分子跨膜能力强,可以深入到致密的生物膜内调节细菌的能量代谢,从而从内部破坏细菌。同时,原位生成的氧化空穴有利于破坏生物膜的表面结构,影响电子传递,促进糖尿病创面的有效愈合。表4总结了氢气在临床试验和动物实验中对糖尿病及其并发症的治疗作用。

表4 氢气对糖尿病及其并发症的治疗作用研究

Table 4 Study on the therapeutic effect of hydrogen on diabetes and its complications

释放氢气方式	疾病	研究对象	参考文献
饮用富氢水	糖尿病	9例糖尿病患者	[28]
饮用富氢水	2型糖尿病和糖耐量受损	30例2型糖尿病患者和6例糖耐量受损患者	[29]
涂覆C ₃ N ₄ 纳米片	糖尿病足溃疡	糖尿病小鼠模型	[65]
涂覆掺氢二氧化钛纳米棒	糖尿病足溃疡	小鼠糖尿病创面模型	[32]

2.4 癌症

肿瘤静脉的病理渗透和肿瘤的高渗透长滞留效应,使尺寸在10~200 nm的纳米药物具有被动靶向抗癌能力。Kou等^[33]使用具有生物相容性的羧甲基纤维素(carboxyl methyl cellulose,CMC)包覆并稳定Fe纳米颗粒,合成的Fe@CMC纳米药物在体内和体外均具有肿瘤内高蓄积能力、对酸高度敏感、优异的光声成像性、选择性抗癌效果以及生物安全性高等优点。通过静脉注射该纳米颗粒可以抑制肿瘤生长,这主要是由于释放的氢气能够调控能量代谢稳态。

Xia等^[66]通过介晶ZnS纳米颗粒声催化完全分解水生成氢分子和氧分子,进而治疗深部肿

瘤。生成的氢分子能促进M2型巨噬细胞向M1型极化,氧分子可以缓解肿瘤细胞内的缺氧环境,有效阻断CD8⁺T细胞免疫衰竭,从而激活免疫系统并实现抗肿瘤作用。Chen等^[25]对82例Ⅲ期和Ⅳ期癌症患者进行随访,发现吸入氢气4周后,41.5%的患者身体状况得到改善,其中肺癌患者的效果最好。在58例肿瘤标志物异常升高的病例中,吸入氢气后36.2%的患者标志物水平降低。Ⅲ期患者的疾病控制率明显高于Ⅳ期患者(分别为83.0%和47.7%),吸入氢气可以改善晚期癌症患者的生活质量并控制癌症进展。表5总结了氢气对多种癌症的治疗作用。

表5 氢气对癌症的治疗作用研究

Table 5 Research on the therapeutic effect of hydrogen on cancer

释放氢气方式	疾病	研究对象	参考文献
吸入氢气	晚期癌症(肺癌、胰腺癌、肝癌)	82例Ⅲ期和Ⅳ期癌症患者	[25]
静脉注射Fe@CMC纳米颗粒	深部肿瘤	宫颈癌、乳腺癌、黑色素瘤小鼠模型	[33]
静脉注射ZnS纳米颗粒	深部肿瘤	乳腺癌小鼠模型	[66]
吸入氢气	胶质母细胞瘤	原位胶质瘤大鼠模型和皮下异种移植小鼠模型	[24]
吸入氢气	卵巢癌	卵巢癌小鼠模型	[67]
饮用富氢水	肝癌	49例患者随机对照临床研究	[26]

3 展望

本文总结了氢气的多种释放形式及其在医学

领域的研究进展。传统释氢方式简单快捷,如直接吸入氢气、饮用富氢水和注射富氢生理盐水等,能在短时间内提供大量氢气。随着氢医学的不断

发展,纳米氢医学开始崭露头角,通过纳米材料可以实现氢气的靶向传输和控制释放,对深部疾病有更广阔的应用前景。在应用过程中,可以根据实际情况选择适宜的释氢形式。氢气易于应用,无不良反应,对氧化应激和慢性炎症等相关疾病都具有显著疗效,其能清除自由基改善氧化应激,还原炎性细胞因子,并影响酶的表达,这些抗氧化、抗炎和抗凋亡作用使之对脑和神经系统疾病、心血管疾病、糖尿病和癌症等疾病都具有良好的广谱治疗效果。但在进一步的研究中,还应考虑下列问题。

首先,关于氢气的给药和剂量方案缺乏统一的标准。如前所述,各种氢气释放形式已显示出对多种疾病的治疗效果,氢疗法对健康的促进作用和对疾病的治疗作用与剂量和作用时间密切相关,对于富氢水或富氢生理盐水,在不同的研究中溶解氢气的压力、时间以及血氢浓度的测量方式存在差异,释氢纳米材料也面临同样的问题。因此,需要更多的研究来进一步确认动物和临床研究中氢气给药的最佳途径、剂量、药代动力学、毒理和生物学,使氢疗法的应用和评价更规范化。

其次,氢气作用的确切分子靶点和机制尚不清楚。氢分子对细胞的作用研究正不断深入,氢的抗氧化、抗炎和抗凋亡作用已得到广泛研究,但各个途径之间的关系仍不清楚。此外,尽管研究发现氢气对多种基因和蛋白质存在调节作用,但需要进一步确认这些调节作用是氢气抗氧化、抗炎作用的原因还是结果。为了更深入地研究氢气的生理及病理作用,还应该对氢气在生物体内(如血液、脑脊液等)的半衰期展开研究。

最后,氢疗法的临床研究范围窄规模小。尽管目前已有一些氢气的应用研究,但是多数处于动物实验阶段,相比之下,临床研究较少,且大多数临床研究均采用吸入氢气或注射富氢水的方式,而氢气溶解度低易挥发,纳米材料释氢能长时间维持一定的浓度,因此开展相关临床研究更有利于治疗深部疾病。氢疗法作为一种对多种疾病广谱有效的治疗方法,为了实现对患者提供个性化治疗,有必要进行大规模的前瞻性临床研究,以针对不同疾病选择合适的给氢方式。

参 考 文 献

[1] DOLE M, WILSON F R, FIFE W P. Hyperbaric 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(6): 688-694.
- [3] YUAN M, LIANG S, YANG L, *et al.* Rational design of platinum-bismuth sulfide schottky heterostructure for sonocatalysis-mediated hydrogen therapy[J/OL]. *Adv. Mater.*, 2023, 35(10): e2209589 [2023-01-22]. <http://doi.org/10.1002/adma.202209589>.
- [4] 杜健,田志刚,林桦,等. 氢气吸入对肺癌根治患者术后谵妄的影响[J]. *生物技术进展*, 2022, 12(4): 510-515.
- DU J, TIAN Z G, LIN H, *et al.* Effect of hydrogen inhalation on postoperative delirium in patients undergoing radical surgery for lung cancer[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2022, 12(4): 510-515.
- [5] JIANG Z, ALAMURI T T, MUIR E R, *et al.* Longitudinal multiparametric MRI study of hydrogen-enriched water with minocycline combination therapy in experimental ischemic stroke in rats[J/OL]. *Brain Res.*, 2020, 1748: 147122 <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147122>.
- [6] GONG X H, FAN X H, YIN X X, *et al.* Hydrogen therapy after resuscitation improves myocardial injury involving inhibition of autophagy in an asphyxial rat model of cardiac arrest[J/OL]. *Exp. Ther. Med.*, 2022, 23(6): 376 [2022-04-07]. <http://doi.org/10.3892/etm.2022.11302>.
- [7] ZHANG L, ZHAO P H, YUE C P, *et al.* Sustained release of bioactive hydrogen by Pd hydride nanoparticles overcomes Alzheimer's disease[J]. *Biomaterials*, 2019, 197: 393-404.
- [8] GONG F, YANG N, XU J, *et al.* Calcium hydride-based dressing to promote wound healing[J/OL]. *Adv. Healthc. Mater.*, 2022, 12(2): e2201771 [2022-10-14]. <http://doi.org/10.1002/adhm.202201771>.
- [9] ZHANG X L, LIU J M, JIN K K, *et al.* Subcutaneous injection of hydrogen gas is a novel effective treatment for type 2 diabetes[J]. *J. Diabetes Invest.*, 2018, 9(1): 83-90.
- [10] WANG S T, BAO C, HE Y, *et al.* Hydrogen gas (XEN) inhalation ameliorates airway inflammation in asthma and COPD patients[J]. *QJM-Int. J. Med.*, 2020, 113(12): 870-875.
- [11] ZHENG Z G, SUN W Z, HU J Y, *et al.* Hydrogen/oxygen therapy for the treatment of an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group controlled trial[J/OL]. *Respir. Res.*, 2021, 22(1): 149 [2023-11-24]. <http://doi.org/10.1186/s12931-021-01740-w>.
- [12] 陶鹤如,秦树存. 氢生物医学效应在疏解自由基氧化应激的分子机制[J]. *生物技术进展*, 2022, 12(4): 490-496.
- TAO G R, QIN S C. Molecular mechanism of hydrogen biomedicine in relieving free radical oxidative stress[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2022, 12(4): 490-496.
- [13] ZHOU P, LIN B, WANG P, *et al.* The healing effect of hydrogen-rich water on acute radiation-induced skin injury in rats[J]. *J. Radiat. Res.*, 2019, 60(1): 17-22.
- [14] IKETANI M, OHSHIRO J, URUSHIBARA T, *et al.* Preadministration of hydrogen-rich water protects against lipopolysaccharide-induced sepsis and attenuates liver injury[J]. *Shock*,

- 2017, 48(1): 85-93.
- [15] DONG A L, YU Y, WANG Y Y, *et al.* Protective effects of hydrogen gas against sepsis-induced acute lung injury via regulation of mitochondrial function and dynamics[J]. *Int. Immunopharmacol.*, 2018, 65: 366-372.
 - [16] NING K, LIU W W, HUANG J L, *et al.* Effects of hydrogen on polarization of macrophages and microglia in a stroke model[J]. *Med. Gas Res.*, 2018, 8(4): 154-159.
 - [17] ZHANG N, DENG C, ZHANG X, *et al.* Inhalation of hydrogen gas attenuates airway inflammation and oxidative stress in allergic asthmatic mice[J/OL]. *Asthma Res. Practice*, 2018, 4: 3 [2018-03-15]. <http://doi.org/10.1186/s40733-018-0040-y>.
 - [18] GAO Y N, YANG H X, FAN Y B, *et al.* Hydrogen-rich saline attenuates cardiac and hepatic injury in doxorubicin rat model by inhibiting inflammation and apoptosis[J/OL]. *Mediators Inflamm.*, 2016, 2016: 1320365 [2023-11-15]. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1320365>.
 - [19] LI Q, TANAKA Y, MIWA N. Influence of hydrogen-occluding-silica on migration and apoptosis in human esophageal cells in vitro[J]. *Med. Gas Res.*, 2017, 7(2): 76-85.
 - [20] TAMURA T, SUZUKI M, HAYASHIDA K, *et al.* Hydrogen gas inhalation alleviates oxidative stress in patients with post-cardiac arrest syndrome[J]. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2020, 67(2): 214-221.
 - [21] 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.
 - [22] ZHAO Y S, AN J R, YANG S, *et al.* Hydrogen and oxygen mixture to improve cardiac dysfunction and myocardial pathological changes induced by intermittent hypoxia in rats[J/OL]. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2019, 2019: 7415212 [2019-03-28]. <http://doi.org/10.1155/2019/7415212>.
 - [23] 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.*, 2017, 26(11): 2587-2594.
 - [24] LIU M Y, XIE F, ZHANG Y, *et al.* Molecular hydrogen suppresses glioblastoma growth via inducing the glioma stem-like cell differentiation[J/OL]. *Stem Cell. Res. Ther.*, 2019, 10: 145 [2023-11-24]. <http://doi.org/10.1186/s13287-019-1241-x>.
 - [25] 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.
 - [26] KANG K M, KANG Y N, CHOI I B, *et al.* Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors[J/OL]. *Med. Gas Res.*, 2011, 1(1): 11 [2011-06-07]. <http://doi.org/10.1186/2045-9912-1-11>.
 - [27] YORITAKA A, ABE T, OHTSUKA C, *et al.* A randomized double-blind multi-center trial of hydrogen water for Parkinson's disease: protocol and baseline characteristics[J/OL]. *BMC Neurol.*, 2016, 16: 66 [2016-05-12]. <http://doi.org/10.1186/s12883-016-0589-0>.
 - [28] 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.
 - [29] 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.
 - [30] NAGATANI K, NAWASHIRO H, TAKEUCHI S, *et al.* Safety of intravenous administration of hydrogen-enriched fluid in patients with acute cerebral ischemia: initial clinical studies[J/OL]. *Med. Gas Res.*, 2013, 3: 13 [2023-11-24]. <http://doi.org/10.1186/2045-9912-3-13>.
 - [31] GAO Y, GUI Q F, JIN L, *et al.* Hydrogen-rich saline attenuates hippocampus endoplasmic reticulum stress after cardiac arrest in rats[J]. *Neurosci. Lett.*, 2017, 640: 29-36.
 - [32] CHEN S, ZHU Y, XU Q, *et al.* Photocatalytic glucose depletion and hydrogen generation for diabetic wound healing[J/OL]. *Nat. Commun.*, 2022, 13(1): 5684 [2023-11-24]. <http://doi.org/10.1038/s41467-022-33475-7>.
 - [33] KOU Z, ZHAO P H, WANG Z H, *et al.* Acid-responsive H₂-releasing Fe nanoparticles for safe and effective cancer therapy[J]. *J. Mater. Chem. B*, 2019, 7(17): 2759-2765.
 - [34] HE Y J, ZHANG B, CHEN Y H, *et al.* Image-guided hydrogen gas delivery for protection from myocardial ischemia-reperfusion injury via microbubbles[J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2017, 9(25): 21190-21199.
 - [35] YAMAMOTO R, HOMMA K, SUZUKI S, *et al.* Hydrogen gas distribution in organs after inhalation: real-time monitoring of tissue hydrogen concentration in rat[J/OL]. *Sci. Rep.*, 2019, 9: 1255 [2019-02-15]. <http://doi.org/10.1038/s41598-018-38180-4>.
 - [36] KUROKAWA R, HIRANO S, ICHIKAWA Y, *et al.* Preventing explosions of hydrogen gas inhalers[J]. *Med. Gas Res.*, 2019, 9(3): 160-162.
 - [37] KUROKAWA R, SEO T, SATO B, *et al.* Convenient methods for ingestion of molecular hydrogen: drinking, injection, and inhalation[J/OL]. *Med. Gas Res.*, 2015, 5: 13 [2023-11-24]. <http://doi.org/10.1186/s13618-015-0034-2>.
 - [38] CHENG J, TANG C, LI X, *et al.* Hydrogen molecules can modulate enzymatic activity and structural properties of pepsin in vitro[J/OL]. *Colloid. Surfaces B*, 2020, 189: 110856 [2020-02-07]. <http://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.110856>.
 - [39] TAN M, SUN X, GUO L, *et al.* Hydrogen as additive of HTK solution fortifies myocardial preservation in grafts with prolonged cold ischemia[J]. *Int. J. Cardiol.*, 2013, 167(2): 383-390.
 - [40] KAWAMURA T, HUANG C S, PENG X, *et al.* The effect of donor treatment with hydrogen on lung allograft function in rats[J]. *Surgery*, 2011, 150: 240-249.
 - [41] TAMAKI I, HATA K, OKAMURA Y, *et al.* Hydrogen flush after cold storage as a new end-ischemic ex vivo treatment for liver grafts against ischemia/reperfusion injury[J]. *Liver Transpl.*, 2018, 24(11): 1589-1602.
 - [42] ABE T, LI X K, YAZAWA K, *et al.* Hydrogen-rich university of wisconsin solution attenuates renal cold ischemia-reperfusion injury[J]. *Transplantation*, 2012, 94(1): 14-21.
 - [43] IGARASHI T, OHSAWA I, KOBAYASHI M, *et al.* Effects of

- hydrogen in prevention of corneal endothelial damage during phacoemulsification: a prospective randomized clinical trial[J]. *Am. J. Ophthalmol.*, 2019, 207: 10-17.
- [44] ZHOU G, GOSHI E, HE Q. Micro/nanomaterials-augmented hydrogen therapy[J/OL]. *Adv. Healthc. Mater.*, 2019, 8(16): 1900463[2023-11-24]. <http://doi.org/10.1002/adhm.201900463>.
- [45] BALDINI M, COPPA V, FALCIONI D, *et al.*. Use of resorbable magnesium screws in children: systematic review of the literature and short-term follow-up from our series[J]. *J. Child. Orthop.*, 2021, 15(3): 194-203.
- [46] 洪嘉颖, 张涛. 可降解镁基金属骨感染修复材料的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(12): 1449-1455.
HONG J Y, ZHANG T. Research progress of biodegradable Mg-based metals as bone infection repair material[J]. *J. Pract. Med.*, 2022, 38(12): 1449-1455.
- [47] KONG L, CHEN C, MOU F, *et al.*. Magnesium particles coated with mesoporous nanoshells as sustainable therapeutic-hydrogen suppliers to scavenge continuously generated hydroxyl radicals in long term[J/OL]. *Part. Part. Syst. Char.*, 2018, 36(2): 1800424[2018-12-18]. <http://doi.org/10.1002/ppsc.201800424>.
- [48] HWANG H S, KIM H A. Chondrocyte apoptosis in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, 16(11): 26035-26054.
- [49] LI D, WANG W C. Can hydrogen retard the progression of osteoarthritis[J]. *Afri. J. Pharm. Pharmacol.*, 2012, 6(5): 352-354.
- [50] WAN W L, LIN Y J, SHIH P C, *et al.*. An insitu depot for continuous evolution of gaseous H₂ mediated by a magnesium passivation/activation cycle for treating osteoarthritis[J]. *Angew. Chem. Int. Edit.*, 2018, 57(31): 9875-9879.
- [51] WANG P, WU J, YANG H, *et al.*. Intelligent microneedle patch with prolonged local release of hydrogen and magnesium ions for diabetic wound healing[J]. *Bioact. Mater.*, 2023, 24: 463-476.
- [52] MA N, CHEN Y M, YANG B C. Magnesium metal-A potential biomaterial with antibone cancer properties[J]. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2014, 102(8): 2644-2651.
- [53] YANG T, JIN Z K, WANG Z H, *et al.*. Intratumoral high-payload delivery and acid-responsive release of H₂ for efficient cancer therapy using the ammonia borane-loaded mesoporous silica nanomedicine[J]. *Appl. Mater. Today*, 2018, 11: 136-143.
- [54] ZHANG T, WANG Y, LI R, *et al.*. ROS-responsive magnesium-containing microspheres for antioxidative treatment of intervertebral disc degeneration[J]. *Acta Biomater.*, 2023, 158: 475-492.
- [55] ZHAO B, WANG Y, YAO X, *et al.*. Photocatalysis-mediated drug-free sustainable cancer therapy using nanocatalyst[J/OL]. *Nat. Commun.*, 2021, 12(1): 1345[2023-11-24]. <http://doi.org/10.1038/s41467-021-21618-1>.
- [56] PLUTA R, JANUSZEWSKI S, CZUCZWAR S J. Neuroinflammation in post-ischemic neurodegeneration of the brain: friend, foe, or both?[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22(9): 4405[2023-11-24]. <http://doi.org/10.3390/ijms22094405>.
- [57] PLUTA R, KIS J, JANUSZEWSKI S, *et al.*. Cross-talk between amyloid, tau protein and free radicals in post-ischemic brain neurodegeneration in the form of Alzheimer's disease proteinopathy[J/OL]. *Antioxidants*, 2022, 11(1): 146[2022-01-09]. <http://doi.org/10.3390/antiox11010146>.
- [58] ZHANG Z Y, FANG Y J, LUO Y J, *et al.*. The role of medical gas in stroke: an updated review[J]. *Med. Gas Res.*, 2019, 9(4): 221-228.
- [59] LI H, LUO Y, YANG P F, *et al.*. Hydrogen as a complementary therapy against ischemic stroke: a review of it the evidence[J]. *J. Neurol. Sci.*, 2019, 396: 240-246.
- [60] HAYASHIDA K, SANO M, KAMIMURA N, *et al.*. Hydrogen inhalation during normoxic resuscitation improves neurological outcome in a rat model of cardiac arrest independently of targeted temperature management[J]. *Circulation*, 2014, 130(24): 2173-2180.
- [61] LIN Y T, SHI Q Q, ZHANG L, *et al.*. Hydrogen-rich water ameliorates neuropathological impairments in a mouse model of Alzheimer's disease through reducing neuroinflammation and modulating intestinal microbiota[J]. *Neural Regen. Res.*, 2022, 17(2): 409-417.
- [62] PLUTA R, JANUSZEWSKI S, CZUCZWAR S J. Molecular hydrogen neuroprotection in post-ischemic neurodegeneration in the form of Alzheimer's disease proteinopathy: underlying mechanisms and potential for clinical implementation-fantasy or reality?[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23(12): 6591[2023-11-24]. <http://doi.org/10.3390/ijms23126591>.
- [63] COLE A R, PERRY D A, RAZA A, *et al.*. Perioperatively inhaled hydrogen gas diminishes neurologic injury following experimental circulatory arrest in swine[J]. *Jacc-Basic Transl. Sci.*, 2019, 4(2): 176-187.
- [64] 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.
- [65] XU Q, CHEN S, JIANG L, *et al.*. Sonocatalytic hydrogen/hole-combined therapy for anti-biofilm and infected diabetic wound healing[J/OL]. *Natl. Sci. Rev.*, 2023, 10(5): nwad063[2023-05-01]. <http://doi.org/10.1093/nsr/nwad063>.
- [66] XIA C, WU A, JIN Z, *et al.*. Mesocrystalline ZnS nanoparticles-augmented sonocatalytic full water splitting into H₂/O₂ for immunoactivating deep tumor[J/OL]. *Biomaterials*, 2023, 296: 122090[2023-11-24]. <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122090>.
- [67] SHANG L, XIE F, LI J L, *et al.*. Therapeutic potential of molecular hydrogen in ovarian cancer[J]. *Transl. Cancer Res.*, 2018, 7(4): 988-995.