

综述

氢气对心脑血管疾病的防治作用及机制的研究进展

薛俊莉, 宋国华*, 秦树存*

山东省高校动脉粥样硬化重点实验室, 泰山医学院动脉粥样硬化研究所, 泰山氢生物医学研究院, 泰安 271000

摘要: 以往, 氢气(H₂)被认为是生理上的惰性气体。但是, 近年来的研究表明, H₂具有抗氧化、抗炎、抗凋亡等作用, 在多种疾病模型中有显著的治疗效果, 且在多项临床试验中也得到了较好的验证。心脑血管疾病是全世界致死率最高的疾病, 严重威胁人类生命健康。本文就H₂在心脑血管疾病中的生物学效应及其可能的分子机制进行综述, 以期全面介绍H₂在该类疾病中的生物学效应的最新研究进展, 并为某些心脑血管疾病的临床治疗提供新思路。

关键词: 氢气; 心脑血管疾病; 生物学效应; 分子机制

中图分类号: R363

Research advances on preventive and therapeutic effects of hydrogen on cardiovascular and cerebrovascular diseases and underlying mechanisms

XUE Jun-Li, SONG Guo-Hua*, QIN Shu-Cun*

Key Laboratory of Atherosclerosis in Colleges and Universities of Shandong Province, Institute of Atherosclerosis of Taishan Medical University, Taishan Institute for Hydrogen Biomedical Research, Taian 271000, China

Abstract: For a long time, hydrogen (H₂) has been considered as a physiological inert gas. However, recent studies have demonstrated that molecular H₂ exerts significant therapeutic effects on various disease models due to its antioxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic capabilities, which have also been well confirmed in many clinical trials. Cardiovascular and cerebrovascular diseases (CCVDs) are the leading cause of death in the world, constituting a serious threat to human life and public health. In this paper, we reviewed the latest research progress of the biomedical effects of H₂ in CCVDs and its possible molecular mechanisms, in the hope of providing new clues for the treatment of some CCVDs.

Key words: hydrogen; cardiovascular and cerebrovascular diseases; biomedical effects; molecular mechanism

一直以来, 生物学家特别是潜水医学家认为氢气(H₂)是一种生理惰性气体, 不会与生物体内的任何物质发生反应。尽管早在 1975 年就有高压 H₂ 治疗皮肤鳞状细胞癌的研究^[1], 但由于高压氢的操作难度大、实验条件特殊、可重复性差, 之后有关此方面的研究则鲜有报道。直到 2007 年, Ohsawa 等证明动物吸入少量 H₂ 就能发挥选择性抗氧化作用, 显著减少脑

缺血再灌注损伤 (cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI) 导致的脑梗死^[2]。该报道迅速引起各国学者的广泛关注, 掀起了 H₂ 治疗疾病的研究热潮, 并依次发现了 H₂ 的抗炎^[3]、抗凋亡^[4]、抗过敏^[5]等效应。H₂ 治疗疾病的主要摄入方式包括吸入 H₂、饮用富氢水和注射富氢生理盐水。吸入的气体扩散到血液, 经血液循环被运输到身体的各个部位。人

Received 2018-01-19 Accepted 2018-04-17

Research from the corresponding authors' laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81770855, 81670422) and the Taishan Scholars Foundation of Shandong Province, China (No. ts201511057, tsqn20161045).

*Corresponding author. QIN Shu-Cun: Tel: +86-538-6222986; E-mail: shucunqin@hotmail.com; SONG Guo-Hua: E-mail: ghsong@tsmc.edu.cn

类和高等动物体内也存在极其微量的 H_2 ，即内源性 H_2 。机体大肠内厌氧细菌代谢过程中，将肠道内未被吸收的多糖，通过氢化酶产生 H_2 ，再经肠道扩散至全身，最终经肠道、肺和皮肤排出^[6]。

H_2 结构简单，穿透力强，可非常容易地进入细胞内甚至细胞核和线粒体等细胞器内，经济廉价，制取方便。潜水医学研究表明，即使人吸入高压氢也无明显不良反应，其安全性为其在生物学上的应用奠定了良好的基础。截至目前， H_2 对多种疾病模型的防治作用已得到证实，且 30 多项临床试验效果显著^[7]。

心脑血管疾病是全球死亡的主要原因，预计到 2020 年，冠心病和脑出血仍分别是人类死亡的第一和第二诱因^[8]。2016 年中国心血管病报告显示，我国心血管病死亡率居首位，高于肿瘤和其他疾病^[9]。及时有效的防治对降低心脑血管疾病的病死率、提高患者的生活质量具有非常重要的意义，也是长期的重大社会需求。研究表明活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 诱导的氧化应激带来的氧化还原失衡是心脑血管疾病的重要影响因素^[10]。 H_2 可借助其抗氧化等效应在该类疾病中发挥重要作用。本文对近十年发表的 H_2 与心脑血管代表疾病的研究作一综述，就 H_2 在心脑血管疾病中的生物学效应及可能的分子机制进行探讨。

1 H_2 在心脑血管疾病中的生物学效应

1.1 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)

AS 是一个受多因素影响且长期发展的病理过程，受累血管往往表现出由巨噬细胞参与、氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 介导的炎症反应和过度氧化应激^[11]。2008 年 Ohsawa 等以载脂蛋白 E 基因敲除的小鼠模型证明了富氢水能降低主动脉氧化应激，减弱 AS 的发生^[12]。该研究是 H_2 与 AS 的第一项研究，但并未在分子机制上作深入探讨。近年，本课题组针对 H_2 抗 AS 的效应及机制做了系列研究^[13-17]。2011 年 Song 等发现 H_2 能在转录和翻译水平减少炎症因子介导的凝集素样 ox-LDL 受体 1 的表达，抑制核转录因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 的核转位，从而发挥抗 AS 的作用^[13]。2012 年 Zong 等报道了 H_2 能有效降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平，提高高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 功能，提示 H_2 在控制脂质代谢异常中可能是一种新

型有效药理学制剂^[14]。该功能的临床试验随后在 20 位代谢综合征患者中得到验证^[15]。2012 年 Song 等进一步探究了 H_2 抗 AS 的分子机制，提出血清载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB)、血清脂质氧化和 non-HDL 胆固醇水平的下调，胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 中涉及的转运基因表达上调，动脉壁炎症因子的减少及 HDL 功能的提高均是 H_2 效应的体现^[16]。研究表明 H_2 能通过调节动脉壁炎症以及与 RCT 相关重要分子的转录和翻译来抑制 AS。血管壁上 AS 斑块破裂是导致心脑血管病急性发作的直接原因，稳定 AS 斑块、防止其破裂是预防急性心脑血管事件发生的重要策略。基于此，Song 等利用 *LDLR*^{-/-} 小鼠模型发现 H_2 能减少斑块内部脂质成分、金属基质蛋白酶 -9 (matrix metalloproteinase, MMP-9) 表达、巨噬细胞和树突状细胞数目，增加斑块稳定分数^[17]。以上研究提示 H_2 在提高 AS 斑块稳定性方面涉及多重因素，值得深入探讨。

1.2 心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)

1960 年 Jennings 等^[18] 最早提出 MIRI 的概念，经过多年研究，目前认为 ROS 生成过多、炎症反应、钙超载等多种机制参与 MIRI。 H_2 对 MIRI 作用的探究是该领域中较早开展的方向。2008 年日本学者 Hayashida 等发表了第一篇关于 H_2 治疗 MIRI 的论文，显示吸入 H_2 能促进缺氧复氧后左心室功能的恢复，减少缺血再灌注导致的梗死面积。同时该论文对各种信号气体 (CO、NO 和 H_2S) 做了对比讨论，提出不同于上述 3 种气体， H_2 没有任何毒性^[19]。与其它气体的对比研究中，美国匹兹堡大学的 Nakao 等证明了联合吸入 CO 和 H_2 对 MIRI 的治疗作用优于单独吸入 CO^[20]。日本北里大学的 Shinbo 等发现，在提高心脏保护效应的基础上，联合吸入 NO 和 H_2 可以减少 NO 引起的心脏硝基化损伤，两者可达到协同治疗的效果^[21]。2009 年孙学军课题组研发出富氢生理盐水，通过腹腔注射富氢生理盐水能降低缺血再灌注大鼠血清丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 和 8-羟基鸟嘌呤核苷 (8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG) 水平，降低炎症反应，减少细胞凋亡，保护心肌功能^[22, 23]。2012 年 Yoshida 等用更大的动物狗的心肌梗死模型在细胞水平探究了 H_2 对狗心肌 MIRI 的作用及机制，结果显示 H_2 能通过打开线粒体三磷酸腺苷敏感性钾通道并阻断线粒体通透性转

运孔的开放介导 H₂ 对心肌的保护作用^[24]。同年日本学者 Sakai 等还报道了 H₂ 对猪 MIRI 的治疗作用, 他们制备两种严重程度不同的模型 [一种是左前降支动脉 (left anterior descending coronary artery, LAD) 闭塞 12 min 后再灌注 90 min; 一种是 LAD 闭塞 40 min 后再灌注 120 min], 结果显示吸入 2% H₂ 可改善缺血再灌注过程中心肌顿抑的恢复, 吸入 4% 的 H₂ 能减少心肌梗死面积^[25]。2015 年 Zhang 等的研究显示联合使用乳酸和饱和氢盐水能较好模拟机械后适应, 有效缓解大鼠 MIRI, 该保护效应与 H₂ 减轻氧化应激, 并通过线粒体途径、丝裂原活化蛋白激酶途径减轻心肌细胞凋亡有关, 且 p38/JNK 信号通路参与其中^[26]。2017 年 Katsumata 等首次报道了 H₂ 在 20 位 ST 段抬高性心肌梗死患者中的临床试验研究, 结果显示吸入 H₂ 无任何副作用, 且能促进左心室反向重构^[27]。由于该研究涉及病例较少, 其在临床上的有效性还需进一步大规模的临床试验, 但 H₂ 摄入作为一种新型、安全、有效地缓解心肌梗死的方法, 为将来该疾病的临床治疗提供了新的方向。

1.3 CIRI

2007 年 Ohsawa 等发现吸入低浓度 H₂ 可通过选择性抗氧化显著改善大鼠 CIRI, 首次证明了少量 H₂ 的疾病治疗效果^[2]。随后 H₂ 与脑缺血的研究层出不穷。孙学军研究组于次年采用不同的脑缺血模型, 证明吸入 2% H₂ 能够治疗新生儿缺血缺氧后损伤^[4]。2009 年 Cai 等首次使用富氢生理盐水处理新生大鼠脑缺血模型, 证明通过注射而非呼吸的方式摄入 H₂ 也可以治疗 CIRI^[28]。随后富氢生理盐水对脑缺血的保护作用相继在暂时全脑缺血再灌注损伤、持续性局部脑缺血、暂时脑缺血诱导的认知功能损伤等动物模型中得到有效验证^[29-31]。2014 年 Cui 等采用四血管闭塞全脑缺血再灌注大鼠模型, 发现富氢生理盐水能减少线粒体膨大程度及膜电位损失, 维持细胞色素 C (cytochrome C, Cyt C) 含量, 增加神经细胞的生存数量, 证明 H₂ 能通过保护线粒体功能减轻神经细胞缺血再灌注损伤^[32]。2017 年 Ono 等报道了 H₂ 治疗脑缺血的临床对照试验, 证明吸入 H₂ 对急性脑缺血患者是一种安全有效的治疗方法^[33]。

1.4 蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)及早期脑损伤(early brain injury, EBI)

SAH 是一种脑血管病, 其发病机制与其他急性

损伤存在相似处, 如炎症、氧化损伤等。目前 SAH 的治疗缺乏特异性药物, 常用的有效手段是手术干预, 采用抗氧化物质治疗该疾病是正在探索的方法之一。2012 年 Zhan 等^[34] 研究显示早期吸入 2.9% 的 H₂ 可缓解神经细胞和内皮细胞氧化损伤, 减轻血脑屏障破坏、显著改善细胞凋亡, 表明 H₂ 可减轻 SAH 引起的 EBI, 发挥神经保护功能。同年 Zhuang 等^[35] 的研究显示富氢生理盐水能通过抗氧化对兔 SAH 后的 EBI 发挥减轻作用, 进一步的机制研究显示 H₂ 能通过调节 NF-κB/Bcl-xL 通路缓解兔 SAH 后的 EBI^[36]。Yuan 等^[37] 通过测定氧化应激和炎症水平, 并进行动脉血管痉挛组织结构分析, 证明 H₂ 对 SAH 后血管痉挛有良好的改善作用。2014 年 Hong 等^[38] 的研究证明 H₂ 对 SAH 早期神经细胞凋亡的抑制和神经功能的恢复作用部分是通过细胞内 Akt/GSK3β 通路实现的。2016 年 Shao 等^[39] 从 NF-κB 通路和 NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain like receptor family, pyrin domain-containing 3) 炎性体角度探究了富氢生理盐水对 SAH 诱导的 EBI 的缓解作用及可能机制, 结果显示 H₂ 处理后, 大鼠神经细胞磷酸化核因子 κB 抑制蛋白 α (phosphorylated inhibitor of nuclear factor kappaB, pIκBα)、核因子 p65、NLRP3、凋亡相关蛋白 (caspase-1、caspase-3) 表达水平以及炎症因子 [IL-1β、IL-6、肿瘤坏死因子 -α (tumor necrosis factor α, TNF-α)] 的 mRNA 水平都有所降低, 细胞质 p65 增加, 说明 H₂ 能通过调节 NF-κB 通路和 NLRP3 炎性体抑制 SAH 后 EBI。

综合上述研究结果可见, H₂ 能通过减轻氧化应激、炎症反应及细胞凋亡, 调节信号通路来减轻 SAH 后 EBI。

1.5 其它心脑血管疾病

除了前述几种研究较多的心脑血管疾病, H₂ 对心搏骤停、脑出血、高血压相关疾病等也有一定的缓解作用。Hayashida 等的研究结果显示 H₂ 可减轻大鼠心搏骤停后脑神经元变性和小胶质细胞的激活, 增加存活率^[40]。Chen 等^[41] 发现吸入 H₂ 能有效降低大鼠脑局部缺血模型中的缺血和出血体积, 提高神经行为学评分。Manaenko 等^[42] 研究发现 H₂ 在改善血脑屏障和神经功能的情况下, 还能抑制肥大细胞的激活, 表明 H₂ 治疗脑出血的功效与肥大细胞激活的阻断有关。高血压患者氧化应激是导致血管功能异常的重要因素。研究显示, H₂ 治疗对血

压无明显影响, 但能改善异常的血管功能, 降低高血压引起的左心室肥大, 缓解血脑屏障功能障碍, 对高血压引起的并发症或靶器官损伤发挥有效减轻作用^[43-45]。

2 H₂在心脑血管疾病中作用的分子机制

H₂作用的分子机制是多方面的, 起初主要集中在H₂的选择性抗氧化、抗炎和抗凋亡效应上。本文前述的研究表明H₂还能影响某些信号传导途径, 调节相关基因表达(图1)。

细胞代谢过程中会产生一系列ROS, 包括羟自由基($\cdot\text{OH}$)、过氧亚硝酸根离子(ONOO^-)、超氧自由基阴离子(O_2^-)等。这些ROS在心脑血管疾病的病理发展中有重要作用, 尤其是毒性较强的 $\cdot\text{OH}$ 和 ONOO^- 是细胞氧化损伤的主要介质。H₂分子量小, 扩散性高, 可选择性与 $\cdot\text{OH}$ 和 ONOO^- 发生反应, 减轻细胞和组织的氧化损伤, 从而对多种心脑血管疾病发挥防治作用^[2]。多项研究表明H₂可显著降低氧化应激标志物(如8-OHdG、MDA)的产生^[16, 22], 并能提高内源性抗氧化酶, 包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等的活性, 增强机体自身的抗氧化能力。另外, H₂能通过抑制某些信号蛋白的磷酸化调节信号传导途径, 包括NF- κ B、JNK(c-Jun N-terminal kinase)和Nrf2(NF-E2-related factor 2)等。H₂对这些相关通路的调节往往伴随其抗氧化作用, 且在对心脑血管疾病的防治中均得到了良好的验证(表1)。其中, Nrf2是控制内源性抗氧化系统最重要的分子, 可通过诱导相关蛋白的表达, 如血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HO-1)来发挥抗氧化功能^[50]。与NO、CO和H₂S相似, H₂可能是一种新型气体信号分子,

这个观点得到越来越多学者的认可。

许多疾病模型中往往伴随炎症损伤, 在此过程中, 自由基或ROS释放量增加, 激活促炎因子的表达。早在2001年Gharib等^[51]就曾报道吸入8个大气压的H₂对肝脏血吸虫感染引起的炎症反应具有治疗作用。2008年Buchholz等首次证明低剂量H₂(2%, 3h)的抗炎效应^[3]。针对心脑血管疾病的研究显示, H₂能减少损伤组织产生炎症因子(如TNF- α 、IL-6)^[16, 20, 37, 39, 40, 44, 52], 增加抗炎因子(IL-10)^[17], 抑制炎症反应, 也可使某些凋亡相关蛋白酶活性下降^[20, 22, 35, 38, 39, 52]。最早Cai等在2008年的研究表明, H₂能通过减少caspase依赖性凋亡缓解大鼠缺血缺氧模型的组织损伤^[4]。随后, H₂可参与调控Bcl-2、Bax、CytC等分子的研究在其他心脑血管疾病模型中相继报道^[32, 52]。通过染色法进行形态学或流式细胞分析时, 也能观察到细胞凋亡的改善^[35, 41, 47]。除此之外, H₂还能下调促炎因子的基因表达, 抑制促凋亡因子caspase-3、caspase-8和Bax的基因表达; 刺激抗凋亡因子Bcl-2和Bcl-xL的基因表达^[52]。

最近Iuchi等^[53]研究了H₂、氧化磷脂和Ca²⁺信号间的关系, 结果显示低浓度H₂能调节Ca²⁺信号传导, 并通过改变自由基链反应依赖的氧化磷脂介质的产生调节基因表达, 这为H₂参与调节信号传导和基因表达提供一种机制参考, 但由于H₂能调节不同信号通路中多种基因的表达, 所以还可能对其他信号通路产生影响。目前H₂调节信号传导及基因表达的机制还尚未清晰, 对该分子机制更详细的了解有望促进H₂在医学领域中更广泛的应用。

总之, 上述大多数分子变化属于继发于H₂治疗疾病中的伴随现象, 也许一部分分子属于H₂的直接效应, 但具体是哪种分子的变化, 为直接或间接效应以及如何发生生物学作用等问题都需要将来

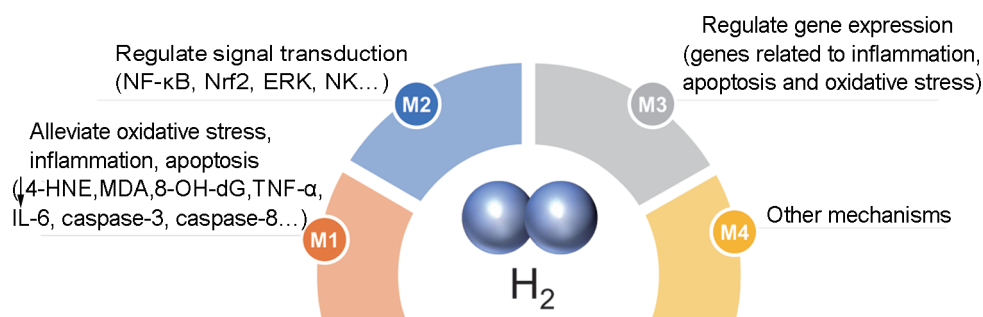


图 1. 氢气(H₂)参与心脑血管疾病的可能分子机制

Fig. 1. Schematic summary of possible molecular mechanisms of hydrogen (H₂) involved in cardiovascular and cerebrovascular diseases.

表1. 氢气(H₂)参与调节信号通路的研究Table 1. Studies about hydrogen (H₂) involved in regulating signal pathway

Diseases (Model)	Subject	Method and dose	Signaling molecules	Molecular mechanism	Reference
Neointimal hyperplasia and restenosis after angioplasty	Sprague Dawley rats	H ₂ -rich saline and medium	TNF- α /NF- κ B	Neutralized ROS and suppressed TNF- α /NF- κ B pathway	[46]
EBI following SAH	Rabbits	H ₂ -rich saline	NF- κ B/Bcl-xL	Significantly reduced neuronal apoptosis, increased NF- κ B activity and expression of Bcl-xL	[36]
VSMC proliferation and neointimal hyperplasia	Sprague Dawley rats VSMCs	H ₂ -rich saline and medium	Ras-ERK1/2-MEK1/2, Akt	Inhibited ROS production, inactivated Ras-ERK1/2-MEK1/2 and Akt pathways	[47]
Myocardial injury	H9c2 cells	H ₂ -rich medium	Nrf2/HO-1	Eliminated \cdot OH and activated Nrf2/HO-1 signaling pathway	[48]
EBI following SAH	Sprague-Dawley rats	H ₂ -rich saline	Akt/GSK3 β	Attenuated neuronal apoptosis, improved neurofunctional outcome partially via Akt/GSK3 β pathway	[38]
Atherosclerosis	LDL receptor-knockout (<i>LDLR</i> ^{-/-}) mice	H ₂ -saturated medium and saline	Nrf2	Suppressed activation of ERS and activated Nrf2 antioxidant pathway	[17]
Myocardial reperfusion injury	Sprague-Dawley rats	H ₂ -rich saline	p38/JNK	Inhibited phosphorylation of p38 and JNK	[26]
Proliferation and migration of VSMCs	VSMCs	H ₂ -rich medium	ERK1/2, p38, JNK, ERM	Reduced oxidative stress, blocked phosphorylation of ERK1/2, p38 MAPK, JNK and ERM	[49]
SAH-induced EBI	Sprague-Dawley rats	H ₂ -rich saline	NF- κ B	Inactivated NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome	[39]

TNF- α : tumor necrosis factor α ; NF- κ B: nuclear factor- κ B; ROS: reactive oxygen species; EBI: early brain injury; SAH: subarachnoid hemorrhage; VSMC: vascular smooth muscle cell; ERK: extracellular signal-regulated kinase; Nrf2: NF-E2-related factor 2; HO-1: heme oxygenase-1; LDL: low density lipoprotein; LDLR: low density lipoprotein receptor; ERS: endoplasmic reticulum stress; JNK: c-Jun NH-2-terminal kinase; ERM: ezrin/radixin/moesin; NLRP3: nucleotide-binding oligomerization domain like receptor family, pyrin domain-containing 3.

更多研究来确定。目前, 选择性抗氧化是 H₂ 生物学效应分子机制最流行的假说, 但该假说也一直面临严峻的挑战。首先, 细胞内存在大量 \cdot OH 的靶点 (如膜脂质和硫醇), 其浓度比 H₂ 浓度高很多, 不能保证使用的 H₂ 与这些靶点有效竞争发挥抗氧化作用。其次, \cdot OH 与 H₂ 反应产生 H₂O 的速率明显低于大多自由基间的反应速率, 其选择性也不能被完全认可^[54]。另外, 关于选择性抗氧化只有离体间接证据, 在体是否也具有同样的选择性, 还需更直接的证据来证明^[55]。2010 年 Hiraoka 等^[56]的研究显示, H₂ 并不能直接中和 \cdot OH, 但能通过影响生物酶活性发挥抗氧化效应, 由此提示 H₂ 可能是一种酶调节因子, 抗氧化只是 H₂ 调节作用的体现。瑞士自由基生物学研究者 Koppenol 的研究证明 H₂ 和 ONOO⁻ 几乎不发生反应, 与 \cdot OH 发生反应的可能性也不大, 从实验基础上否定了 H₂ 选择性抗氧化的说法^[57]。近年, 对 H₂ 选择性抗氧化机制的疑问

一直存在, 许多研究者正致力于探究 H₂ 作用的其他潜在分子机制。

3 总结与展望

自氢生物学创建以来, H₂ 借助抗氧化、抗炎、抗凋亡以及对信号通路、基因表达的调节等机制在心脑血管疾病的治疗中取得了一系列可喜的成果。加之 H₂ 无任何副作用, 使其在生物学上的应用受到越来越广泛的关注。但目前的研究多局限于疾病防治的效果观察层面, 对其分子机制的研究仍是该领域的一个热点与难点。仅用抗氧化、抗炎、抗凋亡等来解释 H₂ 作用的分子机制显然难以令人信服, 而对其参与调节细胞信号通路的研究还不彻底, 与哪些通路有关还需进一步证实, 且作用靶点也不确定。另外, 由动物模型实验、临床试验到临床应用, 还需进一步的努力。我们相信, 随着技术的发展及研究的深入, 对 H₂ 的治疗作用会有更全面的

认识。H₂ 作为某些心脑血管疾病治疗的潜在新药物，与其有关的医学研究成果的临床转化也会得到进一步推动，从而为心脑血管疾病的防治带来新希望。

参考文献

- Dole M, Wilson FR, Fife WP. Hyperbaric hydrogen therapy: A possible treatment for cancer. *Science* 1975; 190(4210): 152–154.
- Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura KI, Katayama Y, Asoh S, Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 2007; 13(6): 688–694.
- Buchholz BM, Kaczorowski DJ, Sugimoto R, Yang R, Wang Y, Billiar TR, McCurry KR, Bauer AJ, Nakao A. Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury. *Am J Transplant* 2008; 8(10): 2015–2024.
- Cai JM, Kang ZM, Liu WW, Luo X, Qiang S, Zhang JH, Ohta S, Sun XJ, Xu WG, Tao HY, Li RP. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Neurosci Lett* 2008; 441(2): 167–172.
- George JF, Agarwal A. Hydrogen: another gas with therapeutic potential. *Kidney Int* 2010; 77(2): 85–87.
- Chuai YH (揣云海), Sun XJ, Cai JM. Biology of hydrogen and its medical applications. *Acta Biophys Sin (生物物理学报)* 2012; 28(9): 705–718 (in Chinese with English abstract).
- Iida A, Nosaka N, Yumoto T, Knaup E, Naito H, Nishiyama C, Yamakawa Y, Tsukahara K, Terado M, Sato K. The clinical application of hydrogen as a medical treatment. *Acta Med Okayama* 2016; 70(5): 331–337.
- Sheu JR, Thomas PA, Cheng JT. Novel drugs development for cardio-/cerebrovascular diseases. *Biomed Res Int* 2014; 2014(6): 467936.
- Chen WW (陈伟伟), Gao RL, Liu LS, Zhu ML, Wang W, Wang YJ, Wu ZS, Li HJ, Gu DF, Yang YJ, Zheng Z, Jiang LX, Hu SS. Summary of Chinese cardiovascular disease report 2016. *Chin Circ J (中国循环杂志)* 2017; 32(6): 521–530 (in Chinese).
- Madamanchi NR, Runge MS. Redox signaling in cardiovascular health and disease. *Free Radic Biol Med* 2013; 61(8): 473–501.
- Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004; 84(4): 1381–1478.
- Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, Ishikawa M, Ohta S. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 377(4): 1195–1198.
- Song GH, Tian H, Liu J, Zhang HL, Sun XJ, Qin SC. H₂ inhibits TNF- α -induced lectin-like oxidized LDL receptor-1 expression by inhibiting nuclear factor κ B activation in endothelial cells. *Biotechnol Lett* 2011; 33(9): 1715–1722.
- Zong CL, Song GH, Yao ST, Li LQ, Yu Y, Feng L, Guo SD, Luo T, Qin SC. Administration of hydrogen-saturated saline decreases plasma low-density lipoprotein cholesterol levels and improves high-density lipoprotein function in high-fat diet-fed hamsters. *Metabolism* 2012; 61(6): 794–800.
- Song GH, Li M, Sang H, Zhang LY, Li XH, Yao ST, Yu Y, Zong CL, Xue YZ, Qin SC. Hydrogen-rich water decreases serum low-density lipoprotein cholesterol levels and improves high-density lipoprotein function in patients with potential metabolic syndrome. *J Lipid Res* 2013; 54(7): 1–24.
- Song GH, Tian H, Qin SC, Sun XJ, Yao ST, Zong CL, Luo YY, Liu J, Yu Y, Sang H, Wang XN. Hydrogen decreases athero-susceptibility in apolipoprotein B-containing lipoproteins and aorta of apolipoprotein E knockout mice. *Atherosclerosis* 2012; 221(1): 55–65.
- Song GH, Zong CL, Zhang ZQ, Yu Y, Yao ST, Jiao P, Tian H, Zhai L, Zhao H, Tian SY, Zhang XJ, Wu Y, Sun XJ, Qin SC. Molecular Hydrogen stabilizes atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2015; 87: 58–68.
- Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 1960; 70(1): 68–78.
- Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, Shinmura K, Tamaki K, Kimura K, Endo J, Katayama T, Kawamura A, Kohsaka S, Makino S, Ohta S, Ogawa S, Fukuda K. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 373(1): 30–35.
- Nakao A, Kaczorowski DJ, Wang Y, Cardinal JS, Buchholz BM, Sugimoto R, Tobita K, Lee S, Toyoda Y, Billiar TR. Amelioration of rat cardiac cold ischemia/reperfusion injury with inhaled hydrogen or carbon monoxide, or both. *J Heart Lung Transpl* 2010; 29(12): 1442; discussion 1442–1443.
- Shinbo T, Kokubo K, Sato Y, Hagiri S, Hataishi R, Hirose M, Kobayashi H. Breathing nitric oxide plus hydrogen gas reduces ischemia-reperfusion injury and nitrotyrosine production in murine heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305(4): 542–550.
- Sun Q, Kang Z, Cai JM, Liu WW, Liu Y, Zhang JH, Denoble PJ, Tao HY, Sun XJ. Hydrogen-rich saline protects myocardium against ischemia/reperfusion injury in rats. *Exp Biol Med* 2009; 234(10): 1212–1219.
- Zhang YF, Sun Q, He B, Xiao J, Wang ZN, Sun XJ. Anti-

- inflammatory effect of hydrogen-rich saline in a rat model of regional myocardial ischemia and reperfusion. *Int J Cardiol* 2011; 148(1): 91–95.
- 24 Yoshida A, Asanuma H, Sasaki H, Sanada S, Yamazaki S, Asano Y, Shinozaki Y, Mori H, Shimouchi A, Sano M, Asakura M, Minamino T, Takashima S, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M. H₂ mediates cardioprotection via involvements of KATP channels and permeability transition pores of mitochondria in dogs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012; 26(3): 217–226.
- 25 Sakai K, Cho S, Shibata I, Yoshitomi O, Maekawa T, Sumikawa K. Inhalation of hydrogen gas protects against myocardial stunning and infarction in swine. *Scand Cardiovasc J* 2012; 46(3): 183–189.
- 26 Zhang GM, Gao S, Li XY, Zhang LL, Tan H, Xu L, Chen YY, Geng YJ, Lin YL, Aertker B, Sun YY. Pharmacological postconditioning with lactic acid and hydrogen rich saline alleviates myocardial reperfusion injury in rats. *Sci Rep* 2015; 5: 9858.
- 27 Katsumata Y, Sano F, Abe T, Tamura T, Fujisawa T, Shiraishi Y, Kohsaka S, Ueda I, Homma K, Suzuki M. 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. *Circ J* 2017; 81(7): 940–947.
- 28 Cai JM, Kang ZM, Liu K, Liu WE, Li RP, Zhang JH, Luo X, Sun XJ. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Brain Res* 2009; 1256: 129–137.
- 29 Ji Q, Hui KL, Zhang LD, Sun XJ, Li WY, Duan ML. The effect of hydrogen-rich saline on the brain of rats with transient ischemia. *J Surg Res* 2011; 168(1): e95.
- 30 Li JJ, Dong YS, Chen HG, Han HZ, Yu YH, Wang GL, Zeng Y, Xie KL. Protective effects of hydrogen-rich saline in a rat model of permanent focal cerebral ischemia via reducing oxidative stress and inflammatory cytokines. *Brain Res* 2012; 1486(1): 103–111.
- 31 Ge PF, Zhao JW, Li SL, Ding YC, Yang FW, Luo YN. Inhalation of hydrogen gas attenuates cognitive impairment in transient cerebral ischemia via inhibition of oxidative stress. *Neurol Res* 2012; 34(2): 187–194.
- 32 Cui YM, Zhang H, Ji M, Jia MH, Chen HX, Yang JJ, Duan ML. Hydrogen-rich saline attenuates neuronal ischemia-reperfusion injury by protecting mitochondrial function in rats. *J Surg Res* 2014; 192(2): 564–572.
- 33 Ono H, Nishijima Y, Ohta S, Sakamoto M, Kinone K, Horikosi T, Tamaki M, Takeshita H, Futatuki T, Ohishi W. Hydrogen gas inhalation treatment in acute cerebral infarction: A randomized controlled clinical study on safety and neuroprotection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26(11): 2587–2594.
- 34 Zhan Y, Chen C, Suzuki H, Hu Q, Zhi X, Zhang JH. Hydrogen gas ameliorates oxidative stress in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats. *Crit Care Med* 2012; 40(4): 1291–1296.
- 35 Zhuang Z, Zhou ML, You WC, Zhu L, Ma CY, Sun XJ, Shi JX. Hydrogen-rich saline alleviates early brain injury via reducing oxidative stress and brain edema following experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *BMC Neurosci* 2012; 13(1): 47.
- 36 Zhuang Z, Sun XJ, Zhang X, Liu HD, You WC, Ma CY, Zhu L, Zhou ML, Shi JX. Nuclear factor- κ B/Bcl-XL pathway is involved in the protective effect of hydrogen-rich saline on the brain following experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *J Neurosci Res* 2013; 91(12): 1599–1608.
- 37 Yuan H, Guo SX, Chen S, Sun CR, Zhang JM, Sun XJ. Beneficial effect of hydrogen-rich saline on cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *J Neurosci Res* 2012; 90(8): 1670–1680.
- 38 Hong Y, Shao AW, Wang JF, Chen S, Wu HJ, McBride DW, Wu Q, Sun XJ, Zhang JM. 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. *PLoS One* 2014; 9(4): e96212.
- 39 Shao AW, Wu HJ, Hong Y, Tu S, Sun XJ, Wu Q, Zhao Q, Zhang JM, Sheng JF. Hydrogen-rich saline attenuated subarachnoid hemorrhage-induced early brain injury in rats by suppressing inflammatory response: Possible involvement of NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome. *Mol Neurobiol* 2016; 53(5): 3462–3476.
- 40 Hayashida K, Sano M, Kamimura N, Yokota T, Suzuki M, Ohta S, Fukuda K, Hori S. Hydrogen inhalation during normoxic resuscitation improves neurological outcome in a rat model of cardiac arrest independently of targeted temperature management. *Circulation* 2014; 130(24): 2173–2180.
- 41 Chen CH, Manaenko A, Zhan Y, Liu WW, Ostrowki RP, Tang J, Zhang JH. Hydrogen gas reduced acute hyperglycemia-enhanced hemorrhagic transformation in a focal ischemia rat model. *Neuroscience* 2010; 169(1): 402–414.
- 42 Manaenko A, Lekic T, Ma Q, Zhang JH, Tang J. Hydrogen inhalation ameliorated mast cell mediated brain injury after ICH in mice. *Crit Care Med* 2014; 41(5): 1266–1275.
- 43 Zheng H, Yu YS. Chronic hydrogen-rich saline treatment attenuates vascular dysfunction in spontaneous hypertensive rats. *Biochem Pharmacol* 2012; 83(9): 1269–1277.
- 44 Yu YS, Zheng H. Chronic hydrogen-rich saline treatment reduces oxidative stress and attenuates left ventricular hyper-

- trophy in spontaneous hypertensive rats. *Mol Cell Biochem* 2012; 365(1): 233–242.
- 45 Takeuchi S, Nagatani K, Otani N, Nawashiro H, Sugawara T, Wada K, Mori K. Hydrogen improves neurological function through attenuation of blood-brain barrier disruption in spontaneously hypertensive stroke-prone rats. *BMC Neurosci* 2015; 16(1): 22.
- 46 Qin ZX, Yu P, Qian DH, Song MB, Tan H, Yu Y, Li W, Wang H, Liu J, Wang Q, Sun XJ, Jiang H, Zhu JK, Lu W, Huang L. Hydrogen-rich saline prevents neointima formation after carotid balloon injury by suppressing ROS and the TNF- α /NF- κ B pathway. *Atherosclerosis* 2012; 220(2): 343–350.
- 47 Chen YL, Jiang JY, Miao HB, Chen XJ, Sun XJ, Li YJ. Hydrogen-rich saline attenuates vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia by inhibiting reactive oxygen species production and inactivating the Ras-ERK1/2-MEK1/2 and Akt pathways. *Int J Mol Med* 2013; 31(3): 597–606.
- 48 Xie Q, Li XX, Zhang P, Li JC, Cheng Y, Feng YL, Huang BS, Zhuo YF, Xu GH. Hydrogen gas protects against serum and glucose deprivation-induced myocardial injury in H9c2 cells through activation of the NF-E2-related factor 2/heme oxygenase 1 signaling pathway. *Mol Med Rep* 2014; 10(2): 1143–1149.
- 49 Zhang YX, Xu JT, You XC, Wang C, Zhou KW, Li P, Sun P, Wang L, Wang TH. Inhibitory effects of hydrogen on proliferation and migration of vascular smooth muscle cells via down-regulation of mitogen/activated protein kinase and ezrin-radixin-moesin signaling pathways. *Chin J Physiol* 2016; 59(1): 46–55.
- 50 Huang CS, Kawamura T, Toyoda Y, Nakao A. Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas. *Free Radic Res* 2010; 44(9): 971–982.
- 51 Gharib B, Hanna S, Abdallahi OM, Lepidi H, Gardette B, De Reggi M. Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasite-induced liver inflammation. *C R Acad Sci III* 2001; 324(8): 719–724.
- 52 Kawamura T, Huang CS, Tochigi N, Lee S, Shigemura N, Billiar TR, Okumura M, Nakao A, Toyoda Y. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of lung transplant-induced ischemia/reperfusion injury in rats. *Transplantation* 2010; 90(12): 1344–1351.
- 53 Iuchi K, Imoto A, Kamimura N, Nishimaki K, Ichimiya H, Yokota T, Ohta S. Molecular hydrogen regulates gene expression by modifying the free radical chain reaction-dependent generation of oxidized phospholipid mediators. *Sci Rep* 2016; 6: 18971.
- 54 Li HM, Shen L, Ge JW, Zhang RF. The transfer of hydrogen from inert gas to therapeutic gas. *Med Gas Res* 2017; 7(4): 265–272.
- 55 Sun XJ (孙学军), Kang ZM, Liu WW. *Hydrogen Molecular Biology*, 1st ed. Shanghai: Second Military Medical University Press, 2013, 165–166 (in Chinese).
- 56 Hiraoka A, Inaba H, Suzuki E, Kasai K, Suzuki H, Shinohara A, Shirao M, Kubo K, Yoshimura Y. *In vitro* physicochemical properties of neutral aqueous solution systems (water products as drinks) containing hydrogen gas, 2-carboxyethyl germanium sesquioxide, and platinum nanocolloid as additives. *J Health Sci* 2010; 56(2): 167–174.
- 57 Penders J, Kissner R, Koppenol WH. ONOOH does not react with H₂: Potential beneficial effects of H₂ as an antioxidant by selective reaction with hydroxyl radicals and peroxyxynitrite. *Free Radic Biol Med* 2014; 75: 191–194.