

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.20.010
文章编号: 1005-8982 (2020) 20-0048-05

综述

氢气治疗疾病生物学效应的研究进展*

王润钰, 赵卉, 张志华, 赵一茹, 冯惠

(山西医科大学第二临床医学院 呼吸与危重症医学科, 山西 太原 030001)

摘要: 氢气是一种无味、无色且具有还原性的气体。以前人们认为氢气属于生理惰性气体, 因此其在生物体内的作用一直没有受到重视。近年来, 越来越多的研究发现氢气在心、脑、肺等多种疾病的治疗中发挥潜在保护作用。多项研究证实, 氢气主要通过抗氧化、抗炎、抗凋亡、调节自噬等生物学效应发挥疾病的保护作用。该文就氢气治疗疾病生物学效应的研究进展进行综述。

关键词: 氢; 抗氧化剂; 生物学

中图分类号: R541

文献标识码: A

Biological effects of hydrogen in treating diseases: A review*

Run-yu Wang, Hui Zhao, Zhi-hua Zhang, Yi-ru Zhao, Hui Feng

(Department of Respiratory Medicine, The Second Hospital of Shanxi Medical University,
Taiyuan, Shanxi 030001, China)

Abstract: Hydrogen is a colorless and tasteless reducing gas generally considered physiologically inert, and its function on organisms has remained largely overlooked. Nevertheless, a growing number of studies in recent years have reported therapeutic effects of hydrogen in treating the diseases of heart, brain, lung, and other organs. Some studies demonstrated that the therapeutic functions of hydrogen mainly resulted from its antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and autophagy-regulatory effects. This article reviews the latest research progress of the biological effects of hydrogen in treating diseases.

Keywords: hydrogen; disease; biological effects

2007年 OHSAWA 等^[1]发现氢气可以选择性抗氧化后, 氢气开始受到人们的关注, 氢气治疗疾病成为了研究热点。人们不断对疾病动物模型进行研究, 更深入地了解氢气发挥生物学效应的机制, 为临床治疗提供了依据。

1 氢气的来源

1.1 内源性氢气

在人体代谢过程中没有氢气的产生, 目前也没有发现人体内存在酶可以催化氢气的生成, 但人体肠道

内有可以产生氢气的细菌, 细菌所含的氢化酶能够将机体还没有全部消化的碳水化合物降解, 从而产生氢气, 即内源性氢气。有研究证明由肠道定植细菌所释放的氢气可以减轻伴刀豆球蛋白 A 在肝脏中诱导的炎症反应^[2]。

1.2 外源性氢气

外源性氢气主要的摄入途径大致可以分为吸入氢气、饮用溶解氢气的水及注射溶解氢气的生理盐水。利用呼吸机从鼻导管或呼吸面罩吸入氢气被认为是一种有效、简单且安全的方法。吸入 1% ~ 4% 的氢气

收稿日期: 2020-04-28

* 基金项目: 山西省卫生和计划生育委员会科研课题 (N0: 2017067); 山西医科大学第二医院医疗新技术新项目 (N0: 201707)

[通信作者] 赵卉, E-mail: hui_zhao@sxmu.edu.cn

就能发挥较明显的抗氧化、抗炎症及抗凋亡等功效, 因此无安全隐患。目前实验室使用比较多且安全有效的给氢途径主要有饮用含氢水、腹腔或静脉注射富氢生理盐水, 其在许多动物模型疾病研究中发挥着显著效果。

2 氢气的生物学效应

2.1 抗氧化

持续的氧化应激被认为是缺血再灌注、炎症、癌症等常见病因之一, 主要致病机制为自由基过度产生或者内源性抗氧化能力下降, 导致机体内自由基大量积聚从而对机体造成损伤。而大部分自由基, 如过氧化氢、超氧阴离子和一氧化氮具有信号调节作用, 一般不会对机体产生损伤, 只有少数具有高反应性的自由基, 如羟基自由基和亚硝酸阴离子才能发挥氧化损伤作用。OHSAWA 等^[1]发现, 氢气可以选择性地清除羟基自由基和亚硝酸阴离子, 减轻蛋白质、DNA 等的氧化损伤, 但不影响过氧化氢及一氧化氮等有用的自由基。氢气还可以降低氧化应激标志物, 如丙二醛、8-羟基脱氧鸟苷的产生, 并能提高过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化酶等抗氧化酶的活性, 降低氧化酶如髓过氧化物酶的活性, 共同发挥抗氧化的作用^[3-5]。有研究发现富氢水通过激活核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 途径减少氧化应激, 从而对创伤性脑损伤大鼠的神经发挥保护作用^[6]。ZHANG 等^[7]发现富氢盐水可缓解急性腹膜炎的氧化应激, 其机制是抑制核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路。氢气还可以通过增加 miR-21 的表达来减轻氧化损伤, 从而改善创伤性脑损伤大鼠模型的神经功能, 减轻脑水肿^[8]。LI 等^[9]发现氢通过增强沉默调节蛋白 3 的表达减轻氧化应激诱导的视网膜细胞损伤, 抑制细胞衰老。氢气除了选择性抗氧化, 作用于抗氧化系统, 还可以影响信号传导途径及调节基因表达来发挥抗氧化作用。

2.2 抗炎

炎症是机体对外来刺激的一种正常防御反应, 但过度、长期慢性炎症会导致机体患病及衰老。氢气可以通过减少促炎因子, 如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 HMGB1 的释放, 增加抗炎因子白细胞介素-10 的释放来减轻炎症反应^[4-5, 10-12]。除此之外, 氢气还可以通过调节信号通路发挥抗炎作用, 有研究发现在大鼠肝脏移植前吸入氢气可降低炎症反应, 从而保护大鼠

免受缺血再灌注引起的肝损伤^[12]。CHEN 等^[13]发现, 氢气可通过激活 Nrf2/HO-1 途径抑制过度炎症反应, 减轻脓毒血症引起的内皮损伤。CARDINAL 等^[14]发现, 氢气通过抑制促分裂原活化的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路, 抑制促炎因子的产生, 减轻肾移植的炎症反应。

2.3 抗凋亡

细胞凋亡即程序性细胞死亡, 其过程是由基因控制的细胞自主死亡。机体通过凋亡来清除病变和衰老的细胞, 从而调控机体的发育, 维护内环境的稳定。凋亡失调是威胁当今人类许多重大疾病的发病机制之一, 肿瘤、自身免疫性疾病都是由于凋亡不足引起的, 而凋亡过度可能与再灌注损伤、心肌缺血、老年痴呆等疾病有关。导致细胞凋亡的最终途径是激活一系列称为半胱天冬酶的蛋白酶。LI 等^[15]发现氢气可以通过降低含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3、8 和 9 的表达来抑制细胞凋亡, 减轻肾脏缺血再灌注损伤。氢气还可以通过增加抗凋亡蛋白, 如 Bcl-2、Bcl-xL 的表达水平, 降低促凋亡蛋白 Bax 的表达水平, 减少细胞凋亡^[5, 16-17]。有研究发现氢可以激活磷酸肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K) / 丝氨酸-苏氨酸激酶 (protein-serine-threonine kinase, Akt) 信号通路, 进而阻止视网膜缺血再灌注诱导的细胞凋亡^[18]。LIU 等^[19]发现氢气抑制凋亡信号调节蛋白 1/c-Jun 的 N 端激酶途径, 减少皮肤缺血 / 再灌注诱导的细胞凋亡, 从而提高皮瓣成活率。但是也有研究发现氢气具有促凋亡的特性, JIANG 等^[20]发现, 氢气可以抑制 PI3K/Akt 途径而负调控肺癌细胞系 A549 细胞的增殖, 诱导细胞凋亡。但现有关于氢气促肿瘤细胞凋亡的研究还比较少。

2.4 调节自噬

通过激活溶酶体降解途径实现细胞自我消化的过程称为自噬。这种自我消化一方面可以提供营养维持细胞功能, 另一方面还可以清除多余受损的细胞器、错误折叠的蛋白质和入侵的微生物。人类多种疾病的发生、发展与自噬失调存在密切关系, 包括感染、癌症、神经变性、衰老和心脏病。有研究发现, 氢气可以抑制心肌细胞肥大模型中细胞的过度自噬^[21]。WANG 等^[22]证明, 富含氢的盐水通过 ROS/AMPK/mTOR 途径抑制过度自噬激活来减轻脂多糖诱导的急性肺损伤。而 DU 等^[23]发现, 富氢盐水通过激活 p53 磷酸化诱导自噬, 从而对急性肾损伤发挥保护作用。氢对自噬的调

节具有双重作用,但其是如何发挥调节作用,还需进一步研究。

2.5 其他

氢气还可以发挥抗过敏、改善能量代谢的作用。过敏反应在很大程度上依赖于肥大细胞膜上血清免疫球蛋白 E (IgE) 的高亲和力 Fc 受体,当抗原与结合受体的 IgE 分子发生反应时,引起细胞因子及趋化因子产生及白三烯的释放等下游事件,并导致细胞脱颗粒。有研究发现氢气通过影响受体及下游信号,减少肥大细胞脱颗粒,减轻小鼠的过敏反应^[24]。成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 是一种代谢激素,可以降低血浆甘油三酯浓度,改善胰岛素敏感性和葡萄糖清除率,抑制高脂饮食时的体重增加。KAMIMURA 等^[25]发现,糖尿病鼠口服富含氢的水可降低血浆中甘油三酯和葡萄糖的水平,抑制体重增加,可能与增强 FGF21 的表达有关。

3 氢气的临床应用

3.1 心脏

我国心血管疾病的发病率很高,其发病机制与氧化应激、炎症等密切相关。有研究发现富氢盐水可以通过抗炎、抗氧化作用缩小异丙肾上腺素诱导的心肌梗死大鼠模型的心肌梗死面积^[26]。SONG 等^[27]研究发现饱和氢盐水可以通过减少巨噬细胞的凋亡来提高动脉粥样硬化斑块的稳定性。王赞等^[28]发现,富氢水通过减少炎症反应保护心肌缺血再灌注引起的大鼠心肌损伤。

3.2 脑

氢气通过抗氧化、抗炎和抑制细胞凋亡作用于各种神经系统疾病,如出血、缺血、缺氧和脊髓损伤等,为神经系统疾病的预防和治疗提供了一种新的临床方法。有研究表明氢气可以减少蛛网膜下腔出血时出现的神经细胞凋亡并改善神经功能,其是通过激活 Akt/GSK3 β 信号转导通路来实现^[16]。氢气被证明可对创伤性脑损伤起到保护作用,这种作用是通过抗炎及抗凋亡实现的^[29]。有研究证明富氢盐水能抑制星形胶质细胞增生及星形胶质细胞中促炎细胞因子的分泌,改善脊髓损伤大鼠的运动功能^[30]。

3.3 肺

氢气在许多肺部疾病中发挥保护作用。慢性阻塞性肺疾病小鼠模型吸入氢气后可以通过减轻炎症和

氧化应激来延缓肺功能下降^[31]。有研究发现哮喘小鼠吸入氢气可以激活 Nrf2 通路,增强卵清蛋白诱导的肺泡巨噬细胞的吞噬功能,减轻气道炎症^[32]。DU 等^[33]发现富含氢水通过抑制促炎细胞因子释放、促进抗炎细胞因子释放和减少氧化损伤,保护失血性休克引起的急性肺损伤。有研究表明富氢盐水可以减少氧化应激从而缓解脂多糖诱导的肺纤维化^[34]。有研究显示氢气通过激活 ERK1/2 信号通路,改善高氧导致的 II 型肺泡上皮细胞氧化损伤,从而对肺损伤发挥保护作用^[35]。

3.4 其他

氢气在肝、肾、耳等其他器官疾病中也表现出良好的治疗效果。有研究发现大鼠肝脏移植前吸入 2% 氢气可激活 NF- κ B 信号通路,保护大鼠免受缺血再灌注引起的肝脏损伤^[12]。LI 等^[15]发现富氢盐水对大鼠肾脏损伤具有保护作用,并促进缺血再灌注损伤后肾脏功能的恢复。氢气通过抑制氧化应激及炎症反应减少肾结晶形成,保护肾小管上皮细胞^[3]。KURIOKA 等^[36]研究显示氢气可以通过减轻氧化应激,有效地防止噪音引起的听力损失。

4 小结及展望

综上所述,氢气通过抗氧化、抗炎、抗凋亡、调节自噬等一系列生物学效应对身体各种疾病发挥保护作用,但其本质仍属于效应研究,有关具体分子机制仍没有研究透彻。氢气具有安全、简单、成本低且治疗效果显著的优点,未来将被广泛应用于各种疾病。因此,以后的研究需要把注意力集中于氢气的作用靶点及具体分子机制,从而为其在临床上的应用提供更加有力的理论支持。

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]. *Nature Medicine*, 2007, 13 (6): 688-694.
- [2] KAJIYA M, SATO K, SILVA M J B, et al. Hydrogen from intestinal bacteria is protective for Concanavalin A-induced hepatitis[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, 386(2): 316-321.
- [3] PENG Z J, CHEN W, WANG L, et al. Inhalation of hydrogen gas ameliorates glyoxylate-induced calcium oxalate deposition and renal oxidative stress in mice[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, 8(3): 2680-2689.
- [4] YU Y S, ZHENG H. Chronic hydrogen-rich saline treatment

- reduces oxidative stress and attenuates left ventricular hypertrophy in spontaneous hypertensive rats[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2012, 365(1): 233-242.
- [5] QIU X C, LI H Y, TANG H T, et al. Hydrogen inhalation ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *International Immunopharmacology*, 2011, 11(12): 2130-2137.
- [6] YUAN J, WANG D F, LIU Y, et al. Hydrogen-rich water attenuates oxidative stress in rats with traumatic brain injury via Nrf2 pathway[J]. *Journal of Surgical Research*, 2018, 228: 238-246.
- [7] ZHANG J Y, WU Q F, SONG S D, et al. Effect of hydrogen-rich water on acute peritonitis of rat models[J]. *International Immunopharmacology*, 2014, 21(1): 94-101.
- [8] WANG L, ZHAO C F, WU S, et al. Hydrogen gas treatment improves the neurological outcome after traumatic brain injury via increasing miR-21 expression[J]. *Shock*, 2018, 50(3): 308-315.
- [9] LI R C, LIU Y L, XIE J, et al. Sirt3 mediates the protective effect of hydrogen in inhibiting ROS-induced retinal senescence[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2019, 135: 116-124.
- [10] ZHAI Y, ZHOU X H, DAI Q C, et al. Hydrogen-rich saline ameliorates lung injury associated with cecal ligation and puncture-induced sepsis in rats[J]. *Experimental and Molecular Pathology*, 2015, 98(2): 268-276.
- [11] YU Y, YANG Y Y, YANG M, et al. Hydrogen gas reduces HMGB1 release in lung tissues of septic mice in an Nrf2/HO-1-dependent pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2019, 69: 11-18.
- [12] ZHANG C B, TANG Y C, XU X J, et al. Hydrogen gas inhalation protects against liver ischemia/reperfusion injury by activating the NF- κ B signaling pathway[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2015, 9(6): 2114-2120.
- [13] CHEN H G, XIE K L, HAN H Z, et al. Molecular hydrogen protects mice against polymicrobial sepsis by ameliorating endothelial dysfunction via an Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2015, 28(1): 643-654.
- [14] CARDINAL J S, ZHAN J H, WANG Y N, et al. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats[J]. *Kidney International*, 2010, 77(2): 101-109.
- [15] LI J, HONG Z J, LIU H, et al. Hydrogen-Rich saline promotes the recovery of renal function after ischemia/reperfusion injury in rats via anti-apoptosis and anti-inflammation[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2016, 7: 106.
- [16] HONG Y, SHAO A W, WANG J F, et al. Neuroprotective effect of hydrogen-rich saline against neurologic damage and apoptosis in early brain injury following subarachnoid hemorrhage: possible role of the Akt/GSK3 β signaling pathway[J]. *PloS One*, 2014, 9(4): e96212.
- [17] KAWAMURA T, HUANG C S, TOCHIGI N, et al. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of lung transplant-induced ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Transplantation*, 2010, 90(12): 1344-1351.
- [18] WU J C, WANG R B, YANG D X, et al. Hydrogen postconditioning promotes survival of rat retinal ganglion cells against ischemia/reperfusion injury through the PI3K/Akt pathway[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 495(4): 2462-2468.
- [19] LIU Y Q, LIU Y F, MA X M, et al. Hydrogen-rich saline attenuates skin ischemia/reperfusion induced apoptosis via regulating Bax/Bcl-2 ratio and ASK-1/JNK pathway[J]. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2015, 68(7): e147-e156.
- [20] JIANG Y, LIU G, ZHANG L, et al. Therapeutic efficacy of hydrogen-rich saline alone and in combination with PI3K inhibitor in non-small cell lung cancer[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 18(2): 2182-2190.
- [21] ZHANG Y X, LONG Z Y, XU J T, et al. Hydrogen inhibits isoproterenol-induced autophagy in cardiomyocytes in vitro and in vivo[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(6): 8253-8258.
- [22] WANG Y, ZHANG J H, BO J S, et al. Hydrogen-rich saline ameliorated LPS-induced acute lung injury via autophagy inhibition through the ROS/AMPK/mTOR pathway in mice[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2019, 244(9): 721-727.
- [23] DU H Y, SHENG M W, WU L, et al. Hydrogen-rich saline attenuates acute kidney injury after liver transplantation via activating p53-mediated autophagy[J]. *Transplantation*, 2016, 100(3): 563-570.
- [24] ITOH T, FUJITA Y, ITO M, et al. Molecular hydrogen suppresses Fc ϵ RI-mediated signal transduction and prevents degranulation of mast cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, 389(4): 651-656.
- [25] KAMIMURA N, ICHIMIYA H, IUCHI K, et al. Molecular hydrogen stimulates the gene expression of transcriptional coactivator PGC-1 α to enhance fatty acid metabolism[J]. *NPJ Aging and Mechanisms of Disease*, 2016, 2: DOI: 10.1038/npjamd.2016.8.
- [26] JING L, WANG Y, ZHAO X M, et al. Cardioprotective effect of hydrogen-rich saline on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats[J]. *Heart, Lung and Circulation*, 2015, 24(6): 602-610.
- [27] SONG G H, ZONG C L, ZHANG Z Q, et al. Molecular hydrogen stabilizes atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor-knockout mice[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, 87: 58-68.
- [28] 王赞, 刘莉, 张喆, 等. 富氢水对心肌缺血再灌注模型大鼠心肌损伤的保护作用[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(8): 1229-1234.
- [29] DOHI K, KRAEMER B C, ERICKSON M A, et al. Molecular hydrogen in drinking water protects against neurodegenerative changes induced by traumatic brain injury[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e0108034.
- [30] WANG J L, ZHANG Q S, S ZHU K D, et al. Hydrogen-rich saline injection into the subarachnoid cavity within 2 weeks promotes recovery after acute spinal cord injury[J]. *Neural Regeneration Research*, 2015, 10(6): 958-964.
- [31] LU W J, LI D F, HU J Y, et al. Hydrogen gas inhalation protects against cigarette smoke-induced COPD development in mice[J].

- Journal of Thoracic Disease, 2018, 10(6): 3232-3243.
- [32] HUANG P K, WEI S S, HUANG W H, et al. Hydrogen gas inhalation enhances alveolar macrophage phagocytosis in an ovalbumin-induced asthma model[J]. International Immunopharmacology, 2019, 74: DOI: 10.1016/j.intimp.2019.05.031.
- [33] DU Z M, JIA H P, LIU J, et al. Effects of three hydrogen-rich liquids on hemorrhagic shock in rats[J]. Journal of Surgical Research, 2015, 193(1): 377-382.
- [34] DONG W W, ZHANG Y Q, ZHU X Y, et al. Protective effects of hydrogen-rich saline against lipopolysaccharide-induced alveolar epithelial-to-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis[J]. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental And Clinical Research, 2017, 23: 2357-2364.
- [35] 吴丹, 姚兰, 方芳, 等. 氢气对高氧暴露下肺泡 II 型上皮细胞损伤的保护作用机制研究 [J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(2): 215-222.
- [36] KURIOKA T, MATSUNOBU T, SATOH Y, et al. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of noise-induced hearing loss through reducing reactive oxygen species[J]. Neuroscience Research, 2014, 89: 69-74.
- (李科 编辑)
- 本文引用格式: 王润钰, 赵卉, 张志华, 等. 氢气治疗疾病生物学效应的研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(20): 48-52.