

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01203

氢分子医学研究进展

张 威,蔡建美,康志敏,孙学军*

第二军医大学海军医学系潜水医学教研室,上海 200433

[摘要] 过去人们对氢气的生物学效应认识存在误解。最近研究发现,氢气是一种良好的选择性抗氧化物质,对许多疾病具有显著治疗作用,本文就相关研究最新进展进行综述,并对将来研究方向进行展望。

[关键词] 氢;抗氧化剂;氢分子医学

[中图分类号] R 348 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)10-1203-03

Medical application of hydrogen molecule: recent progress

ZHANG Wei, CAI Jian-mei, KANG Zhi-min, SUN Xue-jun*

Department of Diving Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] The biological role of hydrogen molecule was misunderstood previously. Recent studies have indicated that hydrogen molecule is a promising selective antioxidant and has prominent therapeutic effects on many disorders. The paper reviews the recent progress on medical application of hydrogen molecule and put forward several possible research directions.

[KEY WORDS] hydrogen; antioxidant; medical hydrogen molecule

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(10):1203-1205]

氢是自然界最简单的元素,是无色、无嗅、无味、具有一定还原性的双原子气体。氢元素占宇宙物质组成的90%左右,可以说是宇宙最基本的化学元素。与氧和氮等类似,氢的溶解度比较低,但氧可与血红蛋白结合,能够顺利通过呼吸被机体大量吸收,而氢和氮则不能被大量吸收,人们一直没有重视氢在高等生物体内的作用。在辐射化学领域,曾有人证明在溶液中氢气可与羟自由基直接反应^[1],但这并没有受到生物学家重视。在潜水医学领域,氢氧混合气潜水过程存在呼吸数十个大气压高压氢的情况,因气体在液体中溶解量随分压增加而增加,科学家曾试图证明高压情况下,氢气或许可与氧在溶解状态下反应,或与高活性自由基发生反应,但并没有获得该反应存在的直接证据^[2]。因此,过去大部分生物学家一直认为,氢气属于生理惰性气体。最近的研究发现,氢气不仅不是生理惰性气体,而且是一种非常理想的抗氧化物质,并可能启动一个新的研究方向:氢分子医学。

1 氢分子医学相关研究

早期有少数人认为,氢气在生物体内具有抗氧化作用,曾有人在 *Science* 上发表论文证明,连续呼吸8个大气压97.5%氢气(2.5%氧)14 d,高压氢气可有效治疗动物皮肤恶性肿瘤,并认为是通过抗氧化作用实现的^[3]。2001年,法国潜水医学家证明,呼吸8个大气压高压氢气可治疗肝血吸

虫感染引起的炎症反应,首次证明氢气具有抗炎作用,并提出氢气与羟自由基直接反应是治疗炎症损伤的基础^[4]。但上述研究并没有引起广泛注意,主要原因可能是高压氢难以作为一般临床治疗手段。2007年7月,有人在 *Natural Medicine* 报道动物呼吸2%的氢气就可有效清除自由基,显著改善脑缺血再灌注损伤,他们采用化学反应、细胞学等手段证明,氢气溶解在液体中可选择性中和羟自由基和亚硝酸阴离子,而后两者是氧化损伤的最重要介质,目前体内尚未找到内源性特异性清除途径。因此认为,氢气治疗脑缺血再灌注损伤的基础是选择性抗氧化作用^[5]。该研究迅速引起广泛关注^[6-8],并引起了研究氢气治疗疾病的热潮。随后,有人又用肝和心肌缺血动物模型,证明呼吸2%的氢气可治疗肝和心肌缺血再灌注损伤^[9-10]。采用饮用饱和氢气水可治疗应激引起的神经损伤、人类2型糖尿病、小鼠基因缺陷慢性氧化应激损伤、化疗药顺铂引起的肾损伤和帕金森病等^[11-16]。呼吸2%的氢可治疗小肠移植引起的炎症损伤^[17],对小肠缺血、心脏移植及肾缺血再灌注损伤同样具有保护作用。我们的前期研究^[18]也证明呼吸2%的氢可治疗新生儿脑缺血缺氧损伤。上述研究表明,作为一种选择性抗氧化物质,氢对很多疾病具有治疗作用,具有十分广泛的应用前景,也推翻了氢气属于生理惰性气体的观点。

呼吸一定浓度的氢可治疗脑缺血再灌注损伤,但是,通过呼吸的方法不仅在气体混合过程中存在爆炸的危险,而且

[收稿日期] 2009-03-02 **[接受日期]** 2009-03-20

[作者简介] 张 威, 博士生, 主治医师. E-mail: van_zhang@sina.com

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-81871141, E-mail: sunxjk@hotmail.com

需要特殊的设备,操作比较复杂,在临床上难以推广。因此,寻找更加实用的给药方法也是需要探讨的问题。本课题组经过理论推算,发现如果将纯氢在生理盐水中溶解,经过一定的处理,使其达到饱和溶解,可制造出氢的生理盐水饱和溶液,这样就可通过注射氢溶液的方法给药。目前我们已经制备出这种溶液,采用腹腔或静脉注射饱和氢盐水,证明该注射液对新生儿脑缺血缺氧损伤后行为学、脑梗死体积和组织损伤程度均有明显改善作用,特别是我们发现,早期治疗可明显改善新生儿脑缺血缺氧损伤2个月后神经功能和学习记忆能力^[19]。进一步研究还发现,该注射液对小肠缺血再灌注损伤^[20]、小肠缺血再灌注后引起的肺损伤^[21]、心肌、肝和肾均具有治疗作用。因此,注射含氢生理盐水是一种简便且有效的给氢途径。

氢的生物抗氧化作用有非常鲜明的优点。首先,氢的还原性比较弱,只与活性强和毒性强的活性氧反应,不与具有重要信号作用的活性氧反应,这是氢选择性抗氧化的基础。其次,潜水医学的长期研究^[22]表明,人即使呼吸高压氢也无明显不良影响。再次,氢本身结构简单,与自由基反应的产物也简单,例如与羟自由基反应生成水,多余的氢可通过呼吸排出体外,不会有任何残留,这明显不同于其他抗氧化物质,如维生素C与自由基反应后生成对机体不利的代谢产物(氧化型维生素C),这些产物仍需要机体继续代谢清除。最后,氢的制备容易,价格低廉。因此,作为一种抗氧化物质,氢具有选择性强、无毒、无残留、价格便宜等诸多优点,具有很强的临床应用前景。

2 氢的选择性抗氧化作用

自由基是含有未成对电子的原子、原子团或分子。自由基是维持正常生命所必需的物质,自由基反应是能量代谢的基础,部分自由基是细胞内重要信号分子,自由基也是生物大分子、细胞的危险杀手^[23]。生理情况下,体内自由基不断产生,也不断被清除,使之维持在一个正常生理水平上,自由基过多或过少均会给机体造成不利影响甚至伤害。生物体内自由基类型有很多,如半醌类、氧、碳和氮自由基等,其中研究较多的是氧自由基和氮自由基。氧自由基包括超氧阴离子、单线态氧和羟自由基,因过氧化氢等在生物学作用上与氧自由基类似,常把氧自由基和过氧化氢等共称为活性氧。比较重要的氮自由基有一氧化氮和过氧亚硝基阴离子。发生缺血或炎症时,体内会大量产生各类活性氧,在这些活性氧中,过氧化氢和一氧化氮等具有非常重要的信号作用,毒性作用很弱,而羟自由基和过氧亚硝基阴离子毒性强,是导致细胞氧化损伤的主要介质^[24-25]。过去针对氧化损伤治疗的研究思路是寻找足够强的还原性物质,还原性太强,必然导致内源性氧化还原状态的失衡,甚至是导致抗氧化治疗无效的关键原因。因此,寻找可选择性中和羟自由基和过氧亚硝基阴离子的物质,是治疗各类氧化损伤的有效方法,是抗氧化应该选择的正确思路之一。

目前,人们在寻找选择性抗氧化物质的研究方面的进展仍然比较慢,比较明确的选择性抗氧化物质比较少,氢是否就是一种理想的选择性抗氧化物质,还需要更多的研究来支

持。

3 展望

3.1 氢治疗疾病的机制 关于氢治疗疾病的机制,有两个方面需要深入研究,一个是氢的选择性抗氧化,由于氢的还原作用并不十分强,在一定温度条件下气态的氢可与氧发生反应,生物体内不存在这样的温度条件,因此不与氧直接发生反应。尽管氢不与氧化作用弱的活性氧直接反应,但是氢可与氧化作用很强的活性氧,如羟自由基和亚硝酸阴离子直接发生反应^[5]。虽然离体实验证据提示氢具有选择性抗氧化作用,但明显缺乏在体的直接证据,因此,在体是否也具有选择性抗氧化作用,还需要深入探讨。另一个是信号机制,从目前的资料看,氢可与羟自由基和亚硝酸阴离子直接发生反应,其中羟自由基活性强,因为羟自由基活性比较强,其本身选择性应该不会太好,可以与多种还原性物质发生反应,虽然氢只能与这样的活性分子反应,不能直接推论为氢可以选择性中和它,已有学者提出质疑,因从活性看,羟自由基活性是氢的1 000倍,除非氢浓度特别高,否则不应该有选择性^[6]。那么羟自由基的衍生产物如果也能与氢发生反应可能更有说服力,当然亚硝酸阴离子可能选择性更好一些,因为其本身活性相对较弱,更容易与氢发生反应。另外亚硝酸阴离子能调节多种信号系统,这些信号系统是否间受到氢的影响,值得深入探讨。

3.2 氢可治疗疾病的范围 关于氢治疗疾病的范围,显然值得广泛研究,由于氧化应激是多种疾病的共同发病机制,所有涉及氧化应激的疾病都有可能具有治疗作用,例如各类缺血、炎症、慢性疼痛、药物毒性作用等,由于研究的方法都比较成熟,这方面将是目前发展最为迅速的研究方向。

3.3 关于内源性氢的作用 人类和高等动物体内也存在一定水平的氢气,目前认为,这些氢气不是机体自身组织产生,而是来自大肠细菌代谢被人体吸收。有人曾测定正常小鼠体内不同器官氢气水平,结果发现,小鼠大肠、脾、肝、胃黏膜等部位氢气水平非常高,如在肝脏可达到42 $\mu\text{mol/L}$,大肠和脾的水平更高^[26]。十分巧合地是,采用PC12细胞氧化损伤模型研究表明,只要培养基内氢气浓度达到25 $\mu\text{mol/L}$ (水中最大可溶解600 $\mu\text{mol/L}$,脂肪最大可溶解1 200 $\mu\text{mol/L}$),就可显示出明显的抗氧化作用^[5]。这说明,在正常小鼠肝脏等腹腔器官内,内源性氢气已经明显超过抗氧化所需要的水平。正常人终末呼吸气氢气水平大约 $(5\sim 10)\times 10^{-6}$ (V/V),乳糖不耐受和菌群紊乱等疾病患者呼吸气中氢气水平可明显增加到 $(100\sim 200)\times 10^{-6}$ (V/V),临床上可通过检测呼吸气中的氢气水平用来诊断上述疾病^[27]。氢气在体抗氧化作用的发现,提示我们需要重新评价人体内氢的生物学效应^[8]。

总之,氢气具有选择性抗氧化作用的发现具有十分重要的意义,不仅会引起基础和临床医学领域的很大兴趣,而且可能对人类疾病的防治产生深远影响。但由于该领域的研究深度和广度有限,目前尚难以进行更加全面清晰描述和准确推测。我们将不断关注和总结该领域的发展,也希望引起更多人对氢分子医学的关注。

[参考文献]

- [1] Buxton G V, Greenstock C L, Helman W P, Ross A B. Critical-review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals ($\cdot\text{OH}/\cdot\text{O}^-$) in aqueous solution[J]. *J Phys Chem Ref Data*, 1988, 17: 513-886.
- [2] Kayar S R, Axley M J, Homer L D, Harabin A L. Hydrogen gas is not oxidized by mammalian tissues under hyperbaric conditions[J]. *Undersea Hyperb Med*, 1994, 21: 265-275.
- [3] Dole M, Wilson F R, Fife W P. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer[J]. *Science*, 1975, 190: 152-154.
- [4] Gharib B, Hanna S, Abdallahi O M, Lepidi H, Gardette B, De Reggi M. Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasite-induced liver inflammation[J]. *C R Acad Sci III*, 2001, 324: 719-724.
- [5] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals[J]. *Nat Med*, 2007, 13: 688-694.
- [6] Wood K C, Gladwin M T. The hydrogen highway to reperfusion therapy[J]. *Nat Med*, 2007, 13: 673-674.
- [7] Singhal A B, Lo E H. Advances in emerging nondrug therapies for acute stroke 2007[J]. *Stroke*, 2008, 39: 289-291.
- [8] Sun X J, Zhang J H. Hydrogen—an endogenous antioxidant in the body[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2008, 29: 233-235.
- [9] Fukuda K I, Asoh S, Ishikawa M, Yamamoto Y, Ohsawa I, Ohta S. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361: 670-674.
- [10] Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, Shinmura K, Tamaki K, Kimura K, et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373: 30-35.
- [11] Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, Ishikawa M, Ohta S. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377: 1195-1198.
- [12] Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, Hosoda H, Fukui M, Nakamura N, 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: 137-143.
- [13] Sato Y, Kajiyama S, Amano A, Kondo Y, Sasaki T, Handa S, 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: 346-350.
- [14] Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T, Ohsawa I, Ohta S. Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34: 501-508.
- [15] Nakashima-Kamimura N, Mori T, Ohsawa I, Asoh S, Ohta S. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009 Jan 16. [Epub ahead of print]
- [16] Fu Y, Ito M, Fujita Y, Ito M, Ichihara M, Masuda A, 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: 81-85.
- [17] Buchholz B M, Kaczorowski D J, Sugimoto R, Yang R, Wang Y, Billiar T R, et al. Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8: 2015-2024.
- [18] Cai J, Kang Z, Liu W W, Luo X, Qiang S, Zhang J H, et al. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 441: 167-172.
- [19] Cai J, Kang Z, Liu K, Liu W, Li R, Zhang J H, et al. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model[J]. *Brain Res*, 2009, 1256: 129-137.
- [20] Mao Y F, Zheng X F, Cai J M, You X M, Deng X M, Zhang J H, et al. Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381: 602-605.
- [21] Zheng X, Mao Y, Cai J, Li Y, Liu W, Sun P, et al. Hydrogen-rich saline protects against intestinal ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Free Radic Res*, 2009, 43: 478-484.
- [22] Abraini J H, Gardette-Chauffour M C, Martinez E, Rostain J C, Lemaire C. Psychophysiological reactions in humans during an open sea dive to 500 m with a hydrogen-helium-oxygen mixture[J]. *J Appl Physiol*, 1994, 76: 1113-1138.
- [23] Chan P H. Role of oxidants in ischemic brain damage[J]. *Stroke*, 1996, 27: 1124-1129.
- [24] Liu S, Liu M, Peterson S, Miyake M, Vallyathan V, Liu K J. Hydroxyl radical formation is greater in striatal core than in penumbra in a rat model of ischemic stroke[J]. *J Neurosci Res*, 2003, 71: 882-888.
- [25] Nanetti L, Taffi R, Vignini A, Moroni C, Raffaelli F, Bacchetti T, et al. Reactive oxygen species plasmatic levels in ischemic stroke[J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 303: 19-25.
- [26] Olson J W, Maier R J. Molecular hydrogen as an energy source for *Helicobacter pylori*[J]. *Science*, 2002, 298: 1788-1790.
- [27] Simren M, Stotzer P O. Use and abuse of hydrogen breath tests[J]. *Gut*, 2006, 55: 297-303.

[本文编辑] 尹茶