

氢分子在医疗健康领域研究进展



立项单位：深圳市绿色低碳科技促进会

指导单位：深圳市科学技术协会

2020年08月10日

摘 要

氢分子是一种无色无味，难溶于水的气体，具有一定的还原性。近年来，越来越多的研究表明，氢分子具有选择性氧化、抗炎和抗细胞凋亡等作用，是一种新型的医疗气体分子，对多种疾病模型具有良好的防治作用。本文简要介绍了氢分子的给药途径以及作用机制，举例说明了氢分子在缺血再灌注损伤、代谢疾病、神经退行性疾病等领域的研究进展，针对氢分子在 2019 年爆发的新型冠状病毒病方面做出简要分析，指出当前氢分子医疗所面临的问题和解决方法，为更好的利用这一新型以来气体分子作参考。

关键词：氢分子；氢分子水；给药途径；作用机制；医疗应用；新冠病毒

目 录

一、 体内氢分子来源	2
二、 氢分子的摄入途径	2
2.1 呼吸道吸入.....	2
2.2 饮水摄入.....	3
2.3 器官保存液.....	4
2.4 其他摄入方式.....	4
三、 氢分子药理作用机制.....	6
3.1 选择性抗氧化作用机制.....	6
3.2 抗炎作用机制.....	8
3.3 抗细胞凋亡作用机制.....	11
3.4 其他可能的作用机制.....	12
四、 氢分子在医疗领域的应用	13
4.1 氢分子在治疗缺血再灌注损伤方面的应用.....	13
4.2 氢分子在代谢疾病方面的应用.....	15
4.3 氢分子在神经退行性疾病方面的应用.....	17
4.4 氢分子在辐射保护方面的应用.....	18
4.5 氢分子在癌症治疗领域的应用.....	19
4.6 氢分子在类风湿性关节炎中的应用.....	21
4.7 氢分子在急性中毒方面的应用.....	21
4.8 氢分子在眼部疾病治疗中的应用.....	24
4.9 氢分子在抗新型冠状病毒肺炎中的应用.....	25
4.10 氢分子在美容养颜中的应用.....	26
4.11 其他领域应用.....	27
五、 展望.....	28
参考文献.....	29

氢分子在医疗健康领域研究进展

氢分子是一种无色、无嗅、无味的气体，难溶于水，是世界上质量最轻、含量最丰富的化学元素，占宇宙物质构成元素的 75%。氢分子以分子的形式存在，由两个氢原子构成。其具有可燃性和还原性，在加热或者催化剂的条件下还可以和多种物质发生反应（如活泼非金属）^[1]。

长期以来，生物学家一直认为氢分子在生理上是惰性气体，生物体内的物质不能与其发生反应。自上世纪七十年代开始，相关研究开始发现氢分子与疾病的发生和发展密切相关。

- 1975 年 Dole 等人^[2]发现高压氢分子可通过抗氧化作用抑制小鼠皮肤肿瘤的生长，但因为治疗手段在临床应用具有局限性且实验难以重复并未引起学术界重视。
- 2007 年日本学者 Ohsawa 等人^[3]发现氢分子可通过抗氧化作用，对脑缺血再灌注有良好的治疗作用。

自此，氢分子由于其易获取、无毒、不良反应少、可透过生物膜和分子质量小等优点广泛用于医疗卫生领域。

PUBMED 网站以“氢分子”为关键词进行数据检索（如图 1），2001 年氢分子研究领域文章已经超过千篇，2012 年高达 5000 多篇。

氢分子医学研究正在成为新兴研究领域，受到越来越多的关注。

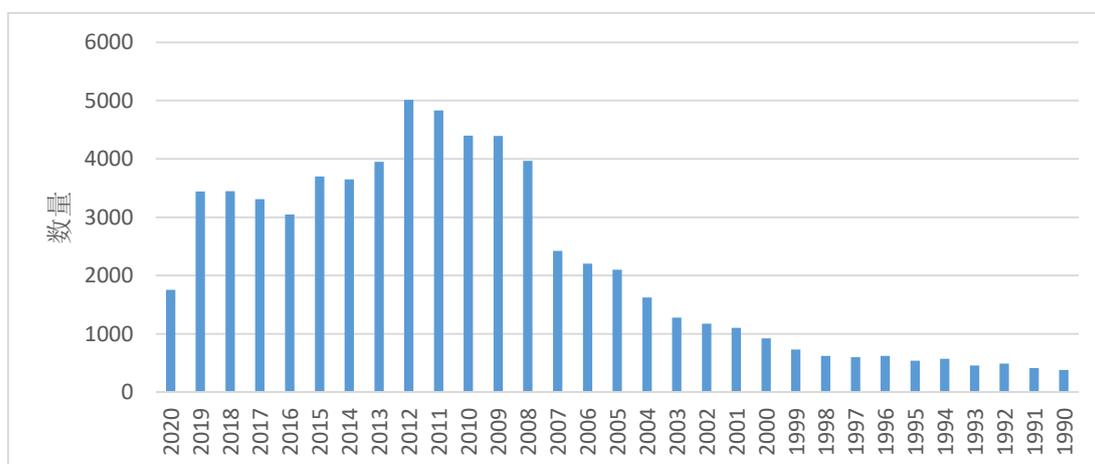


图 1 近 30 年 PUBMED 上氢分子研究领域文章数量

一、 体内氢分子来源

人体内氢分子主要有两种来源：一种是通过毛孔从体外摄取和吸收，但是这种吸收含量较少。另一种是人体内微生物酵解摄入的膳食纤维获取能量时产生。哺乳动物缺乏产生氢分子的纤维素分解代谢酶，肠道微生物是机体最主要的氢分子来源，也是内源性氢分子的最主要来源。

人体内微生物通过厌氧发酵，平均每天产生 150 毫升到 12 升的氢分子，产生的氢分子能够为肠道菌群提供所需能量。产生的氢分子通过肛门排泄或肺呼吸排出，也可以利用肠道菌群代谢转化为硫化氢和甲烷等物质排出^[4]。

Mark Pimentel 等人^[5]发现肠道细菌可以产生甲烷，这些甲烷具有减缓肠道运输和增强小肠收缩运输的作用，这说明氢分子也可以被肠道细菌转化为甲烷后被人体利用。

Mikihito Kajiya 等人^[6]发现抗生素治疗可能会改变肠道中保护宿主的共生菌群数量，最终导致氢分子浓度降低。

氢分子作为肠道微生物菌群的代谢产物和能量源，与肠道菌群的生存和形态密切相关。外源性因素比如抗生素的引入、菌群失调等，可能会影响氢分子产生和相关功能，影响肠道菌群的平衡，并进而影响机体健康状况。

二、 氢分子的摄入途径

2.1 呼吸道吸入

早在五十年以前，人们就开始把氢分子当做一种潜水呼吸气体，在潜水医疗领域有着重要应用。

Peikai Huang 等人^[7]发现吸入氢分子在卵清蛋白（OVA）诱导的小鼠哮喘模型中对肺泡巨噬细胞吞噬具有促进作用，这可能与氢分子的抗氧化作用和 Nrf2 通路的激活有关。

Masaaki Hirayama 等人^[8]发现吸入约 1.2-1.4% 的氢-空气混合物可使帕金森症病人的 8-羟基脱氧鸟苷（8-OHdG）增加，尽管在短期的试验中没有观察到氢分子的任何有益作用，但是 8-OHdG 的增加和其他报告的氢分子应激反应表明，它的有益作用部分或大部分是由激肽机制介导的。

近来, 各种各样的氢分子气体吸入器逐渐在医院和家庭中投入使用, 但由于氢分子是一种无味、易燃易爆的气体, 必须从防止可燃性和爆炸的角度检查各种氢分子的气体浓度的安全性。通常情况下, 氢分子在浓度为 10% 或 10% 以下时不会爆炸^[9], 但在无法准确检测和控制氢分子吸入器产生和设备周边氢分子真实浓度的情况下, 还是存在发生爆炸的隐患和风险。

2.2 饮水摄入

尽管氢分子不易溶于水, 有关研究机构采用“纳米气液混合技术”改善了氢分子在水中的溶解情况, 使“氢水”能够稳定保持一定的氢浓度。获得氢水的方法^[10, 11]主要有:

- ① 氢水棒: 利用镁和水反应产生氢分子;
- ② 氢水机: 当水流经过镁离子滤芯或者玛琳微电解滤芯时, 产生的微量氢分子会随着水流一起流出。
- ③ 电解水: 对水分子进行电解, 产生氢气和氧气;
- ④ 纳米气液混合: 采用特殊工艺将氢分子溶解到水中, 然后密封在容器中。

产生氢分子水的浓度以及不易还原决定了对人体健康的有效性及其治疗效果。有研究表明, 不同浓度的氢水对谷氨酸介导的乳鼠离体脑片损伤有一定的保护作用, 且以 $100\mu\text{mol/L}$ 最佳^[12]。元海燕等人^[13]通过乳鼠离体脑片谷氨酸损伤建立脑缺血-再灌注损伤模型, 观察不同浓度氢水和依达拉奉后处理对乳鼠离体脑片缺血-再灌注损伤的保护作用。结果显示, 氢水的保护作用可能与其浓度有关, $64\mu\text{mol/L}$ 氢水和 $200\mu\text{mol/L}$ 依达拉奉联合处理对谷氨酸损伤的离体脑片保护作用最好。

大量研究表明, 饮用氢水不仅可以治疗器官移植后产生的炎症反应, 对氧化应激性疾病有着良好的治疗作用, 还可以缓解心、脑、肝、肾、肺和小肠等缺血/再灌注损伤^[14-16]。

Alessandro DA PONTE 等人^[17]发现摄入氢水可以延迟由于长时间间歇循环运动引起的疲劳发作, 且相比于碳酸氢盐, 氢水更有利于提高缓冲能力, 减少代谢酸中毒, 延缓疲劳, 提高高强度无氧运动的表现。

Toshiki Yoneda 等人^[18]发现饮用氢水对高脂饮食大鼠牙龈氧化应激和牙槽骨

吸收有抑制作用。

Karen Jackson 等人^[19]探究氢水高脂饮食非酒精性脂肪肝模型小鼠的影响，结果显示氢水对非酒精性脂肪肝的形成具有一定的抑制作用。

2.3 器官保存液

在移植器官供体的过程中，因为长时间的低温保存会导致器官严重的冷缺血损伤，增加了器官移植后恢复时间延长的发生率。通常，器官的冷保存需要特殊的器官保存液，保存液中含有多种成分可以减轻缺血再灌注损伤。

氢器官保存液具有制备方便、使用安全且可改善移植器官低温保存条件的优点被人们逐渐认识和关注^[20, 21]。

移植肝脏器官“冷保存-再灌注损伤”是肝移植后出现原发性移植肝失功和移植肝功能恢复延迟的常见问题，损伤的主要机制为氧化还原失衡以及失衡导致后续出现的炎症反应。

有研究表明，氢溶液在大鼠成年和老年的供肝冷保存和缺血再灌注方面存在有效的缓解作用^[22]。

Takuya Yamada 等人^[23]发现在保存液中补充氢分子可以提高软骨移植物的存活率。研究表明在补充氢分子的培养基中保存异体软骨组织是一种很有前途的方法，在临床中可以有效用于修复较大面积的软骨损失。

2.4 其他摄入方式

除上述三种方式外，还可以通过腹腔注射氢分子、注射 0.9%的氢盐水、作为滴眼剂使用和含氢透析液透析等方式进行给药^[24]，如图 2 所示。

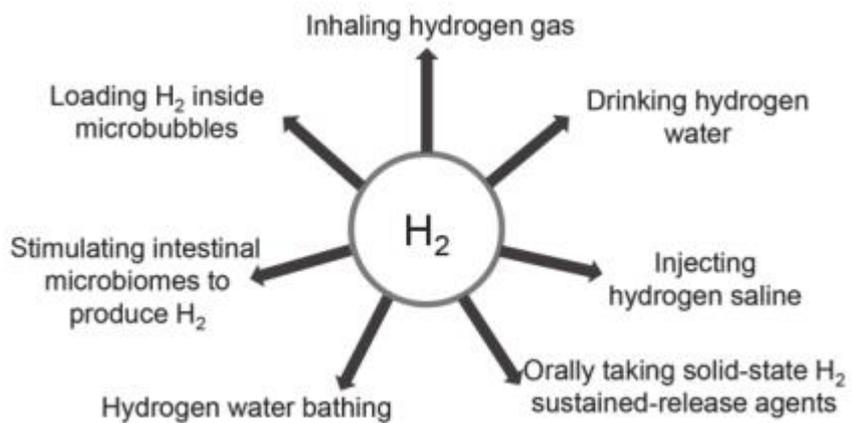


图 2 发挥氢生物学效应的氢分子供体种类^[25]

三、 氢分子药理作用机制

3.1 选择性抗氧化作用机制

氧化应激指机体在外界刺激下产生过量自由基/抗氧化能力下降而引起的氧化还原系统失衡的状况。线粒体呼吸链是氧化应激的主要来源，氧化应激通常分为急性和持久性两种。急性氧化应激可由多种因素引起，包括炎症、剧烈运动、心肌梗死和器官移植等。而持久性氧化应激是导致许多常见疾病、癌症和衰老的原因之一^[26]。

氧化应激产生的羟基自由基 ($\cdot\text{OH}$) 和过氧亚硝酸盐阴离子 (ONOO^-) 具有较强的毒性，浓度过高可引起严重的细胞损伤。而超氧 (O_2^-)、过氧化氢 (H_2O_2) 等自由基由于浓度过高或转化为细胞毒性的活性氧 (ROS) 时也可以产生很强的毒性^[27, 28]。

氢分子是一种近年来发现的新型抗氧化剂，可有效缓冲抑制氧化应激，改善线粒体疾病。氢分子由于其容易穿透生物膜的特点可以扩散到达胞质、线粒体和细胞核等部位，具有选择性清除羟自由基和氧自由基等有害物质的能力且不干扰代谢性氧化^[29]。与传统的抗氧化剂相比，氢分子的不良反应较小。

Yu Gao 等人^[30]将大鼠随机分为样本组、缺血/再灌注组 (I/R) 和氢生理盐水组，来研究氢生理盐水在介导心脏骤停引起的 I/R 损伤后内质网应激的病理生理反应。在实验条件和过程保持一致的情况下，用酶标法测量大鼠海马体组织的 ROS 产物，结果显示在氧化应激反应过程中，相比较于缺血/再灌注组，氢生理盐水组可显著降低 ROS 的产物，这说明氢水对氧化应激反应具有抑制作用。而氧化应激反应是高血压、高血脂和动脉粥样硬化等心血管疾病^[31]发生和发展的一个重要机制，我们可以由此延伸，通过进一步的实验和研究，考虑将氢水作为预防心血管疾病的新治疗方法。

运动性氧化应激通常与运动疲劳和运动损伤有关。耿雪等人^[32]发现氢分子通过选择性抗氧化的作用机制，可有效的防治运动性氧化应激，有望成为改善这一疾病的理想抗氧化剂。

刘芳婷等人^[33]对过氧化氢体外诱导氧化损伤的大鼠脊髓神经元进行分析，发现氢分子对其具有保护作用。实验结果表明，加入 H_2O_2 和 FeCl_2 之后，ROS 总

量（如图 3）和 HO•含量（如图 4）在 NM 组（普通培养基）和 HM 组（氢培养基）无显著统计学意义，Feton 反应使 NM 培养的神经元内两者的总量明显增加（ $P<0.01$ ），而 HM 可降低氧化损伤后神经元内 ROS 以及 HO•的含量（ $P<0.01$ ）。由 TUNEL 检测结果（如图 5）可知，HM 可降低氧化损伤后神经元凋亡细胞的百分比（ $P<0.01$ ）。由凋亡相关蛋白 caspase-3 的表达结果（如图 6）可知，HM 组降低了氧化损伤后神经元 caspase-3 的表达（ $P<0.01$ ）。如图 7 所示，GSK-3 β 磷酸化状态 p-GSK-3 β 的比例在氧化损伤后降低（ $P<0.01$ ），HM 使 p-GSK-3 β 比例升高（ $P<0.01$ ）。上述研究结果表明，氢培养液可降低 H₂O₂ 氧化损伤后神经元胞内活性氧（ROS），显著减少羟基自由基的生成，并降低神经元凋亡的数量，抑制凋亡信号通路的激活以及促进 GSK-3 β 的磷酸化以利于神经元生长。

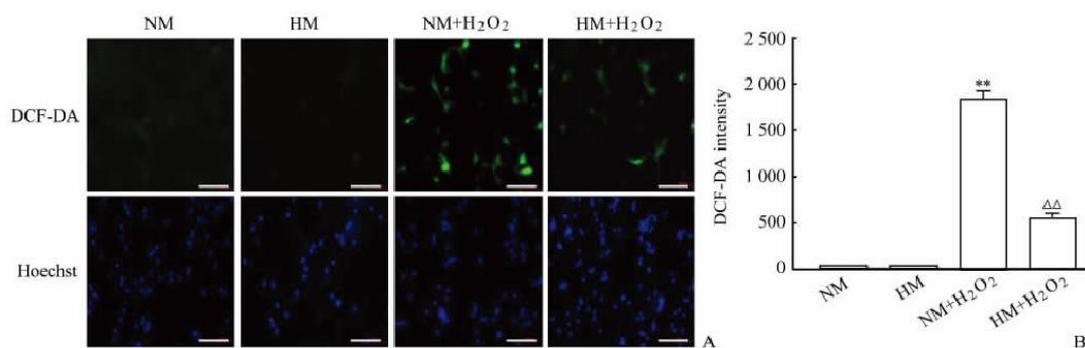


图 3 HM 对氧化损伤后神经元胞内 ROS 含量的影响^[33]

(NM: 普通培养基; HM: 氢培养基; DCF-DA: 2', 7'-二氯荧光素二酯酸盐)

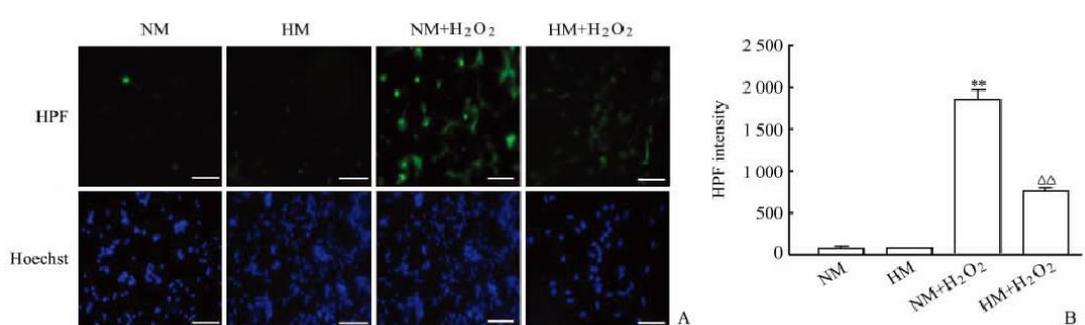


图 4 HM 对氧化损伤后神经元胞内 HO• 的影响^[33]

(NM: 普通培养基; HM: 氢培养基; HPF: 羟苯基荧光素)

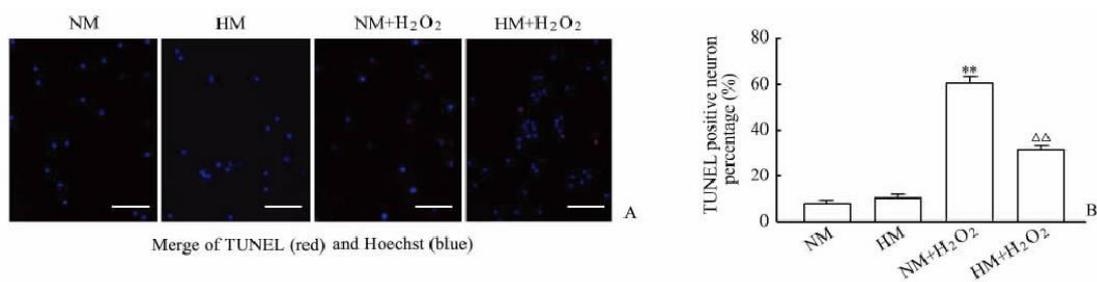


图 5 HM 对氧化损伤后 TUNEL 阳性神经元数量的影响^[33]

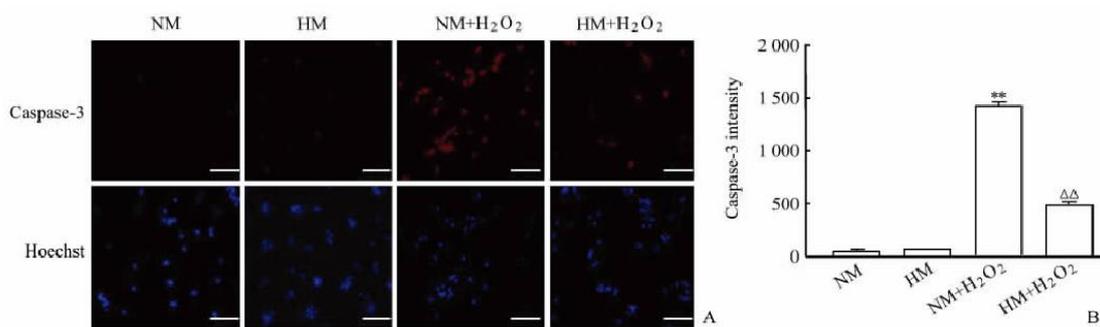


图 6 HM 对氧化损伤后神经元 caspase-3 表达水平的影响^[33]

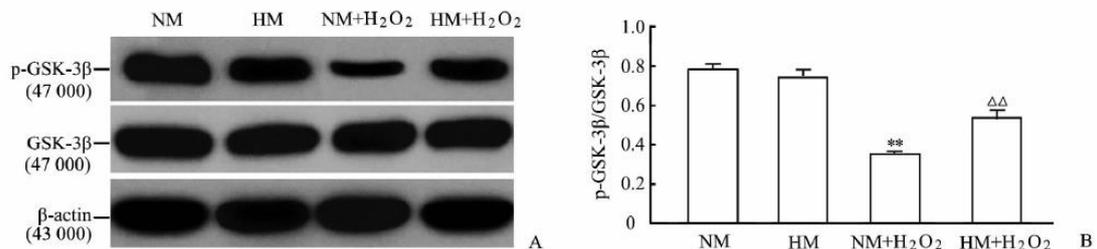


图 7 HM 对氧化损伤后神经元 GSK-3 β 和 p-GSK-3 β 表达水平的影响^[33]

3.2 抗炎作用机制

炎症反应是机体中常见的病理过程，其实质是机体与抗炎因子之间进行平衡的反映。氢分子的抗炎作用表现为抑制促炎因子的表达，诱导炎症细胞因子如 IL-6 和一些磷酸化信号分子，下调细胞间粘附分子、IL-12 等，从而起到抗炎抗过敏的作用。

Guangchao Zhang 等人^[34]推测氢分子可以减轻肺微管内皮细胞肺移植模型冷缺血期的炎症损伤，其作用机制可能是通过抑制 p38 MAPK 和 NF- κ B 通路。

Jesmin Ara 等人^[35]发现通过代谢协调和免疫氧化还原平衡，氢水对慢性强迫游泳小鼠具有抗氧化、抗炎作用。

另有文献报道肠道细菌产生的氢分子对刀豆蛋白 A (ConA) 型肝炎具有保护作用，其中产生氢分子的大肠杆菌重构肠道菌群不会下调 ConA 诱导的肝脏炎症。此外，ConA 刺激的脾淋巴细胞体外产生的 TNF- α 和 IFN- γ 均被氢分子的引入显著抑制^[6]。

Jon S. Cardinal 等人^[36]对口服氢水预防大鼠慢性移植物肾病进行研究，相比于常规水 (RW) 组，从氢水 (HW) 处理的受体获得的同种异体移植物中，CD3 和 CD68 的免疫组织化学分别显示较少的移植物浸润 T 细胞和巨噬细胞 (图 8a 和 8b)。通过计数阳性染色细胞数，可以证明结果具有统计学意义 (图 8c)。定量逆转录 PCR 显示，移植后 60 天从氢组 (HW) 处理的受体获得的肾脏同种异体移植物中，白细胞介素-6 (IL-6)，肿瘤坏死因子- α (TNF α)，细胞内粘附分子-1 (ICAM-1) 和干扰素- γ (IFN γ) mRNA 的水平明显低于从常规水 (RW) 获得的受体 (图 9)。上述结果表明，在肾脏同种异体移植的环境中，HW 给药可以减轻炎症标志物的局部产生。

Western blot 分析表明促分裂原激活蛋白 (MAP) 激酶 (JNK, p38, ERK1/2(胞外信号调节激酶 1/2)) 和上游激酶级联反应 (MEK-1) (图 10)。与从常规水 (RW) 处理的受体获得的同种异体移植物相比，从氢水 (HW) 处理的受体获得的活性较低。这说明氢水处理的大鼠的同种异体移植显示了较少的炎症细胞浸润、减少炎症因子的产生和抑制炎症信号通路的激活)。

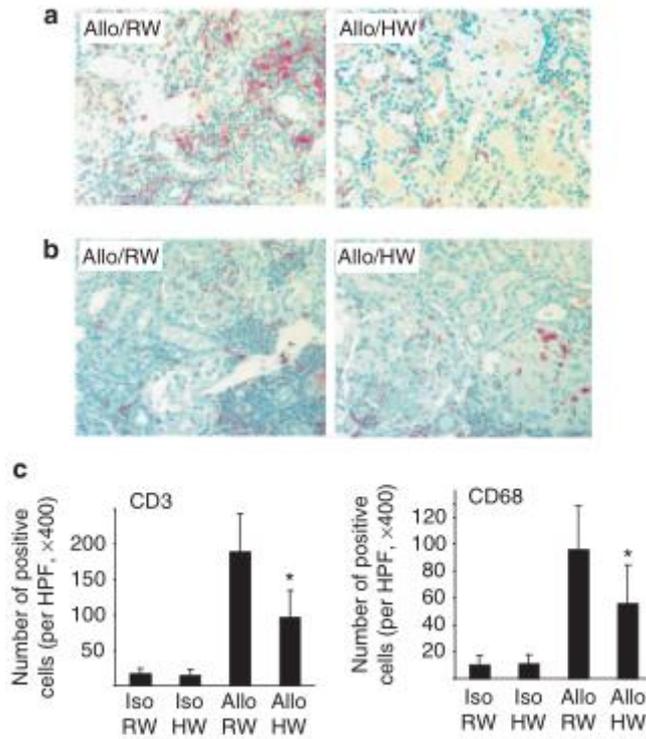


图 8 氢水(HW)可减少肾移植术后炎症细胞浸润^[36]

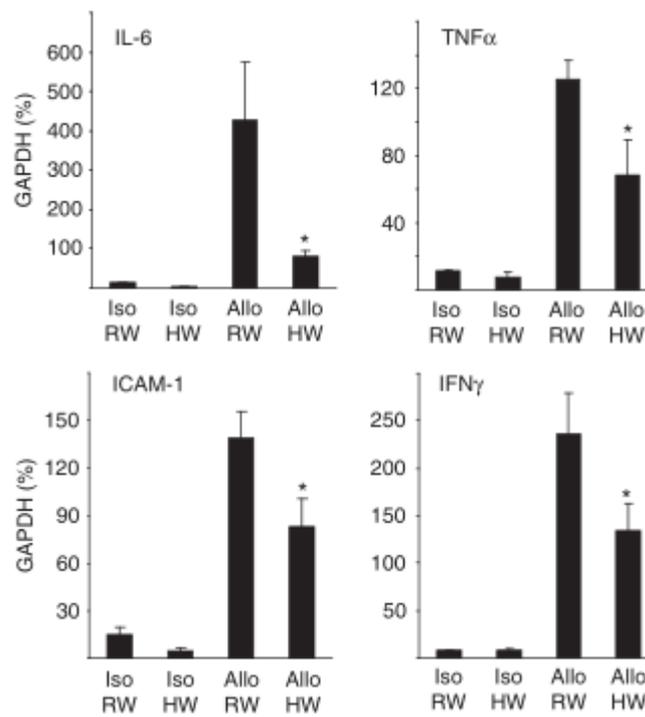


图 9 氢水(HW)可降低肾移植术后炎症细胞因子的体内生成^[36]

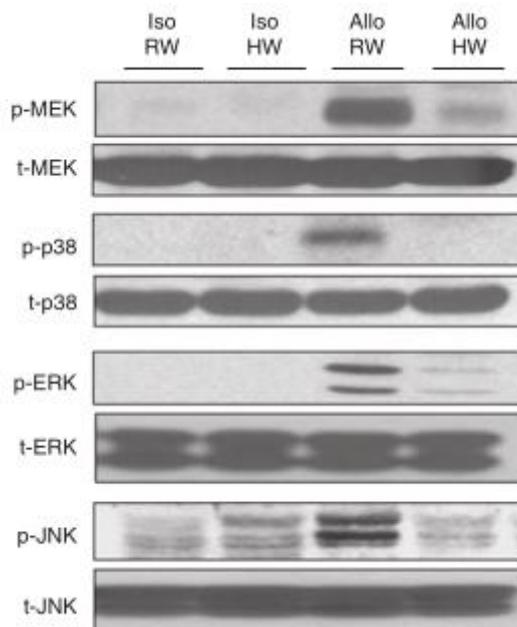


图 10 氢水(HW)可降低肾移植术后体内炎症信号的级联激活^[36]

(Allo: 同种异体移植接受者; Iso: 同基因移植接受者; p: 磷酸化; t: 总数)

3.3 抗细胞凋亡作用机制

凋亡是细胞进行程序性死亡的过程，主要有两种途径，一种是通过外源性刺激细胞膜表面死亡受体从而导致的细胞凋亡，还有一种是线粒体信号通路引起的内源性刺激使得细胞发生凋亡。

Dan Wu 等人^[37]发现氢分子通过激活 PI3K/Akt/Foxo3a 信号通路对 II 型肺泡上皮细胞高氧诱导的凋亡具有保护作用。

Xiao-Ye Mo 等人^[38]发现氢分子能够维持线粒体的功能，抑制细胞色素 C 的释放和 caspase 9 的激活，改善了 OGD/ rp 诱导的 PC-12 细胞凋亡，为缺血治疗提供了新的选择。

Yun-Qi Liu 等人^[39]认为氢盐水可能是一种新型的抗细胞凋亡药物。缺血/再灌注氢盐水 (I/R-H) 组大鼠皮肤组织 pASK-1 和 pJNK 水平低于缺血/再灌注生理盐水组 (I/R-P) 组，而 Bcl-2 则相反，两组的 Bax 水平几乎相同 (图 11A)。与 IR-P 组相比，I/R-H 组中 Bax 和 Caspase-3 mRNA 表达下调，Bcl-2 mRNA 表达上调 (图 11D)。与 I/R-P 组相比，I/R-H 组 mRNA 和蛋白中 Bax/Bcl-2 比值明显降低 (图 11E)。由以上免疫检测结果可知，氢盐水的抗凋亡作用与 ASK-1 和

JNK 激活水平降低以及 Bcl-2/Bax 比值升高有关，这些结果可能有助于阐明氢分子抗凋亡作用的机制。

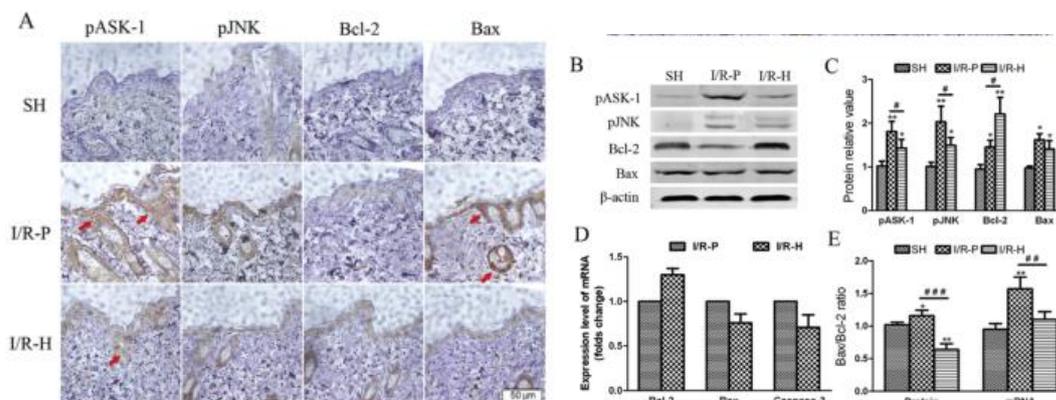


图 11 皮肤再灌注 24 小时后凋亡因素分析^[39]

(A: 给予各组皮肤组织 pASK-1、pJNK、Bcl-2、Bax 的代表性免疫组化显微照片。棕色染色为阳性表达区，颜色深浅与蛋白表达量成正比；B: western blot 检测 pASK-1、pJNK、Bcl-2、Bax 的代表性图像；C: pASK-1、pJNK、Bcl-2、Bax 蛋白密度分析与免疫组化结果一致；D: 分析皮瓣标本中 Bcl-2、Bax 和 caspase-3 mRNA 表达水平；E: 计算 mRNA 和蛋白中 Bax/Bcl-2 的比值)

3.4 其他可能的作用机制

有文献报道氢分子还可以通过调节基因表达和信号转导、保护线粒体和内质网、平衡免疫细胞亚型等作用对多数疾病有着治疗效果（图 12），但是其中的作用机制尚未清楚，需要用更多的实验去探究和验证。

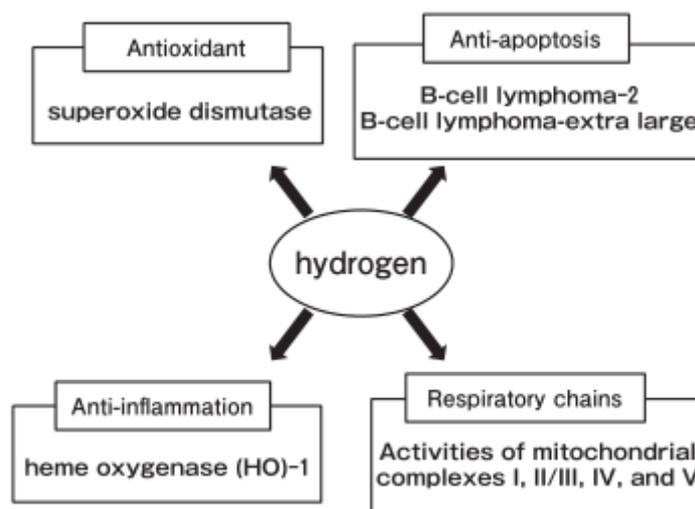


图 12 氢分子主要作用机制^[40]

四、 氢分子在医疗领域的应用

4.1 氢分子在治疗缺血再灌注损伤方面的应用

缺血再灌注损伤是组织或者器官经历一段时间缺血后,由于重新供给血液和氧气导致的继发性损伤。一般氢分子治疗缺血再灌注损伤的作用机制主要包括选择性抗氧化防止氧化应激、炎症反应、凋亡作用和线粒体功能障碍等方面^[41,42]。

随着氢分子选择性抗氧化作用的发现,氢分子对皮瓣缺血再灌注损伤中的炎症反应的抑制作用被迅速发现。有研究表明,氢生理盐水可能是一种治疗皮瓣缺血再灌注损伤的新型抗凋亡物质^[43]。另外,氢生理盐水对大鼠急性下肢缺血再灌注损伤也存在保护作用^[44]。Jiahang Zhang 等人^[45]观察了吸入氢分子对心脏死亡供者热缺血期肺移植物的影响,结果显示,与对照组相比暴露于 3% 氢分子能显著改善肺移植物的静态顺应性和氧合,显著降低湿干比、炎症反应和脂质过氧化。

Keiichi Uto 等人^[46]发现与对照组相比,氢溶液保存的移植肝组织内的氢浓度显著降低,血清肝酶水平显著降低,肝损伤组织学评分明显下降(见图 13)。而且氢溶液组氧化损伤(见图 14)和肝细胞凋亡也低于对照组,促炎细胞因子表达趋于降低(见图 15),血红素加氧酶 HO-1 蛋白水平显著升高。这些结果说明,氢溶液对大鼠肝移植冷缺血-再灌注损伤有明显的抑制作用。

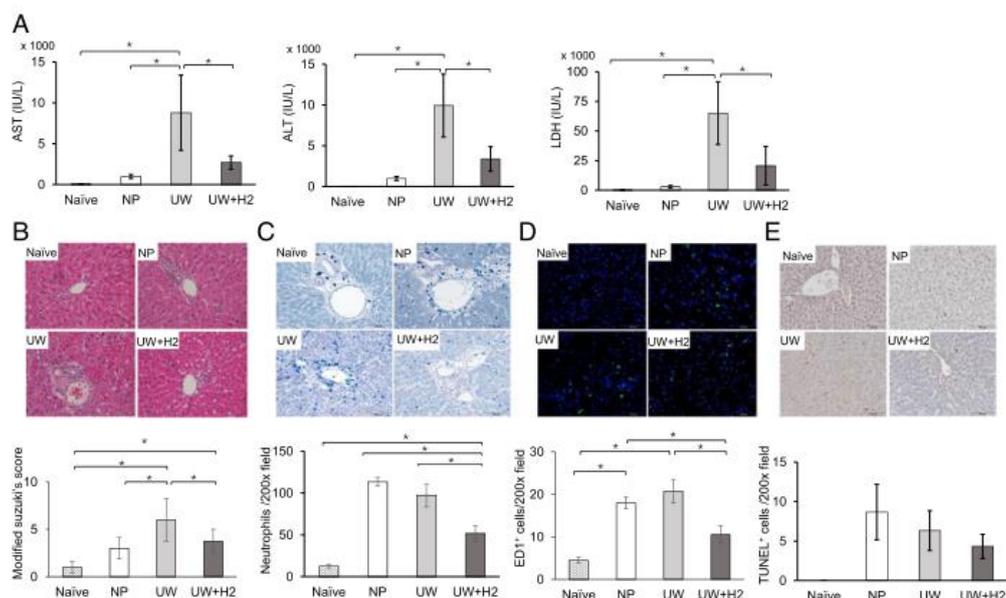


图 13 再灌注 6 小时血清 AST、ALT、LDH 水平及肝损伤组织学检查^[46]

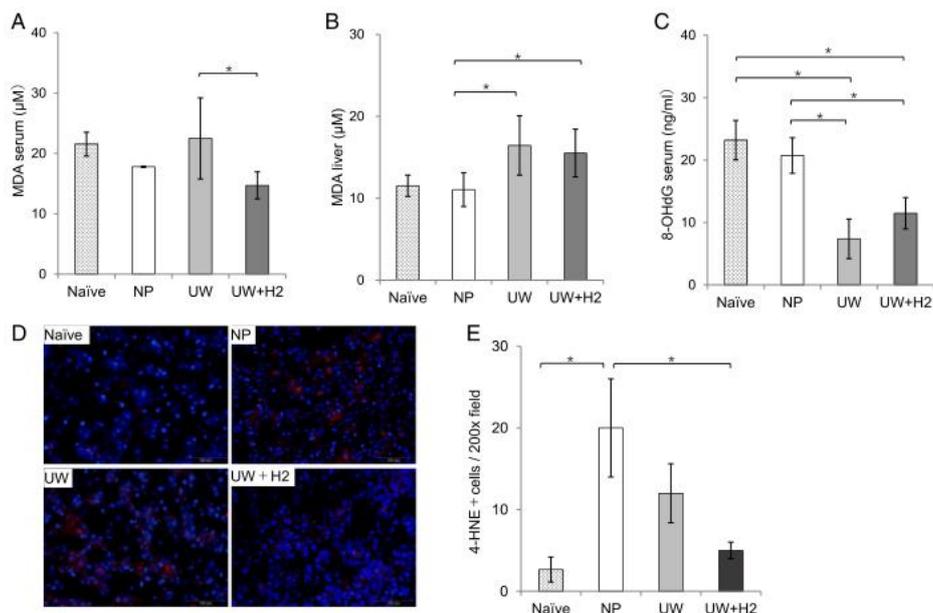


图 14 氢溶液对肝组织氧化损伤的影响^[46]

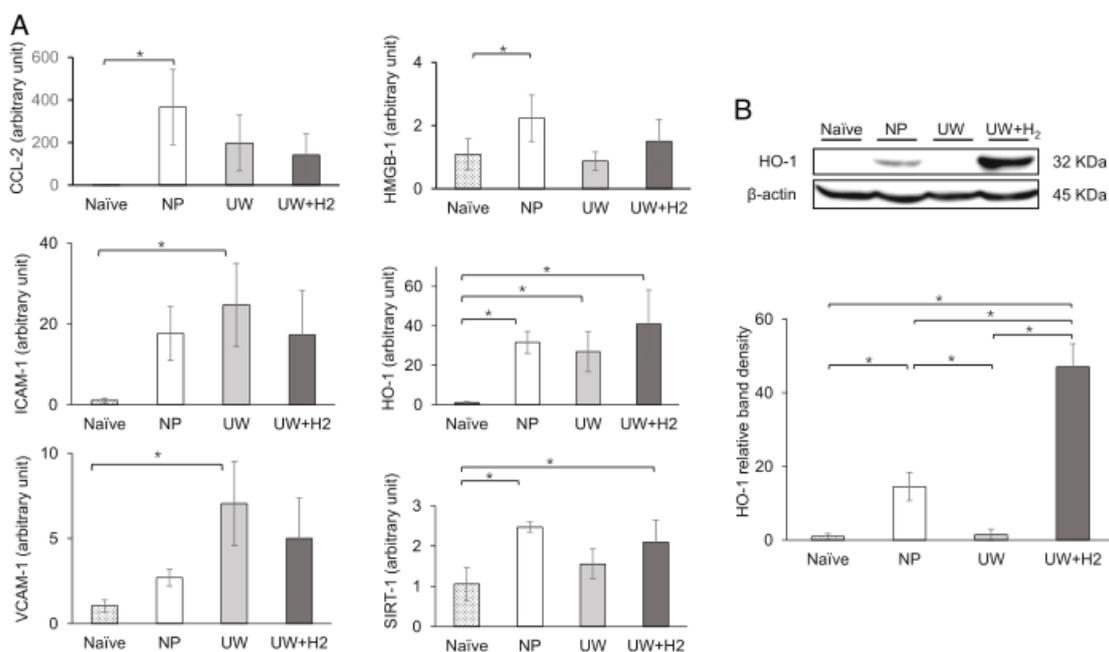


图 15 再灌注后 6 小时肝组织促炎细胞因子和趋化因子的实时定量 PCR 检测结果^[46]

Jae-Won Lee 等人^[47]发现与对照组相比，缺血组生殖细胞凋亡和脂质过氧化明显增加，形态异常，精子形成受损。而氢分子治疗组显示睾丸损伤明显得到改善，这说明吸入 2% 的氢分子可能是一种很有前途的治疗睾丸缺血再灌注损伤的方法。

4.2 氢分子在代谢疾病方面的应用

氧化应激和炎症反应参与多种代谢性疾病的病理过程,如高血糖、高脂血症、高血压、高尿酸血症、代谢综合征^[48]等。氢分子作为选择性抗氧化剂,不仅能减轻氧化应激反应,还可以通过抗炎、抗凋亡、调节信号通路和脂代谢等作用对代谢相关疾病进行治疗,有作为临床治疗代谢性疾病的潜能^[49]。

糖尿病视网膜病变易导致失明,是糖尿病中常见的并发症。刘国丹等人^[50]发现分子氢对糖尿病视网膜小胶质细胞具有保护作用,其主要作用机制是氢作为一种信号分子对 Myd88 介导的 TLR4 炎症信号通路的调节及通路中部分 mi RNA 具有调节作用,从而表现出抗炎活性。Sizuo Kajiyama 等人^[51]选取 30 例通过饮食和运动疗法控制的 2 型糖尿病患者和 6 例糖耐量低下患者,患者服用 8 周 900 毫升/天的氢水或纯水(安慰剂),并有 12 周的冲洗期。在开始和第 8 周时,对其进行口服葡萄糖耐量测试,结果显示,摄入氢水可显著降低低密度脂蛋白(LDL)和 8-异前列腺素等,其更与血清氧化低密度脂蛋白和游离脂肪酸浓度降低,血浆脂联素和细胞外超氧化物歧化酶水平升高有关。在 6 例糖耐量低下患者中,有 4 例摄入氢水使口服葡萄糖耐量测试正常化。这些结果表明,补充氢水可能对预防 2 型糖尿病和胰岛素抵抗具有有益作用。

高脂血症是指血脂水平过高,随着我国居民生活水平的提高,人们的饮食结构也发生了巨大的改变,血液中的胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白水平一旦超出正常范围,很容易引起一些危害人类健康的疾病,如动脉粥样硬化、冠心病和胰腺炎等。骆莹莹等人^[52]发现氢水可以对高脂饮食小鼠血脂水平进行调节,对肝脏氧化应激及炎症反应产生抑制作用,减少肝脏脂肪沉积,从而达到对高脂饮食 C57BL/6 小鼠肝脏的保护作用。另外,分子氢在治疗肥胖相关疾病等方面有很好的疗效^[53]。有研究表明,在非便秘型肠易激综合征(IBS)中,肥胖与产生氢的小肠细菌过度生长呈负相关,虽然研究存在一些局限性,但大规模 485 例受试者的实验结果显示,产生氢气的菌群在 IBS 患者的肥胖中发挥了作用^[54]。Naomi Kamimura 等人^[49]对缺乏瘦素受体的 db/db 肥胖模型小鼠进行研究,结果显示氢水可以降低小鼠氧化应激,减轻脂肪肝。在没有增加饮食和水的情况下,长期饮用氢水可以控制小鼠的脂肪和体重。

高血压是指动脉内血液压力过高,如果血压持续性升高或者突然升高,很有

可能导致脑中风、心肌梗死和肾衰竭等疾病，高血压是一种可控可防的疾病，但是对于青少年的防控和治疗需要被更加重视^[55]。有研究表明，氢分子可对高血压有治疗作用。Hiroki Matsuoka 等人^[56]利用超声心动图研究氢气对盐敏感性大鼠高血压和左室肥厚的影响，结果显示，大鼠 12 周龄时，8% NaCl 组室内隔壁厚度（IVST）、左室后壁厚度（LVPWT）和左室重量（LV mass）明显高于 0.3% NaCl 组，而 8% NaCl + 2% H₂ 的这些数值显著低于 8% NaCl 组，且两组患者收缩压无显著差异。由结果可知，氢气可能有助于预防高血压盐敏感性大鼠左心室肥厚，但氢气对高血压及相关左室功能的影响机制还需进一步研究。Yong-Sheng Yu 等人^[57]发现氢生理盐水可通过减轻氧化应激、抑制炎症反应和保留线粒体功能等方式减轻自发性高血压大鼠左心室肥厚，其作用机制可能与左心室紧张素 II 的局部抑制有关。Bin He 等人^[58]探讨了氢水作为抗氧化剂对野百合碱（MCT）诱导的肺动脉高压的保护作用，结果显示 MCT 组肺动脉平均压、右心室重量和右心室肥厚指数均明显高于假手术组，其肺部炎症反应和细胞间粘附因子等也明显升高，这些指标在饮用氢水组和注射氢组有明显的降低，虽然两者在抑制肺动脉高压和减轻右室肥大有着相似的作用，但是饮用氢水更适合于临床治疗。

高尿酸血症是指尿酸水平超出正常范围而发生的超尿酸现象导致的疾病。由于尿酸水平升高，人们患上痛风的风险大大增加。近年来，越来越多的研究表明，高尿酸血症不仅会导致痛风，还会诱发心脑血管疾病^[59]。郑延松等人^[60]探究氢气对于高尿酸血症的影响，将男性患者分为试验组（服用溶解氢气的水）和对照组（服用不加氢气的安慰剂水）生活方式干预三个月，结果显示两组均未出现因不良反应退出研究的患者，对照组的脱失率显著高于试验组，且试验组的自我感觉有效率明显高于对照组。在亚健康评分这一项中，两组在调理前并没有显著差异，但是调理之后试验组评分明显较低。在试验组中，患者的舒张压、总胆固醇和尿酸水平出现很明显的下降，其中尿酸水平在调理前后下降显著（ 66.69 ± 111.38 ） $\mu\text{mol/L}$ （ $t=3.3870$ ， $P=0.00$ ），对照组无显著变化。

Guohua Song 等人^[61]认为补充氢水可以降低血清低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 的水平，改善脂质异常损伤的高密度脂蛋白的功能，对预防潜在的代谢综合征存在有益作用。另外，在动物模型或临床试验中发现，氢分子还可以改善心脏代谢疾病（表 1）

表 1 氢分子在心脏模型中的作用^[62]

病理刺激	H ₂ 改善心脏疾病的作用机制
缺血/再灌注	RNS (例如过氧化镍) ↓ 抗氧化应激 抗凋亡 抗炎症反应
间歇性缺氧	氧化应激 ↓ 血脂异常 ↓ 胚胎基因 BNP、cc-MHC、c-fos、c-jun 的表达 ↓
心脏移植	氧化应激 ↓ 免疫和炎症反应 ↓ 粒体功能 ↑ 能量代谢 ↑
异丙肾上腺素	抗炎反应 NADPH 氧化酶表达 ↓ 线粒体损伤 ↓ ROS ↓ ERK1/2, p38, JNK 信号 ↓ 自噬抑制

4.3 氢分子在神经退行性疾病方面的应用

神经退行性疾病是由于大脑和脊髓的神经元丧失引起的一类疾病，包括阿尔兹海默症、帕金森症和多发性硬化症等。大多数神经退行性疾病与线粒体 ROS 的过量产生和线粒体氧化还原稳态的改变有关（图 16），突变、毒素和慢性缺血条件可能影响线粒体氧化还原平衡并导致病理发展。

在非有丝分裂细胞如神经元中，由线粒体 ROS 过多产生或抗氧化防御功能受损引起的氧化应激导致线粒体功能障碍，而且大脑比其他器官更容易受到氧化应激的影响^[63-65]。氢分子作为一种公认的还原性气体，在许多神经退行性疾病模型中展现出很好的抗氧化作用。

Xin Tan 等人^[66]发现氢分子主要通过抗炎、抗氧化应激、抗凋亡以及调节自噬和激素信号通路等途径改善阿尔兹海默症。氢分子可以改善神经元损伤，维持神经元的数量，延长其寿命，最终抑制阿尔兹海默症的病情发展。

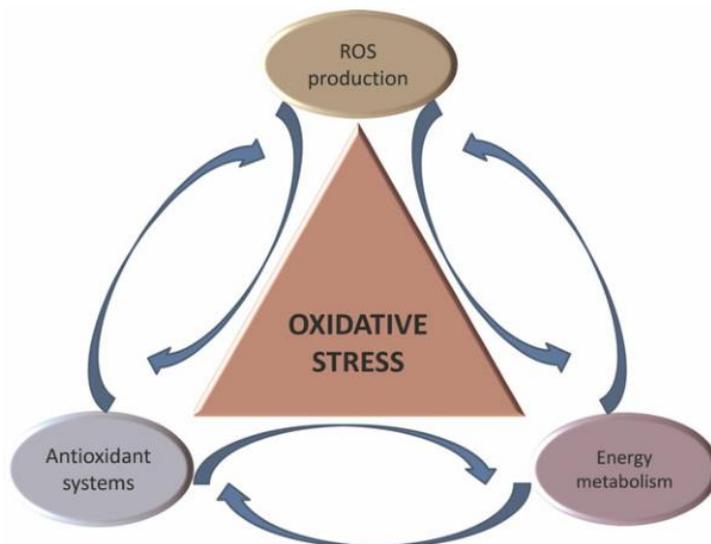


图 16 ROS 产生、能量代谢和抗氧化稳态之间的平衡和相互关系^[67]

4.4 氢分子在辐射保护方面的应用

随着核技术的开发和利用，辐射暴露出了副作用。电离辐射可引起机体水分子进行电离和被激发，使其产生大量羟自由基，这些羟自由基具有细胞毒性，会造成组织器官损伤^[68]。理想的辐射保护剂一直是辐射损伤领域开发的重点，但目前开发的保护剂在功效等方面存在很多不足，但是随着对氢分子医疗作用的开发，人们逐渐发现其具有防止辐射损伤的疗效。

Jiaming Guo 等人^[69]发现氢分子抑制了长期低剂量辐射引起的体重异常增加，改善小鼠焦虑和抑郁的表现，有益于辐射引起的造血组织和细胞的损伤修复，改善了低密度脂蛋白诱导的外周血白细胞和淋巴细胞计数的损伤、低密度脂蛋白诱导的精子形态损伤等。实验表明，氢分子对由于低剂量长期辐射对小鼠行为表现、造血系统、生殖系统和脾脏淋巴细胞的保护作用。

Branislav Kura 等人^[70]的实验结果显示，辐射照射后大鼠的心肌丙二醛和肿瘤坏死因子水平升高，而氢气处理可以将这些值降低到未辐射水平。miRNA-1 参与心肌肥厚，在大鼠心肌照射后显著降低；15b 被认为具有抗纤维化、抗肥厚和抗氧化作用，辐照下调了 miRNA-15b；miRNA-21 在辐照大鼠心脏中的表达显著增加，氢溶液可显著恢复这些数值。这说明，分子氢对辐射诱导心脏损伤的保护作用可能通过调控 miRNA-1、-15b 和-21 来介导。

Mhamad Abou-Hamda 等人^[71]发现氢分子能够保护由 OH 介导的 DNA 链断裂的形成，这种断裂主要是由 2-脱氧核糖的 C3、C4 和 C5 原子上的氢原子提取引起的。与正常大气条件相比，氢分子显著降低了 γ 射线诱导的 DNA 碱基改变的产量（如图 17），衰减辐射引起的核酸碱基变化对 DNA 的损害，对 DNA 碱基损伤具有显著的保护作用。

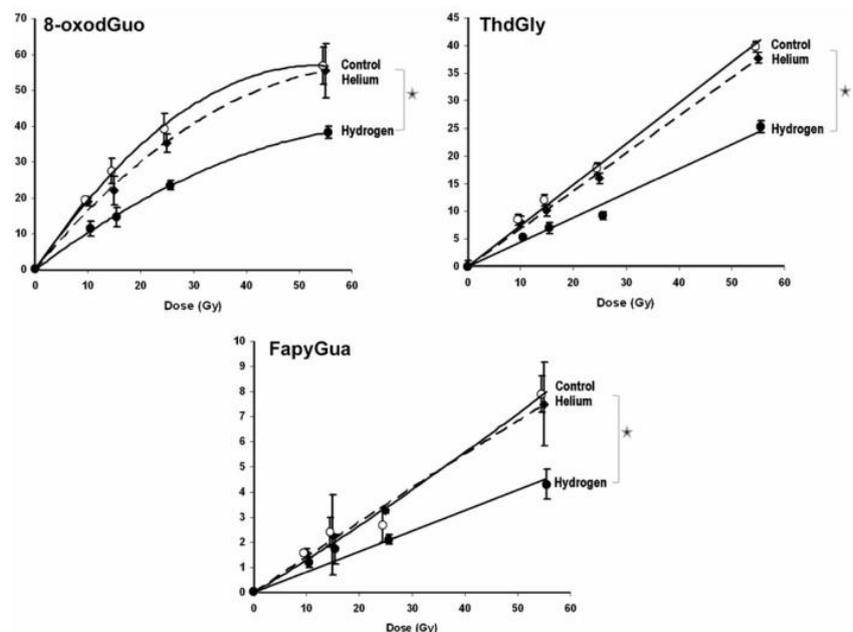


图 17 8-oxodGuo 组、ThdGly 组和 FapyGua 组的剂量-响应曲线^[71]

4.5 氢分子在癌症治疗领域的应用

癌症发病机制较为复杂，预防和治疗难度都很大，有研究表明，一些恶性肿瘤的发生与慢性炎症和氧化应激存在密切联系。氢分子对多种肿瘤都具有良好的预防和抑制作用，并且能在肿瘤治疗中增强疗效，较少副作用^[72]。

商蕾等人^[73]发现氢分子可以抑制细胞波形蛋白的表达，降低 HeLa 细胞的增殖速率，抑制细胞侵袭和迁徙的能力，为氢分子对宫颈癌的防治提供了一定的实验基础。

Dongchang Wang 等人^[74]发现氢分子可以抑制 A549 和 H1975 细胞的生长（图 18）、迁移和侵袭（图 19），下调 A549 和 H1975 细胞中 NIBPL、SMC3、SMC5 和 SMC6 的表达水平，调控 SMC3 在有丝分裂期的表达，通过下调染色体浓缩调节因子 SMC3 而抑制肺癌进展，为肺癌的治疗提供了新的方法。另外，有

研究表明, 饮用氢水也能降低氧化应激、死亡率和顺铂引起的小鼠体重减轻, 改善肾脏的变态, 同时减少了细胞凋亡, 这说明氢水可以在不影响小鼠抗肿瘤活性的前提下减轻肿瘤药物顺铂引起的肾毒性^[75]。

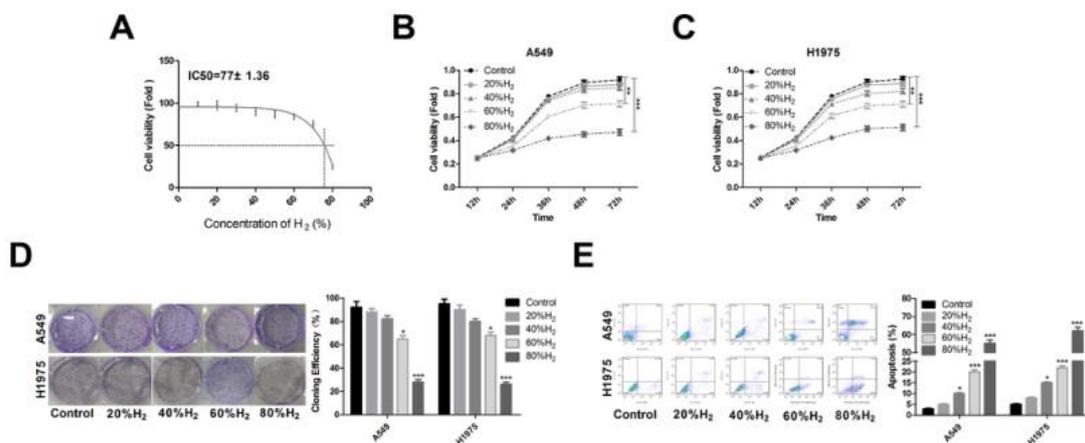


图 18 氢分子对 A549 和 H1975 细胞生长和凋亡的作用^[74]

(A: CCK-8 分析正常肺细胞 BEAS-2B 的细胞活力; B-C: 分别用 20% H₂, 40% H₂, 60% H₂ 和 80% H₂, 12 h, 24 h, 36 h, 48 h 和 72 h 处理 A549 和 H1975 细胞, CCK-8 检测细胞增殖; D: 分别用 20% H₂、40% H₂、60% H₂ 和 80% H₂, 14 d 处理 A549 和 H1975 细胞, 检测细胞的集落形成能力; E: 采用流式细胞仪检测 A549 和 H1975 细胞经 20% H₂、40% H₂、60% H₂ 和 80% H₂ 处理 48 h 后细胞凋亡情况, 并采用 Annexin V/PI 双染色流式细胞仪分析早期和晚期凋亡细胞百分比)

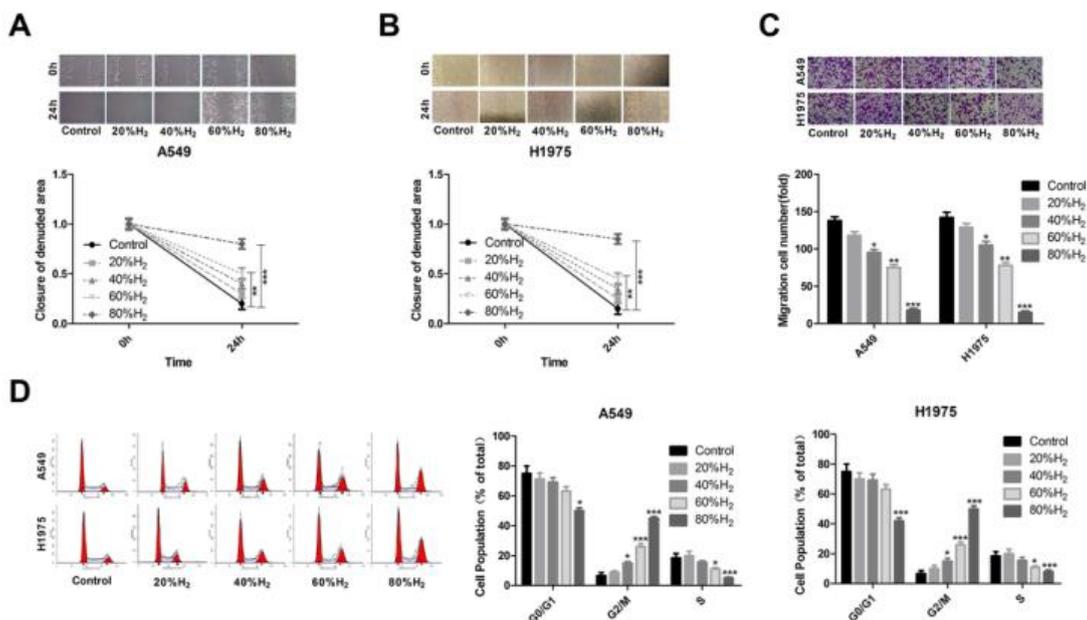


图 19 氢分子对 A549 和 H1975 细胞的迁移、侵袭和周期起作用^[74]

(A-B: 用创面愈合试验检测 A549 和 H1975 细胞在不同处理组(对照组、20% H₂ 组、40% H₂、60% H₂ 组和 80% H₂ 组)中的细胞迁移; C: 用 transwell 法检测 A549 和 H1975 细胞在不

同处理条件下的侵袭性;D:采用流式细胞术检测氢分子对 A549 和 H1975 细胞周期的影响)

4.6 氢分子在类风湿性关节炎中的应用

类风湿性关节炎是一种慢性炎症性疾病，只有控制全身的炎症，才可以缓解症状，改善一般的健康状态。活性氧 ROS 在类风湿性关节炎发病机制中有着重要的作用，虽然其发病机制还不是完全清楚，但是最近有研究表明，分子氢可有效清除 ROS 中有害的羟基自由基，减少患者的氧化应激反应^[76]。

Toru Ishibashi 等人^[77]对 24 名类风湿性关节炎患者输注 1ppm 溶有氢分子的生理盐水，并进行随机、双盲和安慰剂对照试验。通过测定类风湿性关节炎患者的血清生物标志物、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)和 8-OHdG，来评估氢分子-生理盐水对关节炎的治疗效果。实验结果显示，安慰剂组没有观察到 28 个关节的疾病活动评分 (DAS28) 显著下降，氢分子组 4 周内 IL-6 水平较基线显著降低 $37.3 \pm 62.0\%$ ，而安慰剂组升高 $33.6 \pm 34.4\%$ 。与基线相比，氢分子或安慰剂组在注射后 4 周内 TNF - TNF 水平没有显著变化，氢分子组 8-OHdG 的相对比值也明显降低 4.7%。4 周后，氢分子组 MMP-3 明显降低 $19.2\% \pm 24.6\%$ ，安慰剂组 MMP3 明显升高 $16.9\% \pm 50.2\%$ ，结果说明滴注氢分子可安全有效治疗类风湿性关节炎。

Jia Meng 等人^[78]验证了氢可以通过对 RA-FLSs 的氧化应激抑制胶原诱导关节炎(CIA)小鼠模型的炎症反应。实验结果表明，在过氧化氢 (H_2O_2) 处理后，氢培养基可以提高超氧化物歧化酶 (SOD) 的水平，降低 8-OHdG 水平。由于过氧化氢处理激活 MAPK、NF- κ B、TGF- β 1 细胞，氢分子可以通过抑制过氧化氢激活 MAPK 和 NF- κ B 激活以及 TGF- β 1 表达细胞对关节炎进行治疗。此外，氢分子可以直接中和 OH 和 ONOO⁻，从而降低氧化应激。

4.7 氢分子在急性中毒方面的应用

急性一氧化碳 (CO) 中毒是一种发病率和死亡率高的常见病，CO 中毒可激活炎症反应，引起的自由基可增加脑细胞膜脂质过氧化。这种脂质过氧化物可能会使蛋白质变性并产生抗原，刺激中枢神经系统免疫反应，导致显著的长期发病

率和迟发型神经病理性后遗症。有研究表明，氢分子不仅可以作为一种抗氧化剂保护神经元，还可以防止巨噬细胞浸润、次级小胶质细胞积累和髓鞘改变，减少免疫介导的脑损伤^[79, 80]。

Wenlan Wang 等人^[81]应用氢生理盐水对急性 CO 中毒的雄性大鼠进行腹腔注射(6ml /kg/24 h)，进行认知功能研究后，采用采用火焰原子吸收光谱法测定大鼠脑和血清中微量元素铜、锌、铁的含量，并利用 H-E 染色和免疫组化染色检测另一组大鼠神经元的坏死、凋亡和自噬。结果显示，氢生理盐水可改善大鼠的认知障碍，降低坏死、凋亡和细胞自噬程度，降低大鼠血清和脑中的铁含量，增加与自由基代谢有关的血清铜含量，从而减轻氧化损伤，有效保护急性 CO 中毒后的脑损伤。

Quiang Sun 等人^[82]将大鼠暴露在 1000ppm CO 的空气中 40 分钟，然后再暴露在 3000ppm 的空气中 20 分钟，直到它们失去知觉。复苏后分别于 0、12、24、36、48、60 h 腹腔注射氢生理盐水或 10 mL/kg 生理盐水 6 次。实验结果显示与对照组相比，氢盐水显著降低了降解髓鞘碱性蛋白的水平（见图 20），降低了游离钙结合适配器分子-1，小胶质细胞标记物的表达（见图 21），降低了 DNA 氧化，抑制促炎细胞因子白介素-1 β 和白细胞介素-6 等（见图 22）。这一观察结果表明，氢盐水腹腔注射改善了 CO 脑病模型大鼠的组织学和功能评估，对严重 CO 中毒患者延迟性神经后遗症有着良好的治疗效果。

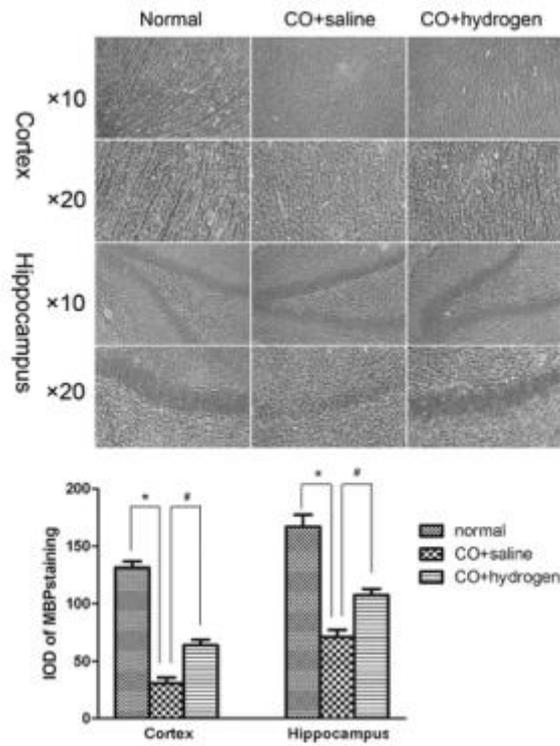


图 20 一氧化碳中毒 9 天后皮质和海马的髓鞘碱性蛋白染色^[82]

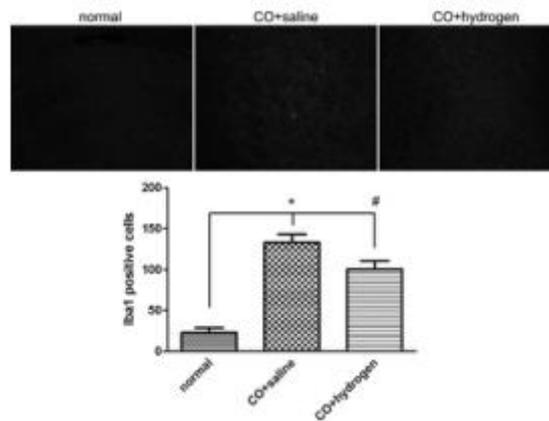


图 21 一氧化碳中毒 9 天后大鼠脑的电离钙结合适配器分子 1(Iba1)荧光染色^[82]

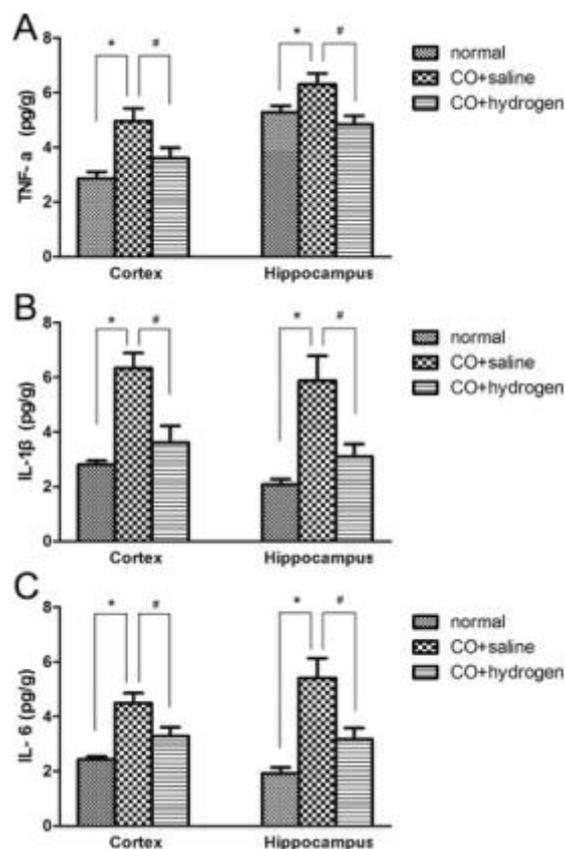


图 22 CO 中毒后第 9 天皮质和海马中肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-1 β (IL-1 β), IL-6 的变化^[82]

4.8 氢分子在眼部疾病治疗中的应用

由于氢分子具有治疗氧化应激损伤和抗炎的作用, 所以也被用于眼部组织疾病的治疗。氢分子可以抑制视网膜神经元的凋亡、上调抗氧化酶的活性和神经保护因子的表达水平, 从而缓解眼部疾病^[83, 84]。

近年来, 氢分子在缓解视网膜缺血再灌注、治疗由于工业上使用有毒化学物质造成的角膜化学烧伤、白内障、视网膜蓝光损伤^[85]和视网膜分支静脉阻塞等疾病方面有着良好的应用^[86]。

Jing-chuan Sun 等人^[87]给予视神经破碎 (ONC) 大鼠连续 14 天的生理盐水或氢生理盐水, 采用 H&E, γ -突触核蛋白染色和霍乱毒素 (CTB) 示踪。结果显示, 在氢盐水处理组中视网膜神经节细胞 (RGC) 的存活率显著高于对照组, 视网膜的丙二醛 (MDA) 水平远低于对照组。此外, 用氢盐水治疗的动物在闪光视觉诱发电位 (FVEP) 和瞳孔光反射 (PLR) 评估中表现出更好的视神经功能。这些结

果表明，氢分子对 RGCs 有保护作用，有助于 ONC 后视觉功能保存，具有神经保护作用。TSUTOMU IGARASHI 等人^[88]对双眼核硬度相似的 32 例白内障患者进行超声乳化手术，其中一只眼使用溶解的 H₂ 溶液，在对侧眼使用常规溶液。在术后的 1 天、1 周和 3 周使用非接触式高光显微镜测量角膜中心的内皮细胞密度 (ECD)。结果显示 (见图 23)，相比较于对照组，在所有时间点，H₂ 组的 ECD 降低率均显著较小。这说明氢分子可减少在临床超声乳化中的角膜内皮损伤，减少超声乳化振荡中产生的羟基自由基，从而减少氧化应激，预防在超声乳化术中的角膜内皮损伤。

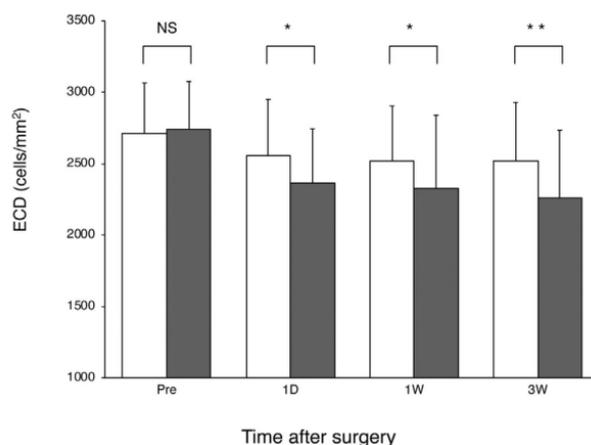


图 23 术前及术后 1 天、1 周、3 周分别测量角膜中心的内皮细胞密度(ECD)^[88]

4.9 氢分子在抗新型冠状病毒肺炎中的应用

截止到北京时间 2020 年 6 月 29 日，全球累计确诊感染 2019 年新型冠状病毒 (COVID-19) 病例 1000 多万例，死亡 49 万人。新型冠状病毒感染的主要症状为发热、干咳、乏力，少数病人还会出现鼻塞、咽痛等症状。对于一些病情比较严重的患者，还可能出现呼吸困难等症状，危及到患者的生命。

Wei-Jie Guan 等人^[89]提出，COVID-19 感染患者呼吸困难有可能是因为加剧了患者气道阻力，而吸入氢分子/氧气的混合气体 (氢氧混合气) 可能会减少阻力与室内空气通过气道，从而达到减轻患者呼吸困难的效果。在该实验中，作者选择了 90 名受试者，分为治疗组和对照组。治疗组患者吸入 66% 氢氧混合气，经鼻腔插管，供气量 6 L/min，直到出院；对照组患者接受标准护理(氧疗)直到出院。结果如图 24 所示，从图中可以看出，经过氢氧混合气治疗后，患者的病情在第

二天有显著的好转(20.5%:2.3%, P=0.019); 治疗结束后, 治疗组病情好转 70.5%, 对照组 31.8%。在呼吸困难评分中, 第 2 天氢氧治疗组: 对照组的比值为 50.0%: 23.9%, 这说明氢氧混合气治疗能改善胸闷和胸痛。相比于对照组, 治疗组的咳嗽量表在第 2 天和第 3 天均有多改善, 静息氧饱和度改善的更加明显。以上结果说明, 氢氧混合气可改善 COVID-19 患者经常出现的呼吸困难、胸痛、咳嗽和氧饱和度下降等症状, 使大多数呼吸系统症状的改善持续到治疗结束。

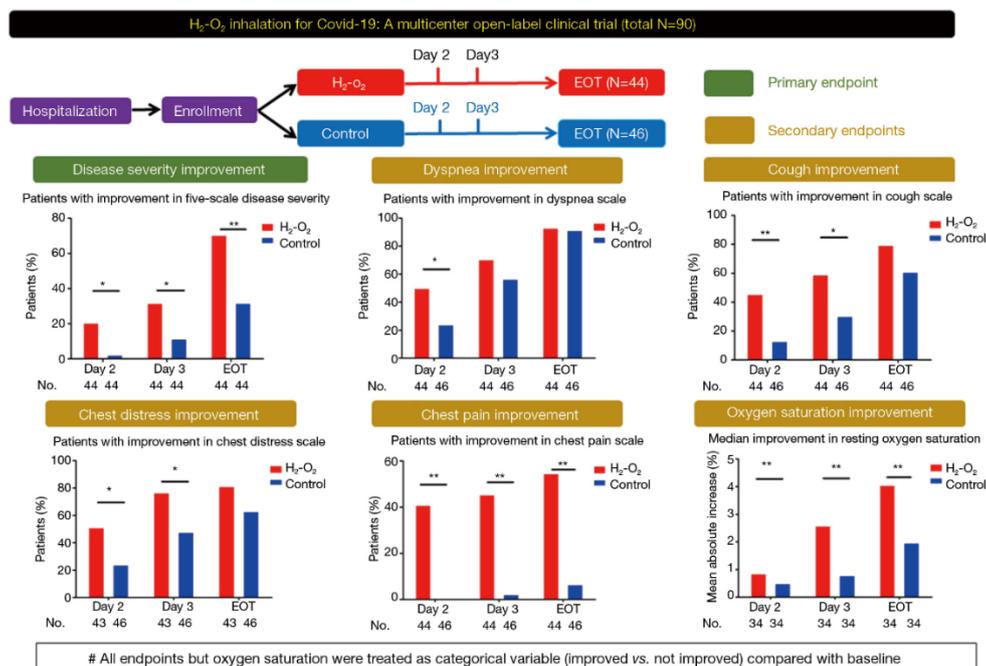


图 24 研究设计及主要治疗效果。红色为氢氧吸入治疗, 蓝色为吸氧对照组^[89]

4.10 氢分子在美容养颜中的应用

在正常人体每天吸入的氧气中, 有 2% 的氧气经过氧化还原过程形成了有害物质过氧自由基, 这种物质可以加速细胞衰老, 使人体趋于老化。有文献表明, 氢水有加强并排除活性氢的作用, 每天坚持饮用不仅可以使面部年轻化, 还可以减轻脱发、白发和口臭等困扰, 对恢复皮肤弹性, 保持黑色素正常代谢从而皮肤美白, 滋润皮肤和延缓皮肤衰老都有很大的功效^[90,91]。另外, 对于面部烧伤患者, 氢水浸浴可有效治疗患者面部色素沉着, 改善了各种祛斑药物临床使用满意度不佳的状况, 提高了患者愈后的生活质量和心理健康^[92]。

4.11 其他领域应用

基于氢分子选择性抗氧化，抗炎和抗细胞凋亡等作用机制，氢分子在神经性损伤、脓毒血症、难治皮肤病^[93]、失血性休克和心血管疾病等方面有着重要作用^[94-97]。将氢分子的生物学作用应用于日常生活和医疗卫生领域中，将大幅度改善人们生活质量和健康状况。

五、 展望

与氮气、硫化氢和一氧化氮等气体信号分子一样，氢分子也是一把双刃剑。目前在氢分子研究过程中主要面临的问题有：

1. 安全性：氢分子是易燃易爆气体，在使用过程中如果浓度控制不好就会有爆炸的危险。氢分子产品要严格控制氢气的释放及环境中氢气浓度，在制备、储存和运输的过程中需要一套完整复杂的设备。

2. 尽管对氢分子在临床试验中的保护作用已经被证实，但是我们需要更多大规模的临床试验来优化氢分子给药剂量、应用实践和应用方法^[98]。我们更需要了解氢分子的代谢过程，深入研究氢分子药代动力学和毒理学，使其更好应用于临床。

3. 虽然对氢分子治疗作用研究已经有一些成果，但是氢分子的生物学效应作用机制仍不是完全清楚，有些疾病没有办法很好的去解释，我们应加大实验力度，多多观察和交流，使氢分子在医疗卫生领域有更大的发展^[99]。

氢分子是一种无毒、不良反应少、可透过生物膜等具有多种生物学效应的气体分子。但其作用机制、代谢研究等目前仍然不是十分清楚，希望越来越多的学者认识到氢分子在医疗卫生领域的重要性，使这一新型医疗气体分子得以被熟知和发展。

六、 致谢

在研究报告完成之际，感谢深圳市科学技术协会对本研究报告的指导，感谢中国医学科学院医药生物技术研究所、中国疾病预防控制中心营养与健康研究所对本报告的编写的辛勤付出。感谢北京钟南山创新公益基金会、佛山能源与环境研究院、中国疾病预防控制中心传染病预防控制所对本研究报告做出的一系列专业评语。

感谢水连动有限公司提供的氢力氧品牌氢水作为本研究报告调研用水。

参考文献

1. 张威, et al., 氢分子医学研究进展. 第二军医大学学报, 2009. **30**(10): p. 1203-1205.
2. M, D., W. FR, and F. WP, *Hyperbaric Hydrogen Therapy: A Possible Treatment for Cancer*. Science, 1975. **190**(4210): p. 152-154.
3. Ohsawa, I., et al., *Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals*. NATURE MEDICINE, 2007. **13**(6): p. 688-694.
4. D, M. and M.D. Levitt, *PRODUCTION AND EXCRETION OF HYDROGEN GAS IN MAN* THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 1969. **281**(3): p. 122-127.
5. Pimentel, M., et al., *Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006. **290**(6): p. G1089-95.
6. Kajiya, M., et al., *Hydrogen from intestinal bacteria is protective for Concanavalin A-induced hepatitis*. Biochem Biophys Res Commun, 2009. **386**(2): p. 316-21.
7. Huang, P., et al., *Hydrogen gas inhalation enhances alveolar macrophage phagocytosis in an ovalbumin-induced asthma model*. Int Immunopharmacol, 2019. **74**: p. 105646.
8. Hirayama, M., et al., *Inhalation of hydrogen gas elevates urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanine in Parkinson's disease*. Med Gas Res, 2018. **8**(4): p. 144-149.
9. Kurokawa, R., et al., *Preventing explosions of hydrogen gas inhalers*. Med Gas Res, 2019. **9**(3): p. 160-162.
10. 秦秀军, et al., 富氢水制备及保存方法的初步研究. 癌变.畸变.突变, 2013. **25**(06): p. 457-460.
11. Kurokawa, R., et al., *Convenient methods for ingestion of molecular hydrogen: drinking, injection, and inhalation*. Med Gas Res, 2015. **5**: p. 13.
12. 刘慧婷, 富氢水联合丙泊酚后处理对乳鼠离体脑片谷氨酸损伤后保护作用的研究. 2015, 贵阳医学院.
13. 元海燕 and 王迪芬. 不同浓度富氢水和依达拉奉后处理对乳鼠离体脑片谷氨酸损伤的保护作用. in 贵州省第二次中西医结合重症医学年会暨第六届贵州省重症医学论坛——主题: 规范、协作、共荣. 2015. 中国贵州贵阳.
14. 李宝山, 氢分子对大鼠肝缺血再灌注损伤保护作用的研究. 2014, 天津医科大学.
15. 唐新颜, 陈佳羲, and 辜雪英, 氢气治疗脑缺血再灌注损伤研究进展. 全科口腔医学电子杂志, 2019. **6**(10): p. 12+14.
16. 彭本君 and 李艳玲, 富氢水后处理对大鼠肾脏缺血再灌注后抗氧化损伤作用及机制研究. 泰山医学院学报, 2017. **38**(10): p. 1101-1104.
17. Da Ponte, A., et al., *Effects of hydrogen rich water on prolonged intermittent exercise*. J Sports Med Phys Fitness, 2018. **58**(5): p. 612-621.
18. Yoneda, T., et al., *Preventive Effects of Drinking Hydrogen-Rich Water on Gingival Oxidative Stress and Alveolar Bone Resorption in Rats Fed a High-Fat Diet*. Nutrients, 2017. **9**(1).
19. Jackson, K., et al., *Effects of alkaline-electrolyzed and hydrogen-rich water, in a high-fat-diet nonalcoholic fatty liver disease mouse model*. World J Gastroenterol, 2018. **24**(45): p. 5095-5108.
20. 徐如彬, 富氢 UW 液对离体大鼠肾脏低温保存期缺血损伤的影响. 2013, 天津医科大学.

21. 任恒昌, 富氢 HC-A 肾保存液对大鼠肾脏冷缺血再灌注损伤的保护作用. 2013, 天津医科大学.
22. 施少军, 富氢器官保存液在大鼠供肝冷保存再灌注中的应用研究. 2017, 上海交通大学.
23. Yamada, T., et al., *Hydrogen supplementation of preservation solution improves viability of osteochondral grafts*. ScientificWorldJournal, 2014. **2014**: p. 109876.
24. 李恒宇, et al., 氢气医学研究中给氢方式选择及研究进展. 内科理论与实践, 2020. **15**(01): p. 53-56.
25. 刘伯言 and 秦树存, 氢分子供体种类及其在体内代谢动力学特点. 生理学报 Acta Physiologica Sinica, 2019. **71**(2): p. 371-377.
26. Ohta, S., *Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases*. Biochim Biophys Acta, 2012. **1820**(5): p. 586-94.
27. Tao, G., G. Song, and S. Qin, *Molecular hydrogen: current knowledge on mechanism in alleviating free radical damage and diseases*. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2019. **51**(12): p. 1189-1197.
28. Ohsawa, I., et al., *Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals*. Nat Med, 2007. **13**(6): p. 688-94.
29. Ishibashi, T., *Therapeutic Efficacy of Molecular Hydrogen: A New Mechanistic Insight*. Curr Pharm Des, 2019. **25**(9): p. 946-955.
30. Gao, Y., et al., *Hydrogen-rich saline attenuates hippocampus endoplasmic reticulum stress after cardiac arrest in rats*. Neurosci Lett, 2017. **640**: p. 29-36.
31. 杜芸 and 黄晶, 氢治疗学对心血管疾病治疗的研究进展. 心血管病学进展, 2018. **39**(05): p. 733-737.
32. 耿雪, et al., 氢分子改善运动性氧化损伤的机制与应用研究进展. 中国运动医学杂志, 2019. **38**(11): p. 1001-1005.
33. 刘芳婷, et al., 氢分子对 H₂O₂ 体外诱导氧化损伤大鼠脊髓神经元的保护作用. 第二军医大学学报, 2014. **35**(03): p. 233-239.
34. Zhang, G., et al., *The Anti-inflammatory Effect of Hydrogen on Lung Transplantation Model of Pulmonary Microvascular Endothelial Cells During Cold Storage Period*. Transplantation, 2018. **102**(8): p. 1253-1261.
35. Ara, J., et al., *Hydrogen Water Drinking Exerts Antifatigue Effects in Chronic Forced Swimming Mice via Antioxidative and Anti-Inflammatory Activities*. Biomed Res Int, 2018. **2018**: p. 2571269.
36. Cardinal, J.S., et al., *Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats*. Kidney Int, 2010. **77**(2): p. 101-9.
37. Wu, D., et al., *Hydrogen protects against hyperoxia-induced apoptosis in type II alveolar epithelial cells via activation of PI3K/Akt/Foxo3a signaling pathway*. Biochem Biophys Res Commun, 2018. **495**(2): p. 1620-1627.
38. Mo, X.Y., et al., *Hydrogen-rich saline protects rat from oxygen glucose deprivation and reperfusion-induced apoptosis through VDAC1 via Bcl-2*. Brain Res, 2019. **1706**: p. 110-115.
39. Liu, Y.Q., et al., *Hydrogen-rich saline attenuates skin ischemia/reperfusion induced apoptosis via regulating Bax/Bcl-2 ratio and ASK-1/JNK pathway*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2015. **68**(7): p. e147-56.
40. Iida, A., et al., *The Clinical Application of Hydrogen as a Medical Treatment*. Acta Med.

- Okayama 2016. **70**(5): p. 331-337.
41. Fukuda, K., et al., *Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007. **361**(3): p. 670-4.
42. 黄俊隆, 刘文武, and 孙学军, *氢气在缺血再灌注损伤性疾病及器官移植中的研究进展*. *解剖学报*, 2018. **49**(03): p. 406-411.
43. 刘蕴琦, *氢分子抑制缺血再灌注诱导的皮瓣细胞凋亡机制的研究*. 2014, 北京工业大学.
44. 冰峰, *氢分子对大鼠急性下肢缺血再灌注后保护作用的研究*. 2016, 重庆医科大学.
45. Zhang, J., et al., *Protective effects of hydrogen inhalation during the warm ischemia phase against lung ischemia-reperfusion injury in rat donors after cardiac death*. *Microvasc Res*, 2019. **125**: p. 103885.
46. Uto, K., et al., *Hydrogen-rich solution attenuates cold ischemia-reperfusion injury in rat liver transplantation*. *BMC Gastroenterol*, 2019. **19**(1): p. 25.
47. Lee, J.W., et al., *Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of testicular ischemia/reperfusion injury in rats*. *J Pediatr Surg*, 2012. **47**(4): p. 736-42.
48. 袁点, 骆莹莹, and 王大新, *氢分子的作用及其与动脉粥样硬化的关系*. *医学综述*, 2017. **23**(23): p. 4584-4588.
49. Kamimura, N., et al., *Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice*. *Obesity (Silver Spring)*, 2011. **19**(7): p. 1396-403.
50. 刘国丹, et al., *分子氢对糖尿病视网膜膜小胶质细胞的保护作用及其机制研究*. *现代生物医学进展*, 2016. **16**(26): p. 5015-5018.
51. Kajiyama, S., et al., *Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance*. *Nutr Res*, 2008. **28**(3): p. 137-43.
52. 骆莹莹, et al., *氢分子对高脂饮食 C57BL/6 小鼠肝脏保护作用及其分子机制的研究*. *医学综述*, 2020. **26**(08): p. 1603-1607.
53. Korovljević, D., et al., *Molecular hydrogen affects body composition, metabolic profiles, and mitochondrial function in middle-aged overweight women*. *Ir J Med Sci*, 2018. **187**(1): p. 85-89.
54. Jung, S.E., et al., *Obesity Is Inversely Related to Hydrogen-Producing Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Non-Constipation Irritable Bowel Syndrome*. *J Korean Med Sci*, 2017. **32**(6): p. 948-953.
55. Flynn, J.T., *High blood pressure in the young: why should we care?* *Acta Paediatr*, 2018. **107**(1): p. 14-19.
56. Matsuoka, H., et al., *Hydrogen gas improves left ventricular hypertrophy in Dahl rat of salt-sensitive hypertension*. *Clin Exp Hypertens*, 2019. **41**(4): p. 307-311.
57. Yu, Y.S. and H. Zheng, *Chronic hydrogen-rich saline treatment reduces oxidative stress and attenuates left ventricular hypertrophy in spontaneous hypertensive rats*. *Mol Cell Biochem*, 2012. **365**(1-2): p. 233-42.
58. He, B., et al., *Protection of oral hydrogen water as an antioxidant on pulmonary hypertension*. *Mol Biol Rep*, 2013. **40**(9): p. 5513-21.
59. Reuss-Borst, M.A., *[Hyperuricemia. When and how to treat?]*. *Internist (Berl)*, 2016. **57**(2): p. 194-201.

60. 郑延松, et al., 氢气对男性高尿酸血症治疗效果的研究. 中国临床保健杂志, 2017. **20**(02): p. 118-121.
61. Song, G., et al., *Hydrogen-rich water decreases serum LDL-cholesterol levels and improves HDL function in patients with potential metabolic syndrome.* J Lipid Res, 2013. **54**(7): p. 1884-93.
62. Zhang, Y., et al., *Hydrogen Therapy in Cardiovascular and Metabolic Diseases: from Bench to Bedside.* Cell Physiol Biochem, 2018. **47**(1): p. 1-10.
63. Iketani, M. and I. Ohsawa, *Molecular Hydrogen as a Neuroprotective Agent.* Current Neuropharmacology, 2017. **15**(2): p. 324-331.
64. 谭永星, 氢气医学及其对神经系统性疾病治疗作用的研究进展. 华夏医学, 2016. **29**(01): p. 193-197.
65. Liu, C.L., K. Zhang, and G. Chen, *Hydrogen therapy: from mechanism to cerebral diseases.* Med Gas Res, 2016. **6**(1): p. 48-54.
66. Tan, X., et al., *The role of hydrogen in Alzheimer's disease.* Med Gas Res, 2018. **8**(4): p. 176-180.
67. Angelova, P.R. and A.Y. Abramov, *Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration.* FEBS Lett, 2018. **592**(5): p. 692-702.
68. Chuai, Y., et al., *Molecular hydrogen and radiation protection.* Free Radic Res, 2012. **46**(9): p. 1061-7.
69. Guo, J., et al., *Protective Effects of Hydrogen against Low-Dose Long-Term Radiation-Induced Damage to the Behavioral Performances, Hematopoietic System, Genital System, and Splenic Lymphocytes in Mice.* Oxid Med Cell Longev, 2016. **2016**: p. 1947819.
70. Kura, B., et al., *Regulation of microRNAs by molecular hydrogen contributes to the prevention of radiation-induced damage in the rat myocardium.* Mol Cell Biochem, 2019. **457**(1-2): p. 61-72.
71. Abou-Hamdan, M., et al., *Molecular hydrogen attenuates radiation-induced nucleobase damage to DNA in aerated aqueous solutions.* Int J Radiat Biol, 2016. **92**(9): p. 536-41.
72. 李佳腊, 张亚婷, and 谢飞, 氢分子在癌症防治中的应用进展. 生物技术进展, 2016. **6**(03): p. 174-178.
73. 商蕾, et al., 氢分子对宫颈癌细胞 HeLa 的影响. 生物技术进展, 2018. **8**(04): p. 302-310+369.
74. Wang, D., et al., *Hydrogen gas inhibits lung cancer progression through targeting SMC3.* Biomed Pharmacother, 2018. **104**: p. 788-797.
75. Nakashima-Kamimura, N., et al., *Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice.* Cancer Chemother Pharmacol, 2009. **64**(4): p. 753-61.
76. Ishibashi, T., *Molecular Hydrogen: New Antioxidant and Anti-inflammatory Therapy for Rheumatoid Arthritis and Related Diseases.* Current Pharmaceutical Design, 2013. **19**(35): p. 6375-6381.
77. Ishibashi, T., et al., *Therapeutic efficacy of infused molecular hydrogen in saline on rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study.* Int Immunopharmacol, 2014. **21**(2): p. 468-73.
78. Meng, J., et al., *Molecular hydrogen decelerates rheumatoid arthritis progression through inhibition of oxidative stress.* Am J Transl Res, 2016. **8**(10): p. 4472-4477.

79. Wang, W., et al., *Effects of hydrogen-rich saline on rats with acute carbon monoxide poisoning*. J Emerg Med, 2013. **44**(1): p. 107-15.
80. Shen, M.H., et al., *Neuroprotective effect of hydrogen-rich saline in acute carbon monoxide poisoning*. CNS Neurosci Ther, 2013. **19**(5): p. 361-3.
81. Wang, W., et al., *Hydrogen rich saline reduces immune-mediated brain injury in rats with acute carbon monoxide poisoning*. Neurol Res, 2012. **34**(10): p. 1007-15.
82. Sun, Q., et al., *Hydrogen-rich saline reduces delayed neurologic sequelae in experimental carbon monoxide toxicity*. Crit Care Med, 2011. **39**(4): p. 765-9.
83. 刘东杰, et al., *氢分子缓解眼科疾病的研究进展*. 当代医药论丛, 2019. **17**(12): p. 20-23.
84. 齐林嵩, 张作明, and 张磊, *氢气眼科医学研究进展*. 中华实验眼科杂志, 2014. **32**(11): p. 1052-1056.
85. 冯梅, *饱和氢气生理盐水对大鼠视网膜蓝光损伤的保护作用*. 2012, 华中科技大学.
86. Long, P., et al., *Protective effects of hydrogen gas in a rat model of branch retinal vein occlusion via decreasing VEGF- α expression*. BMC Ophthalmology, 2019. **19**(1).
87. Sun, J.C., et al., *Hydrogen-rich saline promotes survival of retinal ganglion cells in a rat model of optic nerve crush*. PLoS One, 2014. **9**(6): p. e99299.
88. Igarashi, T., et al., *Effects of Hydrogen in Prevention of Corneal Endothelial Damage During Phacoemulsification: A Prospective Randomized Clinical Trial*. Am J Ophthalmol, 2019. **207**: p. 10-17.
89. Guan, W.-J., et al., *Hydrogen/oxygen mixed gas inhalation improves disease severity and dyspnea in patients with Coronavirus disease 2019 in a recent multicenter, open-label clinical trial*. Journal of Thoracic Disease, 2020. **12**(6): p. 3448-3452.
90. 袁继龙, et al., *富氢水的应用及文献复习*. 中国美容整形外科杂志, 2018. **29**(07): p. 448+1-2.
91. 丛峰松, 上., *负氢离子的抗衰老和抗辐射的研究*. 科技日报. p. 011.
92. 王锦玲 and 骆宁, *富氢水浸浴治疗烧伤患者面部色素沉着疗效观察*. 中国临床实用医学, 2015(3): p. 67-68.
93. 骆肖群. *氢分子在难治性皮肤病中的运用*. in 2018 全国中西医结合皮肤性病学术年会. 2018. 中国贵州贵阳.
94. 寻治铭, et al., *氢分子在临床应用中的研究进展*. 生物技术进展, 2019. **9**(03): p. 217-222.
95. 刘杨, et al., *氢气分子在生物医学领域研究进展*. 医学信息, 2019. **32**(12): p. 31-33.
96. 李红梅 and 沈立, *氢分子生物医学研究进展*. 医学综述, 2016. **22**(24): p. 4798-4802.
97. 石海梅 and 刘金锋, *氢气医学的临床应用进展*. 疑难病杂志, 2013. **12**(08): p. 655-657.
98. Ostojic, S.M., *Molecular hydrogen: An inert gas turns clinically effective*. Ann Med, 2015. **47**(4): p. 301-4.
99. 卢宏涛 and 孙学军, *氢气医学研究的进展、争议和挑战*. 第二军医大学学报, 2018. **39**(11): p. 1181-1187.