

·综述·

氢气在医学领域的应用

贺思缘¹,刘越好¹,党杨杰²,徐浩¹

(1.西安医学院基础医学部,陕西 西安 710021;

2.西安市儿童医院麻醉与围术期医学科,陕西 西安 710003)

摘要:氢气是一种无色无味最轻且密度最小的气体,以往被认为是生理性的惰性气体,但研究表明氢气穿透性极强,容易扩散,极易被人体吸收、利用并且具有一定抗氧化、抗炎、抗凋亡等生物学作用。近几年氢气以新型医疗气体备受关注,除作为一种可吸入气体,还是一种有效的口服、静脉注射或局部服用的药物。研究证实,氢气对多种疾病模型有一定的治疗效果,但其生物学效应及其作用机制尚不清楚。本文就近期氢气的研究与应用进行综述,以期为其临床应用提供参考。

关键词:氢气;医疗气体;抗氧化剂;缺血再灌注损伤

中图分类号:TQ021

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.02.011

文章编号:1006-1959(2021)02-0039-03

Application of Hydrogen in Medical Field

HE Si-yuan¹,LIU Yue-hao¹,DANG Yang-jie²,XU Hao¹

(1.Department of Basic Medicine,Xi'an Medical University,Xi'an 710021,Shaanxi,China;

2.Department of Anesthesia and Perioperative Medicine,Xi'an Children's Hospital,Xi'an 710003, Shaanxi,China)

Abstract Hydrogen is a colorless, odorless, lightest and least dense gas. It was considered a physiologically inert gas in the past, but studies have shown that hydrogen is extremely penetrating, easy to diffuse, easily absorbed and utilized by the human body, and has a certain degree of antioxidant, Anti-inflammatory, anti-apoptosis and other biological effects. In recent years, hydrogen has attracted much attention as a new type of medical gas. In addition to being an inhalable gas, it is also an effective oral, intravenous or topical drug. Studies have confirmed that hydrogen has a certain therapeutic effect on various disease models, but its biological effects and mechanism of action are still unclear. This article reviews the recent research and application of hydrogen in order to provide a reference for its clinical application.

Key words Hydrogen;Medical gas;Antioxidant;Ischemia-reperfusion injury

氢气是自然界最简单的元素,曾经一直被视为是惰性气体,2007年 Ohsawa I 等^[1]报道,吸入2%的氢气可通过选择性清除羟自由基和过氧亚硝基阴离子显著改善动物脑缺血再灌注损伤,之后氢气作为医疗气体应用于多种疾病的研究中。富氢水在缺血再灌注损伤、神经退行性疾病、代谢综合征、癌症化疗副作用、过敏反应、肿瘤形成、皮肤病、肝癌等疾病中具有一定的预防和治疗作用,富氢水干预对防辐射效能,血液透析效果具有积极作用。氢气具有抗氧化、抗炎及调节信号通路^[2,3]作用,穿透性良好,能够通过气体吸入、口服、静脉注射或局部服用进入人体发挥生物学效应。本文现对氢气的生物学作用、作为药物的可能性及应用研究进行综述,旨在总结氢气分子最新的科学研究及医疗价值。

1 氢气的生物学作用

医疗气体是为医疗需求提供解决方案的药物气体分子。Murad F 等^[4]首次证实了气体分子一氧化氮

基金项目:1.国家自然科学基金青年项目(编号:81900676) 2.陕西省自然科学基金研究项目(编号:2020JZ-56) 3.陕西省大学生创新创业训练项目(编号:S201911840007) 4.西安市科技计划项目[编号:201805095YX3SF29(1)] 5.西安市第四医院科研孵化基金项目(编号:ZD-1) 6.2018年西安市儿童医院院级项目种子项目(编号:2018E16)

作者简介:贺思缘(1999.11-),女,湖南娄底人,本科

通讯作者:徐浩(1983.5-),男,江苏涟水人,博士,副教授,主要从事缺血缺氧性器官损伤的保护研究

(NO)是真正的硝化甘油血管舒张因子,且哺乳动物中的气体分子以与植物相似的方式介导血管扩张、神经传递和免疫反应,因而使医用气体的研究得到了迅速发展。Wu D 等^[2]发现氢处理可对高氧诱导的AEC 细胞凋亡发挥有益的作用,可能与其降低 Bax 和 Bim 的水平、改善 Bcl-2 和 Cylc1nD1 的表达,以及激活 PI3K/Akt/Foxo3a 信号通路有关。有研究发现富氢水可显著提高 TBI 组大鼠 7d 生存率,并在术后 6h 发现 GPx、CAT 活性明显降低,MDA 含量升高,减少了神经功能的缺陷,这可能与氢气减轻 TBI 后的氧化应激有关^[3]。综上所述,氢气对人体无毒害且具有独特的生物学效应,使其治疗许多人类疾病成为一种可能。

2 氢气的药用形式

通过口服、静脉注射或局部服用,氢气可以作为气体或水溶液被吸收。氢气适用于许多内脏器官,并在各种疾病中可见其功效。研究显示,吸入低于爆炸水平(4%)氢气 1%~4%,占研究的主导地位并且大部分氢水都可随意服用,氯化盐水可通过腹腔、皮下注射等方式进入人体发挥作用,除此之外还可通过氢水浴或透析等其他方式给药。

2.1 吸入氢气 作为一种医疗气体,最直接给药途径是经呼吸道吸入。它可通过呼吸机管路、面罩或鼻导管等方式吸入,在肺上皮细胞或呼吸道黏膜吸收,直接进入血液循环到达机体各个部位。Ohsawa I 等^[1]报

道氢气能够有效地清除活细胞内的羟基,通过抑制ROS(活性氧)的产生发挥其独特的生物学作用,另有研究发现通过呼吸道吸入氢可改善众多疾病模型中的组织损伤,如脑^[5]、肺^[6]、心^[6]、肾^[7]、皮肤^[8]、鼻^[9]等。

2.2 口服富氢水 氢气极易溶于水,因此常以水溶液的形式服用,此方法便捷并具有独特优势。富氢水的制备可通过电解纯净水、高压下溶解氢气以及镁和水发生化学反应,同样用于各种疾病模型。研究表明^[10] 2型糖尿病患者口服富氢水显著降低胰岛素抵抗指数,增加胰岛素敏感性,降低空腹胰岛素水平,并改善T2DM患者HDL功能,为2型糖尿病治疗提供了一种新途径。Nishimaki K等^[11]发现口服富氢水可以降低氧化应激标志物,并抑制记忆损伤和神经退行性变的下降,对神经退行性疾病上起到保护作用。口服富氢水不仅可用于疾病治疗也可用于疾病预防,尤其在预防由电离辐射、放疗引发的副作用方面极其突出,通过富氢水干预可减轻电离辐射引起的胸腺细胞^[12]和血干祖细胞损伤^[13],并且降低Beagle犬血液淋巴细胞凋亡率,从而预防急性血液系统损伤^[14]。鼻咽癌患者在放疗时同时接受富氢水治疗,可明显降低放疗患者放射性黏膜炎、放射性口腔疼痛的发生^[15]。目前市面上已有富氢水和富氢杯,便于患者携带且满足治疗需求,但价格略高,相信随着科技的发展和富氢水的普及,富氢水有望成为疾病预防和治疗的有效手段。

2.3 静脉注射与局部应用 腹腔、静脉注射或局部应用富氢溶液能更可控氢气浓度,在自身免疫性脑脊髓炎模型^[16]、心肌梗死^[17]、脑缺血灌注损伤^[18]中静脉注射富氢溶液可见明显疗效。研究发现^[19]给急性辐射损伤的大鼠喷富氢水可加快皮肤愈合,氢气的保护作用可能归因与降低氧化损伤、抑制炎症反应、促进生长因子表达有关。研究显示^[20]氢滴眼液能减缓青光眼视神经退行性改变,其机制可能与抑制大鼠视网膜细胞线粒体膜电位的缺失和视网膜细胞的凋亡,降低视网膜细胞中酪氨酸硝化水平有关。富氢水亦可作为器官保存液,能更好的保存并改善移植结果,成为一种临床保存移植器官很好的方法^[21]。

3 氢气的临床应用

氢气最初是一种用于医疗的物质被公认为对胃肠疾病有效^[22],随着时间推移,研究证实氢气可用于各个领域,如缺血再灌注损伤、恶性肿瘤、移植、慢性病等,不仅可避免缺血再灌注损伤,还可缓解癌症患者的痛苦,甚至可提供器官移植新型体外治疗方法。

3.1 缺血/再灌注损伤 缺血再灌注损伤是造成组织损伤的主要因素,氢气可改善许多器官的缺血再灌注损伤。2018年Chen K等^[23]报道氢气可通过调控JAK2/STAT3信号通路,减轻cpb诱导的心肌损伤,

从而达到保护心肌细胞的目的。Feng R等^[24]发现早期有氧运动联合富氢生理盐水可降低mi诱导的CK-MB水平、c-Tnl水平、h-FABP水平和梗死面积,提示口服富氢水有可能成为一种保护心肌梗死后心肌损伤的新型预防措施。除此之外,医疗气体氢气还可保护肝^[25]、肾^[26]、肺^[27]、皮肤^[8]等器官免收各种原因导致的缺血再灌注损伤。

3.2 器官移植 器官来源短缺及移植相关损伤往往是器官移植效果不佳甚至失败的主要原因。Tamaki I等^[21]将H₂水溶液直接注射到活体肝移植,解决了再移植中运送足够量H₂的难题,并提高了移植对氢气的吸收,将成为一种新型肝脏移植抗缺血/再灌注的缺血体外治疗方法。最近Han Y等^[28]发现把氢气加入骨软骨同种异体骨移植的保存液中,可以维持软骨细胞和细胞外基质成分的活性,提高软骨的保存效果,氢气存储方案将会成为一种新型保存异体骨软骨移植的替代方案。

3.3 恶性肿瘤 目前恶性肿瘤的发病率呈逐年升高的趋势,对人体的危害极大。氢具有选择性抗氧化作用,减轻了恶性肿瘤细胞因高代谢状态而ROS增高这一现象^[29]。既往研究发现在实验组中有一只皮肤鳞状细胞癌裸鼠在氢气作用下肿瘤消退,这是首次氢生物学效应的报道,虽然其在之后实验中并未发现明显因果关系,但促进了氢气和肿瘤的发展。Harris IS等^[30]报道吸入氢气能抑制胶质瘤细胞的成球、迁移、侵袭和集落形成能力,从而有效抑制GBM肿瘤的生长,延长GBM小鼠的生存时间。另研究表明^[31],结直肠癌患者吸入氢气后可以逆转PD-1⁺CD8⁺T细胞的失衡,改善其预后。上述研究结果均提示氢气可以成为一些恶性肿瘤的治疗手段。

4 总结及展望

氢气对众多动物疾病模型和一些人类患者有一定治疗价值,其治疗疾病可能与氢气选择性抗氧化应激作用、以及调节信号通路等有关,但以上未得到确切证实与阐明,还需进行大量的科学研究。近年来,临床上因心肌缺血引发再灌注损伤的患者逐年增高,氢分子可清除由氧化应激产生的过量ROS,且制备简单、代谢产物安全无毒,因此氢气作为新型医疗气体用于治疗心肌缺血再灌注损伤有广阔的应用前景。H₂S和NO作为医疗气体的虽然都有抗氧化作用,但二者有细胞毒性且更多研究证实氢气能抑制炎症因子的释放,减少细胞凋亡甚至进线粒体发挥作用,这更让氢气在众多医疗气体中的作用更为凸显。

综上所述,氢气有多种渠道制备、多种方式给药并且其代谢最终产物还是水,这有别于其他药物,这些优点足以证明氢气作为一种新型健康的医疗气体

具有广阔的应用前景。

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]Wu D,Liang M,Dang H,et al.Hydrogen protects against hyperoxia-induced apoptosis in type II alveolar epithelial cells via activation of PI3K/Akt/Foxo3a signaling pathway[J].Biochem-Biophys Res Commun,2018,495(2):1620-1627.

[3]Yuan J,Wang D,Liu Y,et al.Hydrogen-rich water attenuates oxidative stress in rats with traumatic brain injury via Nrf2 pathway[J].J Surg Res,2018(228):238-246.

[4]Murad F.What are the molecular mechanisms for the antiproliferative effects of nitric oxide and cGMP in vascular smooth muscle[J].Circulation,1997,95(5):1101-1103.

[5]Huang JL,Liu WW,Sun XJ.Hydrogen inhalation improves mouse neurological outcomes after cerebral ischemia/reperfusion independent of anti-necroptosis[J].Medical Gas Research,2018,8(1):1.

[6]Diao M,Zhang S,Wu L,et al.Hydrogen Gas Inhalation Attenuates Seawater Instillation-Induced Acute Lung Injury via the Nrf2 Pathway in Rabbits [J].Inflammation,2016,39 (6):2029-2039.

[7]Yao W,Guo A,Han X,et al.Aerosol inhalation of a hydrogen-rich solution restored septic renal function[J].Aging(Albany NY),2019,11(24):12097-12113.

[8]Fang W,Wang G,Tang L,et al.Hydrogen gas inhalation protects against cutaneous ischaemia/reperfusion injury in a mouse model of pressure ulcer [J].J Cell Mol Med,2018,22 (9):4243-4252.

[9]Fang S,Li X,Wei X,et al.Beneficial effects of hydrogen gas inhalation on a murine model of allergic rhinitis [J].Exp Ther Med,2018,16(6):5178-5184.

[10]宋国华,氢分子调节2型糖尿病血糖代谢和胰岛素抵抗的临床应用与机制研究[D].泰山医学院,2017.

[11]Nishimaki K,Asada T,Ohsawa I,et al.Effects of Molecular Hydrogen Assessed by an Animal Model and a Randomized Clinical Study on Mild Cognitive Impairment[J].Curr Alzheimer Res,2018,15(5):482-492.

[12]张俊伶,薛晓蕾,李源,等.富氢水对电离辐射引起胸腺细胞损伤的影响[J].国际放射医学核医学杂志,2015,39(5):358-362.

[13]韩晓丹,薛晓蕾,张俊伶,等.富氢水减轻造血干祖细胞的辐射损伤[J].中华放射医学与防护杂志,2017,37(5):327-331.

[14]秦秀军,孙鸽,岳娟,等.富氢水对⁶⁰Co照射比格犬急性血液系统损伤的保护作用研究[J].辐射防护,2018,38(5):79-84.

[15]许长春,李燕飞,刘承军,等.富氢水防治放射性口腔粘膜反应110例临床观察[J].中国辐射卫生,2018,27(4):363-365.

[16]谢建平,王赵伟,吴承龙.不同剂量富氢气生理盐水对实验性自身免疫性脑脊髓炎的治疗作用观察[J].浙江医学,2016,38(8):541-544.

[17]王强,杨永健,李德,等.富氢生理盐水对心肌梗死后心肌重构的影响[J].西部医学,2016,28(3):307-311.

[18]金峰,王欢乐.氢气盐溶液对大鼠脑缺血再灌注后海马区损伤的保护作用及其机制[J].中华实验外科杂志,2015,32(11):2739-2742.

[19]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.

[20]Yokota T,Kamimura N,Igarashi T,et al.Protective effect of molecular hydrogen against oxidative stress caused by peroxynitrite derived from nitric oxide in rat retina[J].Clinical&Experimental Ophthalmology,2015,43(6):568-577.

[21]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.

[22]蒋载阳.氢气对荷斯坦奶牛瘤胃发酵、消化代谢和甲烷排放的影响[D].湖南农业大学,2017.

[23]Chen K,Sun Y,Diao Y,et al.Hydrogen-rich solution attenuates myocardial injury caused by cardiopulmonary bypass in rats via the Janus-activated kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway [J].Oncol Lett,2018,16(1):167-178.

[24]Feng R,Cai M,Wang X,et al.Early Aerobic Exercise Combined with Hydrogen-Rich Saline as Preconditioning Protects Myocardial Injury Induced by Acute Myocardial Infarction in Rats[J].Appl Biochem Biotechnol,2019,187(3):663-676.

[25]Ge YS,Zhang QZ,Li H,et al.Hydrogen-rich saline protects against hepatic injury induced by ischemia-reperfusion and laparoscopic hepatectomy in swine [J].Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2019,18(1):48-61.

[26]Xu X,He X,Liu J,et al.Protective effects of hydrogen-rich saline against renal ischemia-reperfusion injury by increased expression of heme oxygenase-1 in aged rats[J].International Journal of Clinical and Experimental Pathology,2019,12(4).

[27]Chen M,Zhang J,Chen Y,et al.Hydrogen protects lung from hypoxia/re-oxygenation injury by reducing hydroxyl radical production and inhibiting inflammatory responses [J].Sci Rep, 2018,8(1):8004.

[28]Han Y,Qu P,Zhang K,et al.Storage solution containing hydrogen improves the preservation effect of osteochondral allograft[J].Cell Tissue Bank,2019,20(2):201-208.

[29]Harris IS,Brugge JS.Cancer:The enemy of my enemy is my friend[J].Nature,2015,527(7577):170-171.

[30]Liu MY,Xie F,Zhang Y,et al.Molecular hydrogen suppresses glioblastoma growth via inducing the glioma stem-like cell differentiation[J].Stem Cell Res Ther,2019,10(1):145.

[31]Akagi J,Baba H.Hydrogen gas restores exhausted CD8 +T cells in patients with advanced colorectal cancer to improve prognosis[J].Oncol Rep,2019,41(1):301-311.

收稿日期:2020-09-02 修回日期:2020-09-26

编辑/肖婷婷