

氫分子醫學

保健及疾病治療論文彙集

台灣氫氧應用研究推廣學會

2014/12/10

本論文彙集電子檔請詳見「氫分子醫學保健及疾病治療論文彙集」部落格
(h2bestdrug.blogspot.tw)可網上閱讀或PDF檔全文下載

說明

氫分子醫學近年來在國際上有越來越多臨床研究，氫分子在人體上的應用主要可分為保健、美容及治療疾病。亞洲對於研究氫分子醫學知名學者為大陸的孫學軍醫師及日本的太田成男醫師，這兩位醫師對於以氫氣、氫水不同型態使用於人體之臨床實驗具有較深入之研究。尤其孫學軍醫師除了非常認真投入臨床實驗並充分收集資訊，收集了全球有關氫分子醫療之所有論文，遴選後放置論文摘要於其個人部落格，並依據每篇內容提出他的專業分析見解。本資料之論文收集大多數都是從孫學軍醫師的部落格所節錄，可了解到氫分子醫學應用於治療人體各部位器官疾病之效果。若是整體看完此份資料，可以認識到氫分子之特殊性質，對於使用於身體保健及疾病治療的效果是非常獨特的，它具備所有元素中最強的抗氧化力、消炎性，並有細胞復原能力。氫分子已經跳脫了傳統營養品及化學藥物之使用方式，甚至可治癒一般藥物難以治療的疾病，這並非廣告詞，而是經過醫學專家，做過許多不同的臨床實驗所一一驗證的。氫分子對於保健、美容、治療疾病三大領域皆具有非常好的效果，且可以分別應用。氫分子醫療對人體各類器官疾病和損傷的治療研究已經接近飽和，並可了解到氫氣是一種無副作用、十分安全方便的疾病治療手段，可說是一種[綠色藥物]。因此預測這一促進人類健康，而且可方便經濟使用的重要發現，未來將影響全球之醫藥需求及醫療體系，引發[氫分子醫學革命]。

宇宙中氫佔有 90%的原子數，科學家認為宇宙大爆炸時，最早產生的就是氫，因此它是萬物產生前最古老的元素。在地球上我們四處都可以看見氫分子的蹤跡，包含水及有機化合物等，因為氫很容易與氧及碳結合。人體中約有 70%的水分 H_2O ，因此人類身體裡原來就有含量相當高的氫，氫也扮演著人體生物功能運作之重要角色。在人的身體增加氫的含量，會得到什麼樣的好處？可以保健？促進新陳代謝？抗氧化？細胞年輕化？可以治療疾病？氫氣吸太多時是否會危害身體？為何氫分子會有如此神奇的力量？在本收集資料裡的臨床實驗論文，將會一一去驗證這些疑問，為我們帶來全新之醫療、保健觀點。

目錄

第 1 章 氫分子醫學綜論	17
1-1 氫分子醫學革命.....	17
1-2 氫氣在醫學領域的研究進展.....	24
1-3 氫氣治療疾病的臨床研究資訊	34
1-4 氫氣治療學的起源和發展	39
1-5 氫氣生物學-1	43
1-6 氫氣生物學-2	58
1-7 氫氣-無色無味的健康衛士.....	67
1-8 氣體營養素.....	71
1-9 氫氣—從潛水呼吸氣到綠色藥物.....	73
1-10 氫氣治療疾病相關問題訪談.....	78
1-11 如何使用氫氣治療疾病.....	82
1-12 醫學專家：氫氣治病將引發醫療領域新觀念.....	84
1-13 氫氣將對人類健康產生重大影響.....	85
1-14 氫水的治療-魔法的水.....	87
 第 2 章 氫分子醫療的原理及特性	89
2-1 氫氣從生理性惰性氣體到獨特抗氧化劑.....	89
2-2 氫汽水還是氫聖水.....	89
2-3 氫氣呼吸後人血液中氫氣濃度的變化規律.....	92
2-4 氫氣皮下注射療法簡介.....	94
2-5 氫氣也是氣體信號分子.....	97
2-6 氫氣具有信號作用的新證據.....	98
2-7 檢測皮膚釋放氫氣可以分析體內氫氣濃度.....	111
2-8 氫氣的基因效應.....	114

2-9 氫氣對基因表達的影響.....	115
2-10 氧氣有毒可殺人.....	117
2-11 氫氣的毒理學資料.....	120
2-12 電解水確實能治病.....	121
2-13 氫氣是電解水治療疾病的真正原因.....	123
2-14 氫氣通過調節氧化還原酶發揮作用.....	126
2-15 氫為什麼那麼牛.....	127
2-16 氫氣是一種新的治療手段.....	130
2-17 氫氣對缺血再灌注損傷的治療價值.....	131
2-18 氫氣是新的鎮痛物質.....	133
2-19 氫氣是否可以影響微循環.....	135
2-20 一種具有治療缺血再灌注損傷功能的含氫注射液.....	139
2-21 關於自由基的一點看法.....	143
2-22 自由基和氣體信號分子.....	145
2-23 生物學領域被遺忘的自由基.....	148
2-24 自由基生物醫學發展方向.....	149
2-25 金屬元素也屬於自由基.....	151
2-26 關於還原損傷和氧化損傷.....	153
2-27 再談還原損傷.....	154
2-28 負氫離子資料追蹤.....	155
2-29 負氫離子是否能治病.....	167
2-30 什麼是氫復蘇.....	170
2-31 氫氣的神奇醫學作用.....	171
2-32 氫氣生物學效應的發現.....	176
2-33 氫氣生物學及其醫學應用.....	179
2-34 氫氣生物學效應研究中存在的幾個問題.....	197

2-35 氫氣生物學效應三種機制和兩大謎團.....	199
2-36 關於氫氣生物學的常見問題.....	202
2-37 溶液中氫氣含量的簡易檢測方法.....	204
2-38 研究氫氣的效應如何避免內源性氫氣的干擾.....	207
第 3 章 氫之抗氧化及抗炎性.....	211
3-1 氫氣與健康.....	211
3-2 氫的抗氧化作用.....	213
3-3 氫氣選擇性抗氧化作用的發現	216
3-4 氫氣的選擇性抗氧化.....	219
3-5 抗氧化的手段與健康.....	220
3-6 氫氣是治療線粒體疾病新型抗氧化物質.....	221
3-7 氫原子水也是理想的抗氧化物質.....	223
3-8 氫氣沒有直接抗氧化作用	226
3-9 氫氣保護神經損傷可能不僅是抗氧化.....	228
3-10 氧化應激與抗氧化治療.....	231
3-11 醫學氣體和內源性抗氧化.....	233
3-12 氫氣通過抑制活性氧減少血管內皮細胞凋亡.....	236
3-13 氫氣通過抑制巨噬細胞啟動治療炎症反應.....	237
3-14 氫氣可治療膿毒症.....	239
3-15 氫氣混合氣吸入可治療膿毒症.....	241
3-16 氫氣生理鹽水對膿毒症的治療作用.....	242
3-17 氫氣治療多器官功能衰竭	244
3-18 氫氣對抗體外迴圈後系統炎症.....	246
3-19 呼吸氫氣對感染性休克的治療作用研究.....	248
3-20 氫氣通過血紅素加氧酶 1 發揮抗炎作用.....	249

3-21 氫氣對 miRNA 的調節作用	252
第 4 章 氫對於免疫性疾病的治療.....	253
4-1 氫氣治療自身免疫性疾病.....	253
4-2 氫氣可治療類風濕性關節炎.....	255
4-3 氫氣對神經系統炎症損傷的治療機制.....	256
4-4 氫氣治療再生障礙性貧血.....	260
第 5 章 氫分子治療腫瘤及癌症	262
5-1 腫瘤也是神經病.....	262
5-2 氫氣能治療腫瘤的新證據.....	263
5-3 氫氣對介入導致的新生內膜增生具有抑制作用.....	264
5-4 氫氣可減輕腫瘤壞死因數誘導的成骨細胞損傷.....	266
5-5 生物材料鎂釋放氫氣對腫瘤細胞作用的研究.....	267
5-6 高壓氫氣治療皮膚鱗狀細胞癌的研究.....	268
5-7 氫氣和納米鉑的協同效應.....	269
5-8 氫氣預防小鼠輻射誘導的淋巴瘤.....	271
5-9 負氫離子水有抗癌和治療糖尿病的能力.....	276
第 6 章 氫分子對於腦部神經疾病及損傷的治療	277
6-1 治療性氣體和腦缺血轉化醫學.....	277
6-2 靜脈射氫氣注射液治療腦缺血患者的安全性	278
6-3 呼吸氫氣可提高嚴重全腦缺血生存率（自噬）	280
6-4 呼吸氫氣保護腦缺血後認知功能.....	281
6-5 氫氣治療新生兒腦缺血的實驗.....	283
6-6 氫氣可治療新生兒腦缺血缺氧	284

6-7 氫氣生理鹽水對局部持續性腦缺血的治療作用	294
6-8 氫氣對全腦缺血的治療作用	296
6-9 呼吸氫氣可治療高血糖增強腦出血誘發的腦出血損傷	297
6-10 氫氣生理鹽水對蛛網膜下腔出血後腦血管痙攣的治療作用	299
6-11 氫氣可以抑制腦出血後肥大細胞啟動	301
6-12 呼吸少量氫氣能有效治療腦創傷，改善腦功能	303
6-13 氫氣對新生兒窒息後腦損傷有保護作用	304
6-14 氫共同呼吸可以對抗新生兒七氟烷麻醉後腦損傷	306
6-15 日本國防醫學院開展氫氣治療急性腦損傷研究	308
6-16 呼吸氫氣對雙側頸總動脈缺血再灌注腦損傷的治療作用	309
6-17 氫氣鹽水治療一氧化碳中毒後腦免疫性損傷	310
6-18 氫氣生理鹽水對急性一氧化碳中毒腦神經損傷的治療作用	311
6-19 氫氣可治療一氧化碳中毒遲發性腦病（CCM）	313
6-20 氫氣鹽水治療膿毒症腦損傷	316
6-21 氫氣對深低溫停迴圈後腦損傷的保護作用	321
6-22 氫氣對顱腦創傷的治療作用	322
6-23 氫氣生理鹽水對腦損傷的治療作用	324
6-24 氫氣是否可以治療肝性腦病	326
6-25 《醫學氣體研究》首發氫氣醫學研究-腦外科手術應用	329
6-26 氫氣治療巴金森病首次獲得的臨床證據	331
6-27 氫氣對巴金森氏病的治療和預防作用	334
6-28 氫氣小劑量連續給藥治療巴金森病效果顯著	336
6-29 氫氣治療巴金森的實驗研究綜述	338
6-30 氫氣治療老年性癡呆	341
6-31 氫氣可治療老年性癡呆	342
6-32 氫氣治療應激引起的神經損傷	344

6-33 氫氣治療維生素 C 缺乏引起的神經損傷.....	347
6-34 氫氣對新生兒窒息性神經血管病變的保護作用	350
6-35 日本學者已開展氫氣治療 MSA 和 PSP 的臨床研究.....	354
6-36 中風的非藥物治療.....	358
第 7 章 氫對於眼疾的治療.....	359
7-1 氫氣對眼科疾病治療作用的研究.....	359
7-2 氫氣治療白內障.....	361
7-3 氫氣對蛛網膜下出血治療作用的研究.....	363
7-4 呼吸氫氣對蛛網膜下腔出血的治療作用.....	364
7-5 氫氣生理鹽水對兔蛛網膜下腔出血早期腦損傷具有保護作用.....	366
7-6 氫氣治療視網膜缺血再灌注損傷.....	368
7-7 氫清除法檢測視視網膜乳頭血流.....	369
7-8 氫氣對 miRNA 的調節作用.....	371
7-9 氫氣對谷氨酸誘導的視網膜興奮損傷具有保護作用.....	372
7-10 氫氣對藍光誘導的視網膜損傷的保護作用.....	375
7-11 氫氣治療視網膜病變.....	377
7-12 氫氣治療糖尿病視網膜病變的研究.....	379
7-13 氫氣水滴眼睛能避免角膜血管增生.....	381
第 8 章 氫對於耳疾之治療.....	383
8-1 氫氣能對抗內耳毛細胞氧化損傷.....	383
8-2 氫氣治療聽神經病.....	385
8-3 氫氣預防雜訊性耳聾.....	386
8-4 雜訊性聽力損失藥物治療研究進展(氫氣)	389

第 9 章 氫對於呼吸系統之治療.....	391
9-1 氫氣通過增加 NFkB 對機械性肺通氣肺損傷的保護作用.....	391
9-2 呼吸氫氣對機械性肺通氣引起的肺損傷的保護作用.....	392
9-3 呼吸氫氣對 LPS 誘導的肺損傷具有保護作用.....	395
9-4 氫氣治療小腸缺血引起的肺損傷.....	397
9-5 高壓氫氣可對抗二氧化碳呼吸刺激效應.....	398
9-6 氫氣對肺缺血再灌注損傷的治療作用.....	399
9-7 氫氣通過 Nrf2 途徑保護高氧誘導的肺損傷.....	402
9-8 氫氣治療大鼠肺缺血再灌注損傷.....	404
9-9 氫氣對 LPS 誘導急性肺損傷保護.....	405
9-10 氫氣對嚴重燒傷休克後肺損傷的治療作用.....	406
9-11 氫氣治療慢性阻塞性肺損傷(COPD)	408
9-12 氫氣治療慢性氧中毒的機制.....	410
9-13 氫水可治療肺動脈高壓.....	414
9-14 氫氣對肺組織基因表達的影響	415
9-15 氫氣可治療支氣管哮喘.....	417
 第 10 章 氫對於心臟血管疾病之治療.....	 420
10-1 氫氣治療心肌缺血再灌注損傷.....	420
10-2 氫氣和一氧化氮聯合治療心肌缺血	421
10-3 氫氣對豬心肌缺血再灌注損傷的治療作用.....	423
10-4 氫氣可啟動 KATP 通道治療心肌缺血再灌注損傷.....	425
10-5 氫氣通過抗炎症作用治療心肌缺血再灌注損傷.....	427
10-6 日本學者擬開展氫氣呼吸治療急性心肌梗死經皮冠狀動脈介入治療..	428
10-7 氫氣可以提高心臟驟停復蘇後生存率.....	430
10-8 氫氣治療大鼠心肌梗死.....	432

10-9 氫氣對靜脈動脈化後內膜增生抑制作用	434
10-10 氫氣治療動脈硬化的分子機制研究	436
10-11 氫氣對牙周炎誘導的動脈硬化具有治療作用	437
10-12 氫氣治療 apoE 基因缺陷動物的動脈硬化	439
10-13 氫氣生理鹽水對高脂飲食引起的動脈硬化治療作用機制	441
10-14 氫氣治療妊娠高血壓綜合征（子癇）	444
10-15 氫氣生理鹽水改善自發性高血壓後血管功能異常	446
10-16 氫氣在介入治療中的具有應用前景	447
10-17 氫氣鹽水治療降低高血壓後左心室肥大	450
10-18 氫氣對肺動脈高壓的具有治療作用	451
10-19 氫氣具有抗血小板聚集的作用	454
 第 11 章 氫分子治療肝臟疾病	458
11-1 氫氣治療肝臟疾病的研究進展	458
11-2 氫氣水治療慢性乙肝的臨床研究	461
11-3 氫氣（來自腸道細菌）可保護肝炎	463
11-4 氫氣對內毒素誘導的肝損傷的保護作用	477
11-5 氫氣呼吸對肝臟大部切除後損傷的治療作用	479
11-6 氫氣水可提高肝癌患者放射治療後的生活品質	480
11-7 氫氣治療非酒精性脂肪性肝病並可預防肝癌發生	483
11-8 氫氣對非酒精性脂肪肝的治療價值	485
11-9 氫鹽水對大鼠酒精性肝損傷的保護作用	486
11-10 氫氣治療肝缺血再灌注損傷	494
11-11 氫氣可治療肝硬化	495
11-12 氫水對小鼠肝纖維化的作用	497
11-13 含氫電解水治療四氯化碳誘導的肝臟損傷	498

11-14 高壓氫氣治療肝寄生蟲的研究.....	500
11-15 氫氣可治療膽管阻塞引起的肝損傷.....	501
第 12 章 氫對胰臟疾病的治療	503
12-1 氫氣治療牛磺酸膽酸誘導的急性胰腺炎.....	503
12-2 氫氣生理鹽水治療創傷性胰腺炎.....	504
12-3 氫氣治療急性胰腺炎	507
第 13 章 氫對腸胃疾病之治療.....	511
13-1 氫氣治療結腸炎.....	511
13-2 中國學者發現氫氣可治療潰瘍性結腸炎	513
13-3 氫氣治療新生兒壞死小腸結腸炎.....	515
13-4 氫氣治療小腸缺血再灌注損傷.....	516
13-5 氫氣治療小腸缺血再灌注損傷後細胞凋亡.....	519
13-6 直腸充氣療法.....	520
13-7 氫氣可以治療應激性潰瘍-急性胃炎.....	522
第 14 章 氫對腎臟疾病之治療	523
14-1 氫氣可治療人類糖尿病.....	523
14-2 氫氣對糖尿病腎病治療作用的機制研究.....	524
14-3 日本日田天領水的抗糖尿病作用.....	525
14-4 氫氣是電解水治療糖尿病的關鍵原因.....	526
14-5 氫氣生理鹽水治療腎臟缺血再灌注損傷.....	529
14-6 氫氣器官保護液可保護腎臟冷缺血再灌注損傷.....	530
14-7 氫氣治療腎臟缺血再灌注損傷.....	534
14-8 氫氣治療腎缺血再灌注損傷.....	535

14-9 氫氣對慶大黴素誘導的腎臟毒具有保護作用	536
14-10 氫氣對慢性腎臟病（CKD）的治療作用	537
14-11 氫氣治療輸尿管阻斷後腎損傷	538
14-12 氫氣保護腎臟的最新證據	540
14-13 新型含氫氣透析液	541
14-14 氫氣可抑制腹膜透析引起的腹腔氧化應激	542
 第 15 章 氫氣對生殖系統、功能的治療	544
15-1 呼吸氫氣可以治療睪丸缺血再灌注損傷	544
15-2 氫氣對伽瑪射線誘導的睪丸損傷具有保護作用	546
15-3 氫氣可以治療睪丸扭轉	547
15-4 氫氣可治療糖尿病男性性功能障礙	549
15-5 氫氣可以治療糖尿病 ED	553
 第 16 章 氫氣對肌肉的治療	555
16-1 氫氣治療肌肉病的雙盲對照臨床試驗	555
16-2 氫氣對肢體廢用性萎縮（癱瘓後）的作用	557
 第 17 章 氫對於皮膚疾病的治療	560
17-1 氫氣生理鹽水注射治療急性皮膚紅斑疾病 4 例報導	560
17-2 氫氣治療糖尿病皮膚損傷的細胞學研究	564
17-3 氫水可以治療褥瘡	568
 第 18 章 氫氣對於骨骼之治療	571
18-1 氫氣治療失重引起的骨質疏鬆	571
18-2 氫氣水可預防卵巢切除後骨質疏鬆	573

18-3 氫氣可否治療骨關節炎.....	574
18-4 氫氣抑制破骨細胞分化.....	576
第 19 章 氫對於脊髓之治療.....	577
19-1 氫氣生理鹽水對脊髓缺血的治療作用.....	577
19-2 氫氣對脊髓缺血損傷的治療作用.....	579
19-3 氫氣生理鹽水可治療大鼠脊髓損傷.....	580
第 20 章 氫氣對口腔的治療.....	582
20-1 氫氣水可以治療牙周病.....	582
第 21 章 氫氣治療中毒.....	584
21-1 氫氣對抗砒霜中毒	584
21-2 氫氣對百草枯中毒肺損傷的治療作用.....	586
21-3 氫氣治療慢性氧中毒.....	588
21-4 三聚氰胺中毒可以用電解水治療.....	591
21-5 中國學者發現氫氣或可應對鎘大米問題.....	592
21-6 氫氣通過降低氧化應激減小化療藥物順鉑誘導的耳毒性.....	594
21-7 氫氣對順鉑腎臟毒的治療作用.....	597
第 22 章 氫分子治療放射性疾病.....	599
22-1 氫氣可以預防和治療放射損傷.....	599
22-2 氫氣是一種輻射防護劑.....	603
22-3 氫氣可有效治療急性放射病.....	605
22-4 氫氣對放射損傷的治療作用.....	606
22-5 氫氣對抗輻射性皮膚損傷.....	607

22-6 氫氣對輻射損傷有沒有作用.....	609
22-7 氫氣可保護輻射引起的睪丸損傷.....	611
22-8 氫氣和輻射防護.....	612
22-9 美國國家航空航天局：氫氣或可預防太空病.....	613
22-10 氫氣治療放射性肺損傷.....	615
22-11 氫氣對放射性心臟損傷的治療作用.....	616
22-12 氫氣水長期飲用可保護心臟和大血管移植後損傷.....	617

第 23 章 氫氣對於器官移植損傷之治療.....619

23-1 氫水能治療心臟移植的排異反應.....	619
23-2 氫氣可治療心臟移植後損傷.....	620
23-3 氫氣水長期飲用可保護心臟和大血管移植後損傷.....	621
23-4 氫氣對皮膚移植損傷的保護作用.....	623
23-5 氫氣治療急性宿主抗移植物反應.....	627
23-6 氫氣可以提高體外心臟保存效果.....	628
23-7 氫氣可治療慢性移植腎病.....	630
23-8 氫氣可以作為體外器官保護劑.....	631
23-9 呼吸氫氣可降低移植肺損傷.....	633
23-10 呼吸氫氣對肺臟器官移植的保護作用.....	635
23-11 呼吸氫氣對肺移植後肺損傷的保護作用.....	637
23-12 氫氣呼吸對體外肺器官灌流的保護作用.....	640
23-13 心臟氫氣水沐浴.....	642
23-14 氫氣水對移植心臟炎症損傷的保護作用.....	645
23-15 氫氣治療心臟移植後缺血損傷.....	647
23-16 氫氣治療小腸移植後炎症損傷(一).....	648
23-17 氫氣治療小腸移植後炎症損傷(二).....	650

第 24 章 氫氣治療精神病及神經病.....	652
24-1 氫氣是否可以治療精神疾病	652
24-2 氫氣保護神經損傷可能不僅是抗氧化.....	652
24-3 氫氣能治療精神分裂症	656
 第 25 章 氫分子保健美容養生功能.....	658
25-1 氫氣通過下調 CD36 表達抑制肝細胞攝取脂肪酸和脂肪積聚.....	658
25-2 含氫氣水沐浴可對抗紫外線.....	660
25-3 氫氣生理鹽水對紫外線 B 皮膚損傷的保護作用.....	663
25-4 氫氣的抗皺美容效果研究.....	664
25-5 氫氣能預防衰老引起的學習能力下降.....	668
25-6 氫水保護吸煙男性生育能力.....	669
25-7 氫氣可以促進肌肉細胞攝取葡萄糖.....	670
25-8 氫氣能解酒.....	672
25-9 氫水浴或將成為時尚養生手段.....	673
25-10 氫氣可誘導胃饑餓素.....	676
25-11 氫氣幫你抗衰老.....	678
25-12 氫氣有助於緩解運動後疲勞.....	680
25-13 氫氣具有減肥作用.....	681
25-14 什麼是吸取氫氣治療法.....	683
25-15 氫去除活性氧臨床實驗.....	684
25-16 東京女性使用氫食品減肥及排毒體驗.....	685
25-17 含氫的美容液.....	687
25-18 氫氣對幹細胞的保護作用.....	689

第 26 章 能產生氫氣的食物.....	691
26-1 促進氫產生的食物成分.....	691
26-2 直鏈玉米澱粉促進腸道產氫保護肝功能.....	692
26-3 氫氣（來自腸道細菌）可保護肝炎.....	693
26-4 口服乳果糖通過氫氣治療腦缺血再灌注損傷.....	705
26-5 乳果糖通過誘導氫氣產生治療疾病.....	707
26-6 大腸菌群的氫氣經濟學.....	709
26-7 抗性澱粉促進大腸細菌產氫對抗肝缺血再灌注損傷.....	710
26-8 口服甘露醇可誘導氫氣產生.....	711
26-9 通過產氫發揮作用的新型藥物.....	713
26-10 發現新的促進氫氣產生的物質：薑黃素.....	714
 第 27 章 氫分子醫學學者、組織、學術會議	716
27-1 氫分子醫學研究學者.....	716
27-2 氫分子研究相關組織.....	730
27-3 氫分子相關學術會議論壇.....	736
 第 28 章 氫分子醫學相關文獻.....	755
28-1 氫氣分子醫學熱點論文介紹.....	755
28-2 氫氣生物學文獻導讀.....	759
28-3 氫氣分子醫學文獻匯總.....	765
28-4 氫分子醫學 2012 年文獻回顧.....	786
28-5 氫氣生物學相關文獻（90 篇中文）	796
28-6 《醫學氣體研究》發行.....	804
28-7 氫氣生物學研究進展快報.....	805
28-8 孫學軍的 SCI 論文全文彙編.....	816

28-9 氫分子生物學書籍介紹.....	822
28-10 生命之水-富氫水排毒書籍介紹.....	833
28-11 氫氣醫學研究編進學術專著.....	835

第 1 章 氫分子醫學綜論

1-1 氫分子醫學革命

引用自科學網孫學軍博客文章

孫學軍



孫學軍，教授。從事氣體生物學效應研究。

目前兼任美國 Loma Linda 大學生理學系聘請為客座教授、國際氣體醫學雜誌 Medical Gas res 副主編、Journal of Trauma & Treatment 和“中華航海醫學與高氣壓醫學雜誌”編委、中華航海醫學專業委員會委員、中華航海醫學潛水高氣壓醫學專業委員會副主任委員、上海高氣壓醫學專業委員會副主任委員、軍隊醫學科學技術委員會航海醫學專業委員會常務委員、軍隊高氣壓醫學專業委員會副主任委員。

孫學軍教授一直從事氣體生物學效應研究，在國際同行中有一定知名度。2010 年 2 月，受國際氫氣醫學研究著名學者日本醫科大學老年病研究所太田成男教授邀請，曾作為唯一的特邀大會報告參加日本氫氣醫學學術年會。2011 年 3 月，參加“可降解醫用生物材料北京香山會議”，並被邀請做專題報告。

日本學者發表第一篇小劑量氫氣治療疾病已經過去 6 年，目前國際上相關論文已經達到 420 篇，對各類器官疾病和損傷的研究已經接近飽和，也有近 10 篇臨床研究報導，由於規模比較小，這些臨床研究的證據雖然仍不能最後定論，但氫氣作為一種十分安全方便的治療手段，具有很大應用潛力。目前國內不少企業也開始啟動氫氣相關產品的開發，部分企業已經開始進入市場。作為紀念《自然醫學》氫氣醫學論文發表 6 周年，這裡對相關研究進行梳理，以幫助大家瞭解這一

可能會影響人類健康，而且可方便經濟使用的重要發現。本文歡迎轉載，轉載請注明出自科學網孫學軍博客文章。

一、氫氣的研究歷史

氫元素是最小，也是分佈最廣泛的化學元素，地球上的氫元素主要是以水和有機化合物的形式存在，而遊離的氫氣非常稀少。根據危險物質資料庫的描述，氫氣是一種無毒、無色、無味和無臭的氣體(Hazardous Substances Data Bank)。

自從氫氣被發現以來，氫氣在物理、化學等多種學科中都先後被廣泛重視和應用。利用氫氣的可燃性和還原性，開始主要局限於化學領域，然後利用氫氣的密度小用於氫氣氣球，現在開始在又出現在醫學領域。最早發現氫氣的文獻記錄是瑞士醫生帕拉塞爾蘇斯，1520年帕拉塞爾蘇斯在研究金屬和酸相互作用時，收集到一種可燃氣體，偶然發現了氫氣。隨後，其他人重複帕拉塞爾蘇斯的方法並逐漸對這種氣體進行更多研究，但當時一直沒有給這種氣體命名，直到1783年，近代化學之父法國化學家拉瓦錫，根據氫氣和氧氣反應產生水，以“成水元素”用法語“hydrogene”描述這一氣體。日本和韓國等國家氫氣的名稱為水素就是根據意思翻譯的，中國學者根據氫氣輕這個特點，使用“氫”命名。

氫氣最早被人類用於航空領域。在1783年，法國人雅克·查理斯創造了第一個氫氣氣球。後來人們製造了各種各樣的氫氣球，也出現了一些災難，其中最著名的一次氫氣球災難是德國興登堡載人氫氣球爆炸。關於氫氣生物學效應研究，主要局限在潛水醫學，人們為尋找可代替貴重氣體氮用於潛水作業，經過大量研究證明人類和動物呼吸大劑量氫氣，除了可以產生微弱的麻醉作用外，不會產生明顯的危害。

由於氫氣的獨特性質，決定了氫氣在生物學上具有許多優點。一個比較明顯的特點是強大穿透性，可非常容易地進入細胞內如細胞核和線粒體等任何部位，因為許多抗氧化物質難以迅速達到這些部位而無法實現理想的抗氧化作用，這是奠定氫氣可以用於治療疾病的一個重要特徵。另一個優勢是氫氣可跨越血腦屏障，這有利於該氣體用於中樞神經系統疾病的治療。

二、氫氣生物學效應研究的新進展

氫氣在醫學和科學研究中一直被廣泛應用，在醫學領域，氫氣呼吸試驗是一種臨床疾病檢測技術，呼吸氫氣檢測方法主要是檢測來自腸內細菌產生氫氣的多少，由於大腸內細菌可以利用人體無法消化吸收的能量物質產生氫氣，如果細菌出現小腸，可以利用氫氣產生的時間判斷細菌是否出現移位。也可用來診斷一些疾病，例如亞洲人普遍發生的乳糖不耐受，患者吃乳製品或喝牛奶，由於腸道

內缺乏乳糖酶，乳糖無法被消化吸收，進入大腸後被細菌利用可以產生大量氫氣，當然如果數量太多甚至可出現腹瀉等表現。

2007 年，Ohsawa 等在《自然醫學》上發表的長篇論文“Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals”首先報導了氫氣可以選擇性中和細胞毒性自由基，對抗腦缺血引起氧化損傷。這一結論是在大鼠腦缺血再灌注損傷模型中獲得的證據。當缺血再灌注被誘導後，作者發現動物動脈血中的氫氣的濃度低於呼吸氣體中的分壓，而靜脈血低於動脈血中的氫氣濃度，說明氫氣可能被組織利用（這個推論並不合理）。該研究提示，氫氣可以和羥自由基反應，發揮保護氧化損傷的作用。羥自由基是生物體系中最危險的自由基，生物體內缺乏特異性中和該物質的機制。該研究隨後吸引了一大批學者開展相關研究。

三、氫氣生物學作用的分子機制

氫氣生物學作用的具體分子機制目前仍不十分清楚。關於氫氣保護損傷，人們先後提出三類途徑：氫氣的直接選擇性抗氧化作用、信號傳導調節作用和誘導內源性抗氧化作用。

許多科學家認為氫氣是一種抗氧化物質，特別是具有可選擇性中和強毒性活性氧羥自由基的作用。這種作用的具體機制仍不明確，甚至也有學者對此表示懷疑。

1975 年，Dole 在國際上率先報導了氫氣具有抗氧化作用，呼吸高壓氫氣可以治療皮膚磷狀細胞惡性腫瘤，他們認為氫氣和羥自由基反應屬於放熱過程，可以產生水和氫原子。而氫原子可以結合超氧陰離子形成具有更強氧化性的活性氧。最近的研究表明，氫氣可以減少生物體內的活性氧。細胞生物化學過程可以產生一定數量的活性氧，當活性氧產生過多時，可以引起細胞發生氧化應激，氧化應激可導致細胞發生嚴重損傷，並導致各類疾病的發生。研究證據發現，氫氣可以保護各類典型的器官缺血再灌注氧化損傷如腦缺血、新生兒腦缺血缺氧、肝損傷、肺損傷和心肌損傷。

儘管氫氣被認為可以減少氧化應激，也有人認為氫氣可能通過影響某些細胞信號分子發揮保護作用。2011 年，Itoh 等證明氫氣可以影響某些信號傳導途徑，例如可以減少 LPS/IFN γ 誘導的巨噬細胞合成一氧化氮，從而具有減少一型過敏反應的作用。但氫氣在這一作用中具體結合什麼分子並不清楚。這一研究的意義可使人們縮小研究範圍。將來的研究應關注氫氣在什麼情況下，通過什麼方式，以及為什麼可以作為信號調節分子等問題的回答。另有學者認為，氫氣可誘導機體本身的抗氧化能力，例如氫氣治療後可以使超氧化物歧化酶和過氧化氫酶等活性

增加，從而發揮保護作用。也有認為可以通過減少細胞凋亡酶活性抑制細胞凋亡，最近有人提出氫氣可以通過影響某些金屬酶活性發揮信號調節作用的觀點。

關於信號調節作用，最近有研究發現氫氣可以減少 ROS 水準，也可以抑制 TNF- α /NF κ B、Ras-ERK1/2-MEK1/2 和 Akt 信號通路。這種作用可以解釋氫氣具有減少血管內皮增生的作用。由於在這一研究中發現氫氣具有促進平滑肌細胞凋亡的作用，顯示氫氣的生物學效應存在著細胞特異性。

四、氫氣的給藥途徑

使用氫氣治療疾病的主要有三類方法。一是通過呼吸氫氣和其他氣體（氧氣或空氣等）的混合氣；二是通過注射氫氣飽和生理鹽水；三是通過飲用氫氣飽和水。因為氫氣沒有毒性，可以通過呼吸攝取。雖然一些報導顯示呼吸高壓氫氣可以導致輕微麻醉，但在一般治療劑量下，並沒有發現氫氣存在任何毒性作用。理論上講，通過面罩、呼吸機、鼻導管和密封艙室都可以實現呼吸氫氣的目的。但必須考慮到氫氣和空氣混合存在爆炸的危險，因此必須限制呼吸氫氣的濃度或限制混合氣體的使用體積以避免發生燃燒和爆炸。通過腹腔和血管注射氫氣飽和溶液也是一種理想的方式，目前已經有臨床研究方面的報導證明這種方式可以治療皮膚病和類風濕關節炎等疾病。通過飲用氫氣飽和水是目前最常採用的方式，已經有商品化氫氣水產品在日本和東南亞等國家和地區大量銷售。也是普通人最容易實現的一種使用方法。

除以上三種方法外，也有通過直接注射氫氣、氫氣水沐浴、藥物誘導體內氫氣產生等方式使用氫氣治療疾病的手段。檢測氫氣的濃度可以通過電化學檢測，溶液中的氫氣濃度也可以通過電極檢測，有人曾介紹一種化學滴定的方法，但只適合用於產品演示，不適合用於研究分析。

五、氫氣對幾種重要疾病治療作用的研究

根據目前研究報導的氫氣可治療疾病的種類看，氫氣對許多引起人類死亡最常見疾病類型如心血管疾病、惡性腫瘤、慢性呼吸系統疾病、腦血管疾病、事故(意外傷害)、老年癡呆症、糖尿病、肺炎、腎炎(腎病綜合征和腎病)和自殺(故意傷害)，都具有理想的治療效果。

1、腎臟疾病

氫氣水對慶大黴素誘導的腎臟毒性具有保護作用。研究發現，氫氣飽和水可以提高該類腎臟功能障礙，明顯降低尿素氮和血清肌酐水準，減少氧化損傷。氫氣生理鹽水對腎臟缺血再灌注損傷具有保護作用。王飛等發現，注射氫氣飽和生理鹽水可以逆轉腎臟缺血再灌注後 MDA、MPO、尿素氮和血清肌酐的改變，降低炎症因數水準。同時可以提高抗氧化酶活性，減少腎臟細胞凋亡數量。這些結

果說明，氫氣生理鹽水可以有效治療腎臟缺血再灌注損傷。Kitamura 證明瞭氫氣飽和水可通過抗氧化減少腫瘤藥物順鉑誘導的腎臟損傷。

2、糖尿病

糖尿病皮膚損傷是一類常見併發症，最近有研究發現高血糖可以導致氧化應激。于攀等通過高濃度葡萄糖和甘露糖可以誘導皮膚成纖維細胞氧化損傷模型，證明氫氣可以逆轉這類損傷。研究結果發現，氫氣可以提高細胞的存活數量，減少氧化應激水準。細胞膜電位去極化也獲得一定程度的恢復。研究結果提示，氫氣對糖尿病皮膚損傷具有潛在的治療作用。

有研究觀察了氫氣對代謝綜合征的動物模型的治療效果，研究採用 Cg-Leprcp/NDmcr 大鼠，結果發現氫氣水可以顯著減少動物體內活性氧的產生。另外有研究證明氫氣對糖尿病腎臟功能障礙具有治療效果。最近，範敏等發現，氫氣生理鹽水對糖尿病大鼠勃起功能障礙有一定治療作用，該作用和陰莖內血管內皮細胞一氧化氮的合成有關。男性糖尿病患者勃起功能障礙發病率非常高，而且缺乏有效治療手段，氫氣的這一效應給這類患者帶來了希望。氫氣對糖尿病引起的視網膜病變也具有治療作用。來自日本學者的研究表明，氫氣水長期飲用可以治療高脂飲食引起的脂肪肝和脂肪代謝異常。可以減少脂肪肝引起的原發性肝癌的發生。

3、老年性癡呆

氫氣治療老年性癡呆的研究目前不多，2010 年，李健等採用側腦室注射澱粉樣肽，A β 1-42 模型，證明氫氣治療可以提高老年性癡呆動物的學習記憶能力，減少腦組織炎症反應，同時可以減少氧化應激水準。隨後，該小組又觀察到氫氣治療可以通過影響 C-Jun 氨基啟動末端激酶（JNK）和核因數 κ B（NF- κ B）發揮抗炎作用。

4、腦血管疾病

這是氫氣生物學效應研究最多的疾病類型，不僅包括大量動物模型研究，也有許多細胞學研究資料。蔡建美等發現呼吸氫氣對抗新生兒腦缺血缺氧性腦病有治療作用，該效應與氫氣通過抑制凋亡酶 caspase-3 和 caspase-12 活性有關。隨後，他們又採用注射氫氣飽和生理鹽水證明瞭同樣的效應，並發現氫氣可以對抗該疾病引起的腦內炎症反應，提高動物成年後學習記憶能力。更多研究發現，氫氣在治療一過性全腦缺血再灌注引起的炎症反應，影響凋亡相關信號分子 Bcl-2 和 Bax 表達。在 SMP30/SNL 小鼠腦片培養模型中，有學者證明氫氣可以減少超氧陰離子自由基的產生。Sato 等發現，氫氣可促進某些轉錄因數作用，提高線粒體功能。Fu 等發現，氫氣水可以對巴金森病具有治療作用。該研究通過 6 羥基多巴誘導的

單側損傷巴金森模型，採用行為學、氧化應激和黑質細胞損傷程度等改變確定氫氣具有保護效果。Ito 採用同樣模型發現，間隔呼吸氫氣比持續呼吸氫氣對巴金森病的治療效果更理想。Fujita 採用 MPTP 誘導的巴金森病模型，也證明氫氣水可以通過減少活性氧和細胞凋亡治療巴金森病。Domoki 等首先報導呼吸少量氫氣對新生兒豬窒息引起的腦損傷具有保護作用。該研究通過呼吸機呼吸少量氫氣治療窒息引起的早期腦損傷，提示該方法可作為一種潛在的應用價值。Hugyecz 證明呼吸氫氣可以減少全腦缺血後海馬組織 COX-2 的活性，減少活性氧引起的神經細胞損傷。研究還發現，氫氣對腦創傷也具有理想的神經保護作用。Ji 等發現氫氣可以腦外傷引起的血腦屏障破壞，減少腦水腫，減少活性氧引起的氧化應激，提高神經功能。Manaenko 等發現呼吸氫氣對腦出血具有保護作用。研究還發現，腦出血動物呼吸氫氣神經功能障礙、血腦屏障破壞、肥大細胞浸潤都明顯獲得改善，並對肥大細胞浸潤相關分子機制進行了分析。雖然，氫氣對腦血管疾病的保護作用有大量研究證據，但仍存在一些問題值得考慮。例如 Matchett 等發現呼吸氫氣對嚴重新生兒腦缺血沒有明顯保護作用，這說明氫氣治療效果和疾病本身嚴重程度，治療時間以及治療劑量都可能存在重要關係，需要更多研究分析。

5、呼吸系統疾病

有證據表明，氫氣對急性和慢性呼吸系統疾病具有潛在的治療價值。其中一個有前途的手段是通過注射氫氣生理鹽水，毛燕飛等發現，小腸缺血再灌注可引起的肺損傷，氫氣生理鹽水治療可以在保護小腸損傷的同時，減少肺部炎症和氧化損傷，提高呼吸功能。此外，方勇等發現，氫氣生理鹽水注射可治療大鼠大面積燒傷引起的肺損傷。結果發現，氫氣能改善肺的氧合功能、減少炎症級聯反應、減少 TNF- α 和 IL-1 水準。孫強等發現，氫氣生理鹽水注射可以治療高分壓氧暴露引起的慢性肺損傷，減少肺細胞凋亡。王等發現，氫氣生理鹽水注射可以治療藥物誘導的費動脈高壓。Shi 等發現，氫生理鹽水治療可治療缺血再灌注損傷，主要通經是抑制 caspase-3 活性，減少細胞凋亡。所有上述研究表明，氫氣可能是一種治療下呼吸道和肺的氧化和炎症損傷相關疾病的有效手段。

6、惡性腫瘤

惡性腫瘤是導致美國人死亡的第二位原因。氫氣對惡性腫瘤的治療作用早在 1975 年就曾經被報導（《科學》），有人發現氫氣水可以抑制腫瘤細胞增殖，如日本學者發現，氫氣溶解培養基處理可使人舌 HSC-4 細胞增殖明顯受到抑制。也有學者報導，氫氣可以保護小鼠免受輻射誘導胸腺淋巴瘤。氫處理是能夠輻射誘發小鼠胸腺淋巴瘤的增長速度減慢。也有人發現氫氣水可以減少脂肪肝後期原發性肝癌的發生率。總體上看，氫氣對惡性腫瘤的治療作用尚待證實。

7、心血管疾病

關於氫氣對心血管系統的研究證據比較多，心臟疾病是美國的頭號死因，氫氣可治療該類疾病是氫氣應用最具有潛力的領域。遺憾的是，雖然有大量動物實驗研究證據，但目前沒有任何臨床試驗相關依據。錢立人等研究發現，氫氣飽和生理鹽水對輻射引起的心臟損傷具有保護作用，這種作用與氫氣對抗輻射引起的羥基自由基增加有關。孫強等研究發現，氫氣飽和生理鹽水對心臟缺血再灌注損傷具有治療作用，其作用和減少氧化損傷、細胞凋亡和炎症反應有關。也有發現，呼吸 2% 的氫氣對心肌缺血再灌注損傷具有保護作用，呼吸氫氣可以提高缺血後心臟功能。

8、臨床研究

由於發現氫氣具有抗氧化損傷的能力，許多臨床研究陸續開展對各類氧化損傷相關疾病的研究。Kajiyama 等發現氫氣水對二型糖尿病具有治療作用，該研究屬於隨機、雙盲、安慰劑對照研究。研究針對 30 例糖尿病患者和 6 名糖耐量異常患者進行，每個患者每天飲 900 ml 氫氣水，連續 8 周，停止治療後隨訪 12 周。研究結果發現，氫氣水可以提高超氧化物歧化酶水準和血清脂聯素水準，也可以減少血清修飾型 LDL 水準。6 名糖耐量異常患者有 4 名恢復正常。說明氫氣有助於脂肪和糖代謝。研究結果提示，氫氣通過抗氧化對糖尿病和胰島素抵抗具有治療作用。儘管結果令人激動，但該研究規模相對不足。

另外一項研究是針對血液透析患者。研究採用將氫氣溶解再透析液中，觀察氫氣是否可以減少透析導致的副作用。研究觀察了 21 名患者，這些患者每週 3 次血液透析，連續 6 周。研究期間，對這些患者的血壓、氧化應激指標、髓過氧化物酶、髓細胞化學誘導蛋白（MCP）、C 反應蛋白和腦鈉肽等進行了觀察。結果發現，溶解氫氣的血液透析可以改善血液透析引起的血壓改變、減少炎症反應。

最近有一項關於運動損傷治療的二期臨床研究。研究主要為評價氫氣水是否對運動造成的軟組織損傷是否具有治療作用。研究通過檢測血清白血介素 6、血漿粘稠度、關節被動靈活性、關節腫脹程度、疼痛程度和血清 C 反應蛋白水準。這項研究很有希望獲得成功，並將對氫氣的臨床研究具有推定作用。

此外，氫氣對放療副作用、腦幹缺血、類風濕關節炎和巴金森病也有不同規模的臨床研究，並取得一定有效性證據。不過對間質性膀胱炎的研究沒有獲得預期治療效果。

六、小結

許多抗氧化藥物治療臨床疾病的研究結果都令人失望。這種失望結果的一種原因是因為我們對體內的氧化和抗氧化系統的膚淺認識，為獲得理想的治療效

果，我們必須對抗氧化治療的藥物作用機制、藥物有效劑量、治療時間和藥物安全性等充分瞭解。關於氫氣作為一種抗氧化物資，儘管我們對分子機制也不清楚，但我們知道這種氣體可以選擇性中和羥基自由基，而這種自由基在體內缺乏有效的清除機制。關於氫氣的作用劑量，目前仍缺乏統一的標準。目前氫氣的有效性在不同研究模式中存在差異。不同研究者通過呼吸、喝水和注射溶液等不同手段和劑量來開展研究。將來的研究仍需要回答氫氣作用的上述基本問題。

氫分子醫學的研究從開始謹慎起步，現在已經走過了很長而逐漸壯大的道路。儘管研究結果十分豐富，但仍需要深入研究。為推動氫氣分子的臨床應用研究，其作用的確切機制仍需要明確。例如，氫氣清除羥自由基的具體環節，以及氫氣如何影響細胞信號分子、內源頭性抗氧化系統、細胞凋亡和炎症反應等過程的細節。此外，在各類疾病模型中，劑量效應關係以及最佳給藥方式都需要明確。在神經退行性疾病、心血管疾病和呼吸系統疾病等的臨床治療中，作為一種簡單有效的方法，氫氣非常有希望的成為一種值得期待的理想治療手段。

1-2 氫氣在醫學領域的研究進展

已有 1118 次閱讀 2013-8-26 17:00 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:論文交流|關鍵字:領域 醫學

摘要：氫是自然界含量最豐富的化學元素，無色、無嗅、無味、具有一定還原性的雙原子氣體。近幾年臨床醫學研究揭示氫氣是細胞和器官重要的生理性調節因數，具有選擇性抗氧化、抗炎症和抗凋亡等作用。氫氣作為一種新的醫學領域治療性氣體，越來越受到人們的關注，有望在不久將來大量應用於疾病的治療和預防。本文綜述了氫氣在醫學領域作為治療性氣體的最新研究進展。

關鍵字：氫氣；氧自由基；抗氧化；進展

0 背景介紹

氫氣是自然界最簡單的元素，無色、無嗅、無味、具有一定還原性的雙原子氣體，通過核聚變產生氫為太陽提供能量。氫氣的溶解度比較低，且不能被機體大量吸收，所以，人們一直沒有重視氫在高等生物體內的作用。自 Ohsawa 等^[1]發現氫氣具有抗氧化抗凋亡的特點，可以通過選擇性的中和羥自由基保護腦缺血再灌注損傷和休克以來，氫氣作為治療性醫學氣體成為研究熱點。大量的臨床醫學和動物實驗研究表明，氫氣進入機體可以作為毒性活性氧（ROS）的選擇性清除劑對受損傷細胞產生保護作用。本文主要對氫氣在人體中的生理學作用、疾病保護作用的可能機制、使用氫氣的可行性治療方案及氫氣在不同疾病中的研究進行綜述。

1 氫氣在人體中的生理學作用

人體內自身沒有可以產生氫氣的氫化酶，沒有產氫的細胞。但是，大腸中許多厭氧菌通過攝入食物中未消化完全的多糖等碳水化合物來獲取能量，在氫化酶的作用下可產生大量氫氣。正常情況下人體每天可以產生 12 升氫氣^[2]。大腸中的細菌可以通過 3 種方式清除氫氣。分別為：（1）降解氫氣為硫化氫；（2）氫氣轉化為甲烷；（3）氫氣生成硝酸鹽，其中最重要的方式是轉化為甲烷。部分未被清除的氫氣可以擴散到血液中並進入血液迴圈，最後通過呼吸作用離開人體^[3]。最近有一項研究提出氫氣可能是人體中的信號分子，與 NO、CO、H₂S 有類似生理作用^[4]，被稱為是第四種氣體信號分子^[5]。但從嚴格意義上講，由於氫氣不能被自身細胞製備，無法實現效應程度的調節，而這些所謂的信號分子效應只是對某些信號分子產生影響，而對這些效應的具體分子過程也不瞭解，因此目前判斷氫氣是否為信號分子，尚為時過早。

2 氫氣治療作用的可能機制

現階段對氫治療疾病的機制有三種推測，但都需進一步深入研究。一是氫氣的選擇性抗氧化作用對於不同組織和細胞均具有保護作用。羥自由基和過氧化亞硝酸鹽有很強的氧化作用，氫氣作為自由基的清除劑，可以直接與這兩種強氧化劑發生反應，清除強氧化劑對核酸、DNA 和脂質的過氧化損傷，保護蛋白質功能。氫氣產生細胞保護的第二種可能機制是調節某些基因和蛋白的表達，特別是有人發現氫氣可以調節抗氧化酶諸如過氧化氫酶、超氧化物歧化酶或者血紅素加氧酶-1 活性^[6,7]。也有推測氫氣可以通過抑制 Caspase-3 發揮抗凋亡特性^[8]。Mao 和 chen 等證明氫氣可以通過下調促炎因數來抑制氧化應激引起的組織炎症^[9,10]。第三是信號機制，亞硝酸陰離子能調節多種信號系統，這些信號系統是否間受到氫的影響，值得深入研究。

3 氫氣治療的潛在優勢

氫氣是一種安全、高效、非常有潛力的治療性醫學氣體，相比現存其它藥物具有許多優點。第一，氫氣可以選擇性的清除羥自由基和亞硝酸陰離子。第二，氫氣滲透性強，可以輕易抵達次級細胞器諸如線粒體和細胞核，而它們恰恰是產生 ROS 和 DNA 損傷的部位^[1]。第三，內源性的 NO 信號通路可以調節肺血管活性以及白細胞與內皮細胞的相互作用，因此氫氣可能對維持內源性 NO 有正面作用^[11]。氫氣与其它氣體在治療濃度時的低反應性使得氫氣可以合併其它氣體進行治療，如吸入性麻醉氣體^[12]。最後，氫氣治療在體外不會影響超氧陰離子和過氧化氫。巨噬細胞和中性粒細胞可以通過吞噬作用產生 ROS 來殺傷某些細菌。而超氧陰離子和過氧化氫在巨噬細胞和中性粒細胞中具有重要的生理功能^[1]。

4 氫氣的給藥方式

4.1 吸入

當氫氣濃度低於 4% 時，氫氣沒有爆炸的危險。然而，安全性始終需要保證，氫氣的濃度需要進行及時的監控，並通過相應的儀器設備進行監測^[13]。氫氣可以通過呼吸迴圈機、呼吸面罩或經鼻插管吸入。這是最直接的給藥方式。氫氣的安全性在潛水領域已經被證實，氫氮混合氣體中氫氣含量 49%、氮氣含量 50%、氧氣含量 1%，以此預防深度潛水時的減壓病和氮麻醉^[14]。

4.2 飲用富氫水

雖然呼吸氫氣作用很迅速，但是作為疾病的預防和治療手段，呼吸方式難以持續性的給藥，並有一定危險性。相比之下，飲用氫氣水等溶液具有明顯的優勢，因為更便攜、使用方便和安全性高^[15]。從本質上考慮，飲用富氫水和呼吸都可以實現氫氣的攝取，研究也表明飲用富氫水療效與吸氫氣類似^[16]。電解水、高壓氫溶解和金屬鎂棒產氫均可作為製備富氫水的手段。

4.3 注射氫氣溶液

雖然口服氫水安全方便，水中溶解的氫很容易逸出，大量的氫氣經過胃腸道時損失掉，使得控制氫氣的給藥濃度不易於實現。通過注射氫氣溶液可以精確的控制氫氣的給藥濃度，而且作為一種藥物的概念給臨床應用提供更理想的想像空間^[17]。

5 氫氣治療的副作用

為了證實氫氣水溶液的安全性，Saitoh 等^[18]在大鼠身上評估了可能的體內基因毒性以及慢性毒副作用（20 ml/Kg 每天，連續管飼 28 天，氫氣濃度 0.45-0.57 mM）。血液學檢測結果部分有統計學改變，比如母鼠中嗜鹼性細胞數。臨床生化參數雖然有一定改變，如天冬氨酸氨基轉移酶和丙氨酸氨基轉移酶在雄鼠中下降，然而改變不具有統計學意義，且變化也未超出正常值。氫水組母鼠中脾臟重量顯著增加，但是脾臟與身體重量之比沒有改變，解剖學和組織病理學研究也沒有發現異常改變。人體實驗發現，氫水治療組天冬氨酸氨基轉移酶和丙氨酸氨基轉移酶下降，而 γ 谷胱甘肽轉移酶和總膽紅素升高。但是以上改變亦沒有超出臨床的正常值。在一些臨床效應觀察的研究中，發現少部分飲用氫氣水的患者發現大便稀疏、腸蠕動增加、以及頭痛的不良效應^[19]。

6 氫在臨床疾病中的研究

自從常壓氫氣生物抗氧化作用被發現以來，研究者們開始探索氫在多種疾病中的治療作用。

6.1 氫在腦部疾病的研究

Ji^[20]等在腦創傷大鼠模型與氧化損傷研究中發現，2%的氫氣在大鼠腦損傷後5分鐘到5小時連續吸入，採用 Evans Blue 測定血腦屏障通透指數、測定幹濕比含水量、行為學檢測運動能力、SOD、CAT、MDA 等指標，檢測血腦屏障、腦水腫、神經功能和損傷體積等氧化指標。研究結果發現，呼吸氫氣對腦創傷的治療效果明顯。通過對抗氧化酶和氧化損傷指標的檢測發現，氫氣能增加腦組織抗氧化能力，減輕腦創傷後腦組織氧化損傷。Sato^[21]等用富氫水治療維生素 C 合成障礙的 SMP30/GNL 基因敲除小鼠，其大腦低氧一複氧後的超氧化物陰離子形成明顯降低。Nagata^[22]等持續含氫水灌胃治療能減低腦氧化應激，防止慢性束縛應激引起的學習記憶能力下降。Fu^[23]等在帕金森病模型中，半飽和氫水能明顯減輕大鼠 6-羥基多巴胺誘導的黑質-紋狀體變性，延緩帕金森病的發病進程。在同樣的模型中，Fujita K^[24]等的研究顯示給小鼠 0.08 ppm 的氫水即可減輕 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶誘導的多巴胺神經元的損失，預防或最大化減輕氧化應激和神經元變性對帕金森病患者生活方式有關的風險。Nagatani K^[25]等將 160 只雄性 C57 BL/6J 小鼠分成假手術組、模型組和治療組 3 組，模型組動物給 45 分鐘雙側頸總動脈結紮。治療組呼吸 1.3% 氫氣。結果發現氫氣治療組動物 7 日生存率為 50% (n=10)，而對照組只有 8.3% (n=12)，兩組比較有統計學差異 (P=0.0232)。形態學結果表明氫氣可以減少腦缺血再灌注 24 小時後海馬 CA1 區神經細胞損傷，減少細胞自噬數量，降低腦水腫。腦組織氧化指標 8-OHdG 和 MDA 檢測結果均不同程度降低。Ono^[26]等開展了一項靜脈注射氫氣飽和生理鹽水聯合 Edaravone 治療腦幹梗死的臨床研究，並和單獨使用藥物 Edaravone 進行對照，其中靜脈注射氫氣飽和生理鹽水患者 8 名，使用 Edaravone 治療患者 26 名。採用 MRI 對相對擴散加權成像、局部表觀擴散係數和假性擴散成像和係數正常時間等評價治療效果。結果發現，和單純使用 Edaravone 相比，氫氣聯合使用 Edaravone 上述 MRI 檢測指標均獲得更好的改善。提示氫氣對人類腦缺血治療的前景良好。

6.2 氫在五官疾病的研究

視網膜缺血再灌注損傷在短時間內即可導致眼內壓升高，氧化應激產物 4-羥基壬烯醛和 8-羥基-2 去氧鳥苷等含量增多，引起神經元的損害。Oharazawa^[27]等的研究發現含氫鹽水滴眼液局部用藥能有效保護急性視網膜缺血一再灌注損傷引起的神經損害。Saitoh Y^[28]等在對人舌癌細胞 HSC-4 的生長研究中發現，用富氫水處理過的鉑金納米膠對正常舌上皮細胞 DOK 無明顯抑制，但是能抑制人舌癌細胞 HSC-4 的生長，並且他們預測這與富氫水增強了鉑金納米膠的抗氧化能力有關。Qu J^[29]等為探索氫氣是否對矽巴因誘導的聽神經病具有治療作用。氫氣在呼吸氣體中的濃度分別為 1%、2%、and 4%，蒙古沙土鼠分別在矽巴因注射後 1 小時和 6 小時呼吸 60 分鐘氫氣混合氣。在矽巴因誘導前和 7 天后，用聽覺腦幹誘發電位檢

測動物聽力狀態，用畸變產物耳聲發射(DPOAE) 測定聽細胞功能。7 天后用形態學分析耳蝸和神經節。Tunel 染色和 caspase3 免疫組織化學染色評價神經節細胞凋亡情況。結果發現，矽巴因可以誘導腦幹聽力誘發電位的低單音和短純音(click and tone) 在 4、8、16Hz 聽閾移位，呼吸 2%和 4%的氫氣能顯著改善該作用。形態學結果表明 2%氫氣可減輕矽巴因誘導的神經節損傷和細胞凋亡。但對聽毛細胞沒有影響。結果表明，氫氣可以改善矽巴因誘導的聽神經病。

6.3 氫在心、肺疾病的研究

Hayashida K^[30]等在離體灌流心臟的大鼠動物模型中，呼吸 2%氫氣可以增強低氧一複氧後的左室功能，減輕大鼠心肌缺血再灌注損傷，氫氣能快速到達瀕臨缺血的心肌部位，減少心肌梗死面積。Sun Q^[31]等在同樣的動物模型中，用含富氫水治療，同樣能減少心肌梗死面積，證明瞭氫能保護心肌缺血一再灌注損傷。Li^[32]等用飽和氫氣的生理鹽水溶液在肺缺血再灌注損傷中的研究中，利用兔模型，闡明氫氣可以降低氧化和炎症指標 MDA、MPO、TNF- α 、IL-8 水準降低。同時可以提高缺血再灌注中降低的抗氧化酶 SOD。Yu YS^[33]等在研究中，用 8 周齡雄性自發性高血壓大老鼠，年齡匹配的 Wistar-Kyoto 為對照，隨機分成氫氣治療組，對照治療組，氫氣治療組給每天每次腹腔注射 6 ml/kg，連續 3 月。結果發現氫氣治療對血壓無明顯影響，但對左心肥大具有治療效果。富氫水可以降低左心室氧化應激，提高抗氧化酶 GPx、GST、catalase 和 SOD 等活性，抑制 NADPH 氧化酶活性，下調 Nox2 和 Nox4 的表達。另外氫氣對炎症因數 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 MCP-1 有抑制作用，並可以通過 IkB α 降低 NF- κ B 活性。

6.4 氫在肝臟疾病的研究

Daisuke Kawai^[34]等研究發現飲氫氣水可以治療非酒精性脂肪肝病，並可以降低脂肪肝病後相關肝癌的發生。他們用蛋氨酸-膽鹼缺乏 (MCD) 飲食小鼠脂肪肝模型，將動物隨機分成三個試驗組：對照水組、氫氣水組和吡格列酮組。檢測了血清丙氨酸轉氨酶水準、肝組織表達 TNF α 、IL-6 和脂肪酸合成相關基因、氧化應激指標 8-OHdG、凋亡 TUNEL 陽性細胞等。氫氣水組和吡格列酮組比對照組上述指標均顯著下降。氫氣組肝臟膽固醇下降幅度比吡格列酮組小，但是在血清抗氧化指標和肝臟 PPAR α 表達均強於吡格列酮組。然後作者又在 STAMR 種系小鼠脂肪性肝病相關肝癌發生的經典動物模型中，採用同樣的分組方式 8 周後測得肝臟腫瘤發生的數量與對照組相比，氫氣水組和吡格列酮組均顯著下降。最大腫瘤體積氫氣水組顯著小於其他兩組。Kang^[35]等對肝癌放射治療患者開展了一項隨機安慰劑對照試驗，接受放射治療的 49 名惡性肝癌患者，連續 6 周每天飲 1.5-2.0 升濃度為 0.55-0.65 mM 的氫氣水，患者總過氧化氫水準升高、血清抗氧化能力下降和生活品質下降等均獲得明顯改善。生活品質方面，氫氣對患者食欲下降有非常顯著的改善。Fukuda K^[36]等在肝臟缺血再灌注損傷模型中，給動物呼吸 2%氫氣，通過監測細胞凋亡、血清轉氨酶值及氧化應激等指標提示，呼吸 2%氫氣可以抑制肝缺血再灌注損傷引起的肝細胞死亡及自由基的毒性作用。

6.5 氫在腎臟疾病的研究

Cardinal^[37]等證明長期飲用富氫水可以導致局部或者全身氫氣分子含量增加，在血清和腎臟均檢測到氫氣分子含量增高。他們在腎移植術後患者腎功能保護的研究中發現，飲用富氫水可以治療腎臟移植後腎臟損傷。Nakashima-K,N^[38]等給接受化療大鼠呼吸 1% 氫氣或者飲用氫水均可明顯減輕化療藥順鉑引起的腎氧化應激和損傷，動物死亡率和體重減輕減少，體外細胞實驗和在體瘤負荷實驗表明氫水對化療效果無明顯影響。SONG^[39]等將健康、雄性的 C57BL/6 小鼠隨機分為 3 組，每組 10 只。假手術組(SO 組)小鼠僅接受中線開腹、雙側腎蒂遊離及關腹操作；缺血再灌注組(IR 組)小鼠用無損傷動脈夾同時鉗夾雙側腎蒂，阻斷 45 min，製成腎臟 IR 損傷模型，並於腎臟缺血同時經尾靜脈注射生理鹽水，5 ml/kg；實驗組小鼠製成腎臟 IR 損傷模型，並於腎臟缺血同時經尾靜脈注射含飽和氫氣生理鹽水，5 ml/kg。各組小鼠於腎臟再灌注 6 h 時後檢測到實驗組血清 BUN 和 Scr 水準明顯低於 IR 組($P<0.05$)。實驗組腎組織病理改變較 IR 組明顯減輕，其腎小管損傷評分明顯低於 IR 組($P<0.01$)。腎小管上皮細胞凋亡明顯輕於 IR 組($P<0.05$)。實驗組腎組織內 MDA 含量低於 IR 組($P<0.05$)。實驗組小鼠腎組織內中性粒細胞和巨噬細胞的浸潤較 IR 組減少($P<0.05$)。實驗組 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IL-17mRNA 的水平平均低於 IR 組($P<0.05$)。

6.6 氫在內分泌疾病中研究

Kajiyama^[40]等將 30 例二型糖尿病患者隨機分為安慰劑對照和 6 名糖耐量異常患者的臨床研究。患者每天飲富氫水或普通水連續 8 周，用 13 種生物標誌分析脂肪和糖代謝。結果顯示飲用富氫水患者所有的生物指標都向正常值發展，但只有部分指標具有統計學差異（擴大樣本也許有更多指標存在差異）。具有顯著性改善的生物指標包括：負電性低密度脂蛋白膽固醇、小密度脂蛋白和尿液糖含量、前列腺素。6 名糖耐量異常患者中 4 例口服葡萄糖耐受試驗恢復正常，由於樣本數量少和觀察週期短，該 6 名糖耐量異常患者沒有進行統計學分析。該研究結果提示，人體臨床治療效果遠低於動物研究的效應。Nakao^[41]等報導了氫氣水治療 20 例代謝綜合症的臨床初步觀察。氫氣的濃度可以達到 0.55-0.65 mM（70-80%飽和）。受試者連續 8 周平均每天飲用氫氣水 1.5-2.0L。結果發現，受試者尿液中 SOD 升高 39%，巴比妥酸反應產物（TBARS，一種脂質過氧化標誌）下降 43%，高密度脂蛋白膽固醇升高 8%，總膽固醇和高密度脂蛋白膽固醇比值下降 13%。穀草轉氨酶(AST)和穀丙轉氨酶（ALT）活性無明顯改變， γ -穀氨醯轉移酶活性升高 24%。儘管該研究不屬於雙盲對照，但生化指標的改善比其他臨床研究結果更明顯。

6.7 氫在其它疾病中的研究

Buchholz BM^[42]等在他們的試驗中證明呼吸氫氣可減輕小腸移植的損傷，並減低移植引起的臨近器官的炎症反應。Zheng X^[43]等用含氫鹽水靜脈注射可使腸收縮功能好轉、氧化應激和凋亡減輕，從而減輕大鼠腸缺血一再灌注損傷。Kajiya M^[44]

等給小鼠飲用飽和氫水 7 天，可顯著減輕 DSS 誘導的炎症性腸病。Nakayama^[45]等對 8 個血液透析患者 12 個療程的開標安慰劑對照交叉實驗和 21 個血液透析患者 78 個療程的開標實驗。兩項研究均發現，透析液中溶解氫氣可以降低透析前後的收縮壓，短期試驗中發現，患者血漿中甲基胍（正常人血漿中甲基胍含量甚微，尿毒癥時可高達正常值的 80 倍以上）顯著下降。長期試驗中發現，代表炎症反應程度的 MCP-1 和 MPO 均顯著下降。Kinji 等觀察了一項 14 個肌肉病患者的開標試驗，14 名患者包括肌肉營養不良症（肌肉萎縮）、多肌炎/皮肌炎和線粒體肌肉病等，患者每天飲用氫氣飽和水 1 升，連續 12 周，另外 22 名皮肌炎和線粒體肌肉病進行 8 周開標雙盲隨機對照試驗，分別連續 8 周飲用 0.5 升氫氣飽和水或對照（脫氣）水。開標試驗結果發現，乳酸/丙酮酸比值、空腹血糖、基質金屬蛋白酶 3 (MMP3) 和甘油三脂均顯著降低，其中是反映線粒體電子傳遞系統功能敏感的生物標誌物乳酸/丙酮酸比值比對照組下降 28%，代表炎症反應程度的 MMP3 下降 27%。雙盲對照試驗結果發現，只有線粒體肌肉病患者血清乳酸水準顯著改善，但線粒體肌肉病患者乳酸/丙酮酸比值和皮肌炎患者 MMP3 雖然仍有下降，但均無統計學差異。

7 未來研究方向

氫氣的治療作用在醫學領域是一個全新的研究方向。因此，現有資料缺乏氫氣分子體內的作用方式和通路調節研究。根據已有的研究結果，氫氣的作用最有可能是通過其自由基清除特性來實現，但是此機制需要深入研究。然而，自由基清除特性不能完全解釋氫氣已有的廣泛作用，氫氣作為信號分子的機制需要進一步證實。未來的研究需要著眼於氫氣作為生物分子其具體的作用機制上。基於基礎研究的結果，需要進行合理設計大規模的臨床前瞻性研究來驗證和確定氫氣的最佳劑量、給藥時機和給藥方式。最重要的是需要對氫氣的藥代動力學、生物學和毒性有更全面的瞭解。

參考文獻:

- [1]Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. Nat Med. 2007; 13: 688-94.
- [2]Strocchi A, Levitt MD. Maintaining intestinal H₂ balance: credit the colonic bacteria. Gastroenterology. 1992; 102: 1424-6.
- [3]Levitt MD, Bond JH, Jr. Volume, composition, and source of intestinal gas. Gastroenterology. 1970; 59: 921-9.
- [4]Nakao A, Sugimoto R, Billiar TR, McCurry KR. Therapeutic antioxidant medical gas. J Clin Biochem Nutr. 2009; 44: 1-13.
- [5]George JF, Agarwal A. Hydrogen: another gas with therapeutic potential. Kidney Int. 2010; 77: 85-7.

- [6]Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, 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: 137-43.
- [7]Xie K, Yu Y, Pei Y, et al. Protective Effects of Hydrogen Gas on Murine Polymicrobial Sepsis via Reducing Oxidative Stress and HMGB1 Release. *Shock.* 2009.
- [8]Sun Q, Kang Z, Cai J, et al. Hydrogen-rich saline protects myocardium against ischemia/reperfusion injury in rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009; 234: 1212-9.
- [9]Mao YF, Zheng XF, Cai JM, et al. Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 381: 602-5.
- [10]Chen XL, Zhang Q, Zhao R, Medford RM. Superoxide, H₂O₂, and iron are required for TNF- α -induced MCP-1 gene expression in endothelial cells: role of Rac1 and NADPH oxidase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 286: H1001-7.
- [11]Pinsky DJ, Naka Y, Chowdhury NC, et al. The nitric oxide/cyclic GMP pathway in organ transplantation: critical role in successful lung preservation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91: 12086-90.
- [12]Nakao A, Kaczorowski DJ, Wang Y, et al. Amelioration of rat cardiac coldischemia/reperfusion injury with inhaled hydrogen or carbon monoxide, or both. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 544-53.
- [13]Suzuki Y, Sano M, Hayashida K, Ohsawa I, Ohta S, Fukuda K. Are the effects of α -glucosidase inhibitors on cardiovascular events related to elevated levels of hydrogen gas in the gastrointestinal tract? *FEBS Lett.* 2009; 583: 2157-9.
- [14]Abraini JH, Gardette-Chauffour MC, Martinez E, Rostain JC, Lemaire C. Psychophysiological reactions in humans during an open sea dive to 500 m with a hydrogen-helium-oxygen mixture. *J Appl Physiol.* 1994; 76: 1113-8.
- [15]Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, et al. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats. *Kidney Int.* 2010; 77: 101-9.
- [16]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. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009; 64: 753-61.
- [17]Cai J, Kang Z, Liu K, et al. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Brain Res.* 2009; 1256: 129-37.
- [18]Saitoh Y, Harata Y, Mizuhashi F, Nakajima M, Miwa N. Biological safety of neutral-pH hydrogen-enriched electrolyzed water upon mutagenicity, genotoxicity and subchronic oral toxicity. *Toxicol Ind Health.* 2010; 26: 203-16.

- [19] Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, Evans M, Guthrie N. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study. *J Clin Biochem Nutr.* 2010; 46: 140-9.
- [20] Xituan Ji, Wenbo Liu, et al. Beneficial effects of hydrogen gas in a rat model of traumatic brain injury via reducing oxidative stress. *Brain Res.* 2010 Oct 1;1354:196-205.
- [21] Sato Y, Kajiyama S, Amano A et al: Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/GNL knockout mice. *Biochem Res Commun* 2008, 375(3):346-350.
- [22] Nagata K, Nakashima-Kamimura N, et al: Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice. *Neuropsychopharmacology* 2009,34(2):501-508.
- [23] Fu Y, Ito M, Fujita Y, et al: Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2009,453(2):81-85.
- [24] Fujita K, Seike T, Yutsudo N, et al. Hydrogen in Drinking Water Reduces Dopaminergic Neuronal Loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Mouse Model of Parkinson's Disease. *PLoS ONE* 4(9): e7247.
- [25] Nagatani K, Wada K, Takeuchi S, et al: Effect of Hydrogen Gas on the Survival Rate of Mice Following Global Cerebral Ischemia. *Shock.* 2012 Mar 1. [Epub ahead of print]
- [26] Ono H, Nishijima Y, Adachi N, et al. Improved brain MRI indices in the acute brain stem infarct sites treated with hydroxyl radical scavengers, Edaravone and hydrogen, as compared to Edaravone alone. A non-controlled study. *Med Gas Res.* 2011 Jun 7;1(1):12.
- [27] Oharazawa H et al. Rapid Diffusion of Hydrogen Protects the Retina: Administration to the Eye of Hydrogen-Containing Saline in Retinal Ischemia-Reperfusion Injury. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2010, 51:487-492.
- [28] Saitoh Y, Yoshimura Y, Nakano K, et al: Platinum nanocolloid-supplemented hydrogen dissolved water inhibits growth of human tongue carcinoma cells preferentially over normal cells. *Oncol* 2009, 31(3):156-162.
- [29] Qu J, Gan YN, Xie KL, et al. Inhalation of hydrogen gas attenuates ouabain-induced auditory neuropathy in gerbils. *Acta Pharmacol Sin.* 2012 Mar 5. doi: 10.1038/aps.2011.190. [Epub ahead of print]

- [30]Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, et al: Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem Res Commun* 2008, 373(1):30-35.
- [31]Sun Q, Kang Z, Cai J, et al: Hydrogen-rich saline protects myocardium against ischemia/reperfusion injury in rats. *Exp Biol Med* 2009, 234(10):1212-1219.
- [32]Li H, Zhou R, Liu J, Li Q, Zhang J, Mu J, Sun X. Hydrogen-Rich Saline Attenuates Lung Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits. *J Surg Res*. 2011 Oct 25.
- [33]Yu YS, Zheng H.Chronic hydrogen-rich saline treatment reduces oxidative stress and attenuates left ventricular hypertrophy in spontaneous hypertensive rats. *Mol Cell Biochem*. 2012 Feb 18. [Epub ahead of print]
- [34]Daisuke Kawai, Akinobu Takaki, Atsuko Nakatsuka,et al. Hydrogen-rich water prevents progression of non-alcoholic steatohepatitis and accompanying hepatocarcinogenesis in mice. *Hepatology*,2012.doi: 10.1002/hep.25782 [Epub ahead of print]
- [35] Kang KM, Kang YN, Choi IB,et al. Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors.*Med Gas Res*. 2011 Jun 7;1(1):11.
- [36]Fukuda K, Asoh S, Ishikawa M, et al: Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative. *Biochem Biophys Res Commun* 2007, 361(3):670-674.
- [37]Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, et al.Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats. *Kidney Int*. 2010;77(2):101-9.
- [38]Nakashima-Kamimura N, Mori T, Ohsawa I, 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):753-761.
- [39]SONG Shao-hua,SHEN Xiao-yun , FU Zhi-ren,et al. The effects of hydrogen-rich saline on renal ischemia/reperfusion injury in mice. *Chin J Organ Transplant* , February2010,Vo1.31,No.2
- [40] Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, 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 Mar;28(3):137-43.
- [41] Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, et al. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study.*J Clin Biochem Nutr*. 2010 Mar;46(2):140-9.
- [42]Buchholz BM, Kaczorowski DJ, Sugimoto R, et al: Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury. *Am JTransplant* 2008, 8(10):2015-2024.

[43]Zheng X, Mao Y, Cai J, et al: Hydrogen-rich saline protects against intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. Radic Res 2009,43(5):478-484.

[44]Kajiya M, Silva MJ, Sato K, et al: Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran sodium sulfate. Biochem Biophys Res Commun 2009,386(1):11-15.

[45] Nakayama M, Nakano H, Hamada H, et al:A novel bioactive haemodialysis system using dissolved dihydrogen (H₂) produced by water electrolysis: a clinical trial. Nephrol Dial Transplant. 2010 Sep;25(9):3026-33.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-719882.html>

1-3 氫氣治療疾病的臨床研究資訊



已有 1622 次閱讀 2012-7-4 10:27 |個人分類:氫氣醫學臨床|系統分類:科研筆記|關鍵字:的 治療 臨床試驗 動物實驗 生物學

氫氣生物學研究目前進展迅速，雖然有大量的動物實驗證明對許多疾病具有治療作用，但如果沒有嚴格的隨機對照臨床試驗的證據，則無法獲得臨床治療特別是國家醫藥管理局等的最終許可，也就是說無法獲得官方的正式批准用於臨床的使用。開展嚴格對照的臨床研究是氫氣醫學發展最重要的任務和手段。也是將來深入研究氫氣生物學效應最重要的環境保障和研究目的。

但國際上在臨床試驗方面進展並不快，到目前為止，臨床試驗的報導基本都來自日本，這裡是從世界衛生組織臨床試驗註冊的資訊中檢索到的臨床試驗註冊資訊也說明這個問題，這些資訊顯示出日本在神經系統損傷治療方面的關注度比較大，例如6項註冊試驗中有3項屬於神經系統損傷治療效果的研究，分別是中風、巴金森病和中度認知障礙的研究。比較有意思的是，最早報導氫氣生物學效應的日本醫科大學沒有註冊臨床試驗的資訊，是他們沒有信心，還是沒有獲得研究經費的資助。因為他們曾經獲得來自商業公司的贊助，並成立氫氣醫學中心。從這一點上看，似乎沒有這些問題。但內情不清楚。

第一項：氫氣水治療巴金森病

第二項：氫氣水對正常人的抗氧化效果評價

第三項 氫氣生理鹽水注射對腦缺血的治療效果評價

第四項 氫氣水對中度認知障礙治療效果的研究

第五項 氫氣水治療間質性膀胱炎

第六項 氫氣水對糖尿病的治療效果評價

所有資訊可從世界衛生組織的臨床試驗註冊網上免費檢索，更詳細的資訊可從 <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>

檢索。建議檢索詞為：hydrogen。Recruitment status 選擇 ALL。否則無法獲得全面的資訊。

詳細資訊

第一項：氫氣水治療巴金森病

2012 年 3 月 14 日註冊的用“氫氣水治療巴金森病”開始實驗 2010 年 1 月 1 日順天堂大學附屬醫院神經外科，連絡人 Asako Yoritaka。日本學者曾經報導使用氫氣水治療巴金森病的動物實驗效果，發表論文 3 篇。全部使用自由飲用氫氣水。治療設計 The subjects should make 1000 ml of molecular hydrogen water which contains 1.6 ppm dissolved hydrogen by Aquarable, and consume for 48 weeks. Placebo water which is not contained molecular hydrogen water made from pseudo-machine. The subjects consume for 48 weeks.

第二項：氫氣水對正常人的抗氧化效果評價

Studies on in vivo effects of drinking a water product dissolving hydrogen gas as an in vitro antioxidant additive

杏林大學 Atsushi Hiraoka 自 2009 年 5 月 1 日開始的針對健康人的一項研究，排除肝臟腎臟功能異常和月經期女性。Ingestion of 500ml per day of hydrogen gas-dissolving water for 1 week. Ingestion of 500ml per day of control water without hydrogen gas for 1 week. 觀察指標 the levels of serum LPO and urine 8-OHdG in subjects immediately before and after 1-week drinking period for 500ml per day of tap water with or without dissolved hydrogen gas at 0.34mg/l and 1-week before and after the drinking per day.

第三項 氫氣生理鹽水注射對腦缺血的治療效果評價

日本國防醫科大學神經外科 Hiroshi Nawashiro 於 2011/06/01 開始的 Molecular hydrogen for ischemic stroke。選擇診斷後症狀發生 24 小時內腦缺血患者 Patients were eligible for enrollment if they were 18 years or older and had a clinical diagnosis of acute ischemic stroke within 24 hours of symptom onset. They had to score at least 6

on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) with at least 2 points for limb weakness. All patients received appropriate routine stroke care as per local treatment practices, including alteplase for eligible patients presenting 3 hours from onset; patients receiving alteplase had to commence the study drug before the alteplase infusion. Exclusion criteria: Patients with acute ischemic stroke beyond 24 hours of symptom onset. 治療方法為靜脈點滴注射氫氣生理鹽水。效果評價 modified Rankin scale (mRS) (days 7, 30, and 90), the NIHSS (days 7 and 90), and the Barthel Index (days 7, 30, and 90)

Safety Assessments

Vital signs were recorded at enrollment and at specified times throughout the infusion and follow-up periods. Routine laboratory data and ECGs were performed at the time of enrollment, at 24 and 72 hours, and on day 7 and were analyzed centrally (ECGs at day 7 were performed only if abnormal at 72 hours). To assess any effect of hydrogen on hemorrhagic transformation after alteplase administration, brain imaging was repeated after 72 hours in patients who were receiving concomitant treatment with alteplase. Symptomatic hemorrhagic transformation was defined as an increase in the NIHSS score of at least 4 points within 36 hours, plus evidence of any blood on neuroimaging after treatment with alteplase. Patients meeting criteria for progressive stroke (NIHSS increase of 4 points within 72 hours) or new stroke in the first week were also reimaged.

第四項 氫氣水對中度認知障礙治療效果的研究

築波醫科大學臨床醫學研究所神經精神學系 Takashi Asada 2009/07/01 開始的 A randomized trial to assess the effects of hydrogen-ride dissolution water for the patients with mild cognitive impairment (MCI). 中度認知障礙的研究。

招募對象：Inclusion criteria: 1) Participants of the Tone project. 2) Being able to give a written informed consent to the participation in the present study. 3) Having diagnosis of the mild cognitive impairment. 4) Being able to observe the following requirement: good compliance with the water; participation in the scheduled examinations for assessment; keeping a log-diary recording the consumption of the water. 5) Having a modified Hachinski Ischemic score of 4 or less. 6) Having the 15-item Geriatric Depression Scale score of 6 or less.

Exclusion criteria: 1) Meeting DSM-IV TR criteria for dementing illnesses. 2) Having serious or unstable illnesses. 3) Having a history within past 5 years of serious infectious disease affecting the brain and/or malignant diseases. 4) Having a history of alcohol or drug abuse or dependence (on DSM-IV TR) within the past 5 years. 5) Receiving any types of anti-Alzheimer drugs. 6) Recent (within 4 weeks) initiation of medications that affect the central nervous system. Age minimum: 67years-old. Age maximum: Not applicable Gender: Male and Female

研究內容：mild cognitive impairment

治療手段 The patients of hydrogen group will be intervened with 500ml hydrogen dissolution water every-day for 2 years. The patients of placebo group will be intervened with 500ml ordinary water every-day for 2 years.

效果評價 Score in Japanese version of ADAS-Cog and Mini Mental State Examination. Scores in Japanese version of ADCS-ADL, MRI and SPCET imaging, and Geriatric Depression Scale.

第五項 氫氣水治療間質性膀胱炎

Koushinkai Hospital 的 Comprehensive Support Project for Clinical Research Office 於 2008/07/01 開始的 A randomized trial to asses the effects of hydrogen-rich dissolution water in patients with interstitial cystitis。至少現在沒有氫氣在間質性膀胱炎方面的研究報導，無論是動物實驗還是臨床報導。

研究物件標準：Inclusion criteria: 1) Patients who are able to give written informed consent

2) Patients who has the characteristic finding under hydraulic distension of the bladder in interstitial cystitis by cystoscope 3) It has taken more than 12 weeks after patients took the hydraulic distension of the bladder, and symptom of patients are in stable. 4) More than 7 marks in total of Interstitial Cystitis Score in registration 5) More than 4 marks in Q4 (degree of bladder pain) in Interstitial Symptom Score 6) Age is over 20 years and less than 80 years 7) Patients are able to do the following things in this trial; getting good compliance with intaking investigating food and coming to hospital, and writing the diary and the questionnaire accurately by themselves Exclusion criteria: 1) More than 200ml of an average voided volume at a time before the registration 2) Patients with active infection of urinary tract 3) Patients with bacterial cystitis within 12 weeks before registration 4) Patients with vaginosis 5) Patients with calculus of lower urinary tract or urethral diverticulum 6) Patients with nephrosis syndrome 7) Patients with active genital herpes 8) Patients who have operated the surgery in pelvis or its circumference and it has not taken more than 24 hours after the surgery 9) Patients with cerebrospinal disease 10) Patients with the follow disease or suspected disease; neurogenic bladder, cystitis radiation, tuberculous cystitis, cystitis with BCG, drug associated cystitis 11) Start, stop, or change of the dose of the following drugs within 4 weeks after the registration; (a) Antiphlogistic analgetic (b) Antidepressant (c) Anticholinergic drug (d) Antihistamine drug (e) Ataractic drug (f) Drug treatment for frequent urination and acraturessis (g) Steroid drug 12) Start or stop new bladder training or diet therapy within 4 weeks befor registration 13) Patients who has received bladder instillation therapy, electrical stimulation therapy, or acupuncture and moxibustion within 12 weeks before registration 14) Patients with serious hepatic or kidney damage 15) Patients with serious heart disease 16) Patients with malignant

tumors which effect their general status or survival time 17) Patients with the history of serious drug-induced adverse effect 18) Patients who are in pregnancy, while breast-feeding, or have possibilities of them, or desire pregnancy in test period 19) Patients who have taken part in the her clinical research within 12 weeks 20) Patients who have taken part in the her clinical research within 12 weeks 21) Patients who are inadequate, which their physicians assessed it Age minimum: 20years-old

Age maximum: 80years-old Gender: Male and Female

治療方法 The patients will be intervened with hydrogen dissolution water group (hydrogen group) 200ml every three times in a day in 2 months (56days). After that, the patients in hydrogen dissolution water group will be transferred to the additional intervention term after the end of intervention. And after that, the patients will be randomized to withdrawal terms for more 1 month with hydrogen dissolution water or with placebo water.

The proportion of the patients who has been assessed "success" at the end of the intervention

Secondary Outcome(s) 1) Changes of the Symptom Score in Interstitial Cystitis Symptom Index(ICSI) 2) Changes of the Problem Score in Interstitial Cystitis Problem Index(ICPI) 3) An Average frequency of urination per day 4) An Average voided volume at a time 5) Degree of urge to urinate; PUF symptom score 6) Degree of bladder pain 7) Impression by patients with GRA (Global Response Assessment) 8) Urine Test; 8-OHdG in urine 9) Adverse Events (we cannot deny the association between the food and the event)

第六項 氫氣水對糖尿病的治療效果評價

研究京都大學醫學院 Comprehensive Support Project for Clinical Research Office 於 21/08/2008 開始的 A Randomized trial to assess the effects of hydrogen-rich dissolution water for patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose。該研究已經發表論文。

研究物件標準：

Inclusion criteria: 1) Patients who are able to give written informed consent 2) FBS is over 100mg/dl and under 126mg/dl in registration 3) Age is over 20 years and less than 80 years 4) Type of practice: outpatient department 5) Patients are able to do the following things in this trial - getting good compliance with consuming investigational food and coming to hospital, and writing the diary and the questionnaire accurately by themselves Exclusion criteria: 1) Patients who have receive drug treatment for diabetes 2) Patients with the diseases which have possibility with impaired glucose tolerance 3) Patients with serious liver or kidney damage 4) Patients with serious heart disease or cerebrovascular disorders 5) Patients with serious disease in pancreas or

blood disease 6) Patients with malignant tumors which effect their general status or survival time

7) Patients who are in pregnancy, while breast-feeding, have possibilities of them, or desire pregnancy in test period 8) Patients with alcohol abuse 9) Patients who have taken part in the her clinical research within 12 weeks 10) Patients who have taken part in the her clinical research within 12 weeks 11) Patients who are inadequate, which their physicians assessed it

Age minimum: 20years-old Age maximum: 70years-old Gender: Male and Female

研究內容 Impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose

治療手段 The patients will be intervened with hydrogen dissolution water group (hydrogen group) 200ml every three times in a day in 3 months (84days). The patients will be intervened with normal water group (placebo group) 200ml every three times in a day in 3 months (84days)

效果評價方法 1)75gOGTT(glucose);0 minute (in the fasting state),30,60,90 minutes later after loading 2)Delta AUC(0-120min);The difference of the area under the plasma glucose concentration before and after administration

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-588781.html>

1-4 氫氣治療學的起源和發展（科普）



精選

已有 2395 次閱讀 2012-6-14 10:02 |個人分類:[科研思路分享](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:center style 故事 醫學

孫學軍

[作者注]一般情況下，學術論文中沒有關於開展研究的背後細節，比較八股的學術論文資料比較容易獲得，但論文背後的故事仍是非常重要的，我這裡把氫氣研究背後的一些故事分享給大家，希望對那些希望開展氫氣生物學研究的同行，以及希望給初步瞭解氫氣生物學全貌的學者和普通大眾一點幫助。

氫氣是我們非常熟悉的氣體，氫元素是世界上分佈最廣泛的元素，幾乎是宇宙成分的90%以上，也是組成人體最多的元素。我們都知道，氫氣和氧氣反應可以產生水，在這個反應中，體現氫氣的一種化學性質，那就是氫氣的還原性。

氫氣的還原性是氫氣最重要的化學性質，我們在中學就學習過，氫氣可以還原加熱的氧化銅為銅。但是我們許多人並不知道，氫氣還具有非常神奇的生物學作

用，甚至在過去生物學領域一直認為氫氣屬於生理性惰性氣體，也就是說認為氫氣是沒有任何生物學效應的氣體（過去的觀點）。

一、氫氣生物學效應的發現

2007 年一篇來自日本醫科大學的一篇研究報導徹底改變了學術界對氫氣的認識，本人由於是潛水醫學領域的學者，一直以來深信氫氣的生物學效應非常明確，那就是沒有生物學效應，這個研究徹底顛覆了我的看法，也讓我十分震驚。震驚之余，必然非常有興趣，我帶著疑惑的心態學習和瞭解了該文獻。我當時的理解是，氫氣的效應令人吃驚，因為該研究發現，只需要呼吸 2% 的氫氣，35 分鐘，就可以非常有效地治療腦缺血再灌注損傷。當時看完這篇文章，也只是停留在吃驚上，並沒有引起我更大的興趣，甚至仍有一些半信半疑。

又過了 2 個月，該小組又在另一個非常有名的雜誌 BBRC 上發表另一篇報導，就是呼吸氫氣可以治療肝臟缺血再灌注損傷，這個研究非常簡單，只開展了三個方面的研究，一個是採用常規的病理學染色，證明氫氣能保護肝組織損傷，另一個使用一種非常簡單可以反映組織氧化損傷的指標 MDA，證明氫氣具有抗氧化作用。第三種方法是檢測肝臟功能，就是我們平常使用的轉氨酶活性。這樣三個研究指標，對我們一般的實驗室來說，簡直就是不費吹灰之力，我當時就想。這些人開始大量撿文章了，而且那麼容易，那麼方便。作為一個科研人員，當然無法忍受這種發現新現象的誘惑，我也開始準備做這個工作，順便撿一些文章。

於是我們就開始了氫氣治療疾病的研究，開始的時候，我們採用日本學者類似的手段，證明呼吸氫氣可以治療新生兒腦缺血缺氧後腦病，我們只用了很短的時間就完成了該研究。並迅速發表了論文。

這個時候，日本學者又發表一篇論文，證明呼吸氫氣可以治療心臟缺血，這顯然是可以理解的，腦-肝-心，或許將來有更多研究。而且這個時候來自美國著名大學匹茲堡大學一個關於呼吸氫氣治療小腸移植的研究也發表了。要知道，這個大學是世界上器官移植最高水準的學術機構，人類第一例肝臟、心臟和腎臟器官移植都是在這裡完成的。儘管現在各類器官移植都取得很好的效果，但肺和小腸由於容易發生炎症反應，一直是學術界難以克服的障礙。該大學一個小組開展了使用氫氣對抗小腸器官移植損傷的研究。我們從這個圖片上可以非常清楚地看出效果非常顯著，而且他們還證明氫氣具有抗炎症的效果。後來他們又報導了呼吸氫氣對心臟移植的治療效果。

到今天為止，氫氣醫學研究已經成為一個國際熱點，發表的學術論文已經超過 200 篇。那麼為什麼氫氣生物學研究受到如此廣泛的關注，氫氣為什麼會產生治療疾病的效果？氫氣的安全性如何？這都是我們非常關心的問題。那麼我下面給大家解釋一下，為什麼氫氣可以治療疾病，那就是：

二、氫氣的選擇性抗氧化作用。

自由基是含有未成對電子的原子、原子團或分子。自由基是維持正常生命所必需的物質，自由基反應是能量代謝的基礎，部分自由基是細胞內重要信號分子，自由基也是生物大分子、細胞的危險殺手。生理情況下，體內自由基不斷產生，也不斷被清除，使之維持在一個正常生理水準上，自由基過多或過少均會給機體造成不利影響甚至傷害。生物體內自由基類型有很多，如半醌類、氧、碳和氮自由基等，其中研究較多的是氧自由基和氮自由基。氧自由基包括超氧陰離子、單線態氧和羥自由基，因過氧化氫等在生物學作用上與氧自由基類似，常把氧自由基和過氧化氫等共稱為活性氧。比較重要的氮自由基有一氧化氮和過氧亞硝基陰離子。

發生缺血或炎症時，體內會大量產生各類活性氧，在這些活性氧中，過氧化氫和一氧化氮等具有非常重要的信號作用，毒性作用很弱，而羥自由基和過氧亞硝基陰離子毒性強，是導致細胞氧化損傷的主要介質。過去針對氧化損傷治療的研究思路是尋找足夠強的還原性物質，還原性太強，必然導致內源性氧化還原狀態的失衡，甚至是導致抗氧化治療無效的關鍵原因。因此，尋找可選擇性中和羥自由基和過氧亞硝基陰離子的物質，是治療各類氧化損傷的有效方法，是抗氧化應該選擇的正確思路之一。

目前，人們在尋找選擇性抗氧化物質的研究方面的進展仍然比較慢，比較明確的選擇性抗氧化物質比較少，氫是否就是一種理想的選擇性抗氧化物質，還需要更多的研究來支援。2007 年日本學者的文章有明確的證據證明氫氣具有選擇性抗氧化效果，也就是說氫氣是一種選擇性抗氧化物質。

我們瞭解了氫氣治療疾病的原因後，下一個問題就是我們如何使用氫氣來治療疾病。呼吸氫氣並不是一個很讓人滿意的手段，因為我們知道氫氣可以發生爆炸，有一定危險性，那麼有沒有更好的手段和方法來利用氫氣。下面我來告訴大家一個好的辦法：氫氣水

三、氫氣水可以治療疾病嗎？

我們首先理論分析，呼吸 2% 的氫氣本質上是氫氣溶解在血液中，經過迴圈達到大腦等器官發揮作用。氣體的溶解量和濃度有關，2% 的氫氣和 100% 的氫氣溶解的濃度相差 50 倍，如果我們把水溶解 100% 的氫氣，那麼就可以使用少量氫氣溶液來發揮同樣的作用。這種氫氣的溶液就是氫氣水，或者說水素水。我們在 2008 年就遇到這些理論的問題，由於我們長期從事氣體醫學研究，這些對我們屬於專業知識，很容易就明白的問題。於是我們就製備出氫氣生理鹽水，並開展了一系列的研究。

首先我們用同樣的動物模型，證明注射少量這種生理鹽水（大概類似人注射 500 毫升）能非常有效地治療新生兒腦缺血缺氧性腦病，由於這個模型採用的出生後 8 天的動物，不能進行比較複雜的行為學研究，我們將治療和對照動物飼養到 1 個月以後，採用水迷宮游泳實驗檢測動物學習記憶能力，結果發現沒有治療的動物

學習記憶能力明顯下降，而治療組的動物學習記憶能力顯著提高。

隨後我們和本學校附屬醫院開展大鼠小腸缺血後損傷的研究，很快我們發現這種生理鹽水對小腸缺血引起的小腸運動功能下降、小腸組織細胞調亡和肺組織炎症具有明顯的治療作用。和長征醫院合作證明注射生理鹽水可以治療急性胰腺炎，急性胰腺炎最有效的治療藥物是用蛋白酶抑制劑，儘管效果明確，但價格異常昂貴，如果氫氣可以有效治療該疾病，即使能減少蛋白酶抑制劑的使用量或者能提高治療效果，這顯然可以節省大量治療費用。

脊髓創傷可導致癱瘓，嚴重影響患者生活品質，目前並沒有非常有效的治療手段，我們的研究發現，在脊髓創傷早期使用氫氣生理鹽水，可以使脊髓損傷後肢癱瘓的動物恢復運動能力，減少損傷部位的神經壞死細胞。

胰頭部腫瘤等可導致壺腹部位壓迫引起膽管阻塞，導致肝臟膽汁淤積，隨後會產生肝損傷、硬化、腹水和體重下降。我們發現，如果在膽管阻塞後連續腹腔注射氫鹽水，可以減少肝臟損傷和腹水，並顯著增加動物體重。

長期抽煙可以導致慢性阻塞性肺損傷，我們和復旦大學醫學院的合作研究採用慢性吸煙動物模型，證明氫短時間內可以逆轉動物肺出血和炎症反應。我們和中國醫科大學合作開展動物老年性癡呆的研究，發現氫可以有效治療動物老年性癡呆，其作用和一些影響神經細胞壞死的信號通路關係密切。

我們和泰山醫學院動脈粥樣硬化研究所泰山學者秦樹存教授合作，開展氫氣對動脈粥樣硬化治療的研究，研究結果發現，注射氫氣鹽水可以有效治療因高脂飲食和基因缺陷引起的動脈粥樣硬化。我們還發現，注射氫氣鹽水可以治療糖尿病以及糖尿病後視網膜損傷。在一個真實故事的啟發下，我們開展了氫氣治療一氧化碳中毒遲發性腦病的研究，結果發現氫氣鹽水可以使一氧化碳中毒後動物腦神經脫髓鞘改變明顯降低，同時炎症和細胞凋亡顯著下降，這個文章發表在國際著名急救醫學雜誌上。我們還發現氫氣對潛水減壓病和氧氣中毒引起的肺損傷具有預防和治療效果。

我們 2008 年後先後和國內外 50 多家科研單位合作，到今天為止，我們已經發表氫氣治療疾病方面的論文 45 篇，比第 2 和 3 小組的總和還多，成為國際上這個領域發表論文最多的小組，在論文引用次數和發表雜誌檔次上和國際同行基本類似。中國也成為國際上發表該領域最多的國家。

最近幾年日本學者同時開展喝氫氣水對疾病治療作用的研究。他們發現，氫氣水對糖尿病患者具有治療效果，對動脈硬化具有預防作用，對巴金森病具有治療作用，對脂肪肝對肥胖都具有良好治療作用。

氫氣具有如此廣泛的治療作用，那麼是否具有有一些毒性。答案是否定的，原因有 2 個，一是潛水醫學研究證明，即使巨大劑量的氫氣對人體都是安全的，另外，我們身體內也存在氫氣，大腸內的氫氣主要成分就是氫氣。也許有人會問，大腸

內的氫氣是否也具有作用，是的有一定作用。下面我和大家談談幾點我個人對氫氣研究的幾個體會。

四、幾點體會

1、氫氣的效應不只是抗氧化。儘管目前學術界認為氫治療疾病是選擇性抗氧化，但從另一個角度考慮，身體細胞記憶體在大量比氫還原性強的多，濃度也大地多的物質，氫只和毒性強的自由基反應，但不能等價于強毒性自由基只和氫發生反應，從理論上考慮，和那些還原性物質發生反應的幾率更高。也就是說這種理論並不是非常嚴密。

2、氫氣的途徑：電針、直流電、金屬鎂。電針的作用主要是陰極，而陰極正是可以產生氫的，因此推測電針治療疾病的原因可能和氫氣的產生有關係。金屬鎂可以作為生物材料，在體液作用下可以產生一定量氫，這種氫氣是否對身體產生好的作用，需要研究確定。

3、大腸內氫氣的作用是否可以依賴。最新研究發現，這種長期的高濃度的氫氣對身體的作用並不強大，甚至沒有作用。這是非常奇怪的，需要更多研究證實。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-581998.html>

1-5 氫氣生物學-1

已有 6182 次閱讀 2010-4-27 17:47 | 個人分類:氫氣效應基礎 | 系統分類:科普集錦 | 關鍵字:氫氣

自今日開始，系統寫一些關於氫氣生物學相關文章，以供國內非同行更方便瞭解這方面的有關背景和進展。計畫每週寫一章，如果品質可以的話，將整理成書發表。歡迎轉發，更歡迎就本人一些觀點提出批評意見。謝謝

第一章 氫氣生物學效應的發現

從氫氣神奇效應的發現開始，本章作者試圖讓大家對氫氣生物學效應的研究歷史有一個整體認識，初步瞭解對那些疾病具有可能的治療作用，並提供給讀者一個閱讀線索。

一、德國神奇之水

日本朝日電視臺有一檔系列節目《探明真相》，類似中國中央電視臺 10 台的《走近科學》欄目，1998 年 6 月 13 日，朝日電視臺首次播放了一集《包治百病----神

奇之水的真相》，該節目報導了德國諾爾登瑠洞窟內的水具有治療許多疾病的神奇作用。節目中不僅介紹了許多使用該泉水治療好疾病的患者，而且提出該神奇之水的真相是水中含有非常豐富的氫氣，也就是說氫氣是神奇之水的根本原因，氫氣具有治療疾病的作用。

日本氫水棒發明人林秀光博士有許多關於水能治病的著作，其中關於富氫水治療疾病的書《生命之水》中有關於德國諾爾登瑠洞窟神奇之水治療疾病的介紹，他在書中引用 2002 年《紹爾蘭之旅》雜誌上一名記者艾爾瑪的文章《自從走訪這個洞窟後，我的腫瘤變小了》，這篇文章中收集整理了大量飲用這個洞窟神奇之水後，各類疾患緩解甚至治癒的個例。需要強調的是，這些個例雖然十分重要，但並不能因此能確定這些疾病都可以被這種水或氫氣治療。醫學上對一種治療方法或藥物是否有臨床應用價值是需要許多標準的，其中最起碼的條件是雙盲隨機對照。不過，這些個例給我們的醫學研究提供了非常重要的素材和線索，我們可以根據這些線索去深入探討。因此，我們有必要對這些個例進行整理歸納。

德國津德爾芬津人瓦爾塔 4 次治好了關節炎和白內障。來自克勞伊特斯爾塔爾的麗琪膽結石完全治癒。有更多關於糖尿病、類風濕關節炎、濕疹、抑鬱症、動脈硬化、失眠、腎炎、心肌梗死、氣管炎、頭痛、腦瘤、乳腺癌晚期、病毒性肺炎後遺症、癲癇、耳聾。值得注意的是，雖然這些疾病只是屬於個例，不能直接推論這些疾病都能被氫氣治療，但目前關於上述疾病的許多基礎研究證明，氫氣具有治療糖尿病、類風濕關節炎、濕疹、抑鬱症、動脈硬化等疾病的潛在作用。至於為什麼具有治療這些疾病的可能作用，本書將在後面章節中詳細介紹。

二、日本企業開發氫氣相關產品

大概節目製作人絕對沒有預料到，這一報導竟然是推動了日本健康產業開發氫氣相關產品的直接原因。從這個意義上講，這個節目的製作人對氫氣生物學效應的研究具有重要貢獻。

在日本企業開發的產品中，比較有代表性的產品有氫水棒、飽和氫氣水、含氫氣化妝品。這些產品都是在氫氣具有抗氧化作用的前提下，推測針對各種氧化損傷可發揮預防和治療作用。當然，作為保健品和日用品，廠家不能直接宣傳治療作用，但這些產品的內在價值和賣點確實如此。

其中氫水棒是利用金屬鎂與水發生化學反應可產生氫氣的原理，而同時產生的少量鎂離子也屬於有利人體的微量元素。為了使口感更好，該類產品往往在其材料中加入一些礦石材料。為了使氫水棒使用壽命延長，一般對金屬鎂進行煅燒等處理，以使其與水的反應速度緩慢並穩定。

飽和氫氣水的基本原理是將氫氣直接溶解在水中。常識告訴我們，氫氣是不溶解于水的，在中學關於製備氫氣的化學實驗中，我們就採用排水法收集氫氣，其主要原因是考慮到氫氣不溶解于水中。實際上，氫氣並不是不能溶解于水，只不過

氫氣的溶解度確實比較低。例如在 20°C 條件下，氫氣在水中的溶解度為 1.5 ml/100 ml。就是說，1 升水中可以溶解 15 ml 氫氣，如果換算成品質的話，大概有 1.34 mg。至於如此低的溶解度，氫氣的數量是否能達到抗氧化的作用，本書將在後面章節詳細分析。飽和氫氣水在使用中遇到的最大障礙是氫氣容易從水中釋放出來，而且由於氫氣分子小，非常容易從包裝材料和微小的縫隙中擴散，因此對包裝材料要求比較高，目前日本企業普遍採用鋁質包裝材料，可將氫氣保存時間延長到半年甚至一年以上。在氫氣生物學效應研究中，飽和氫氣水具有比較重要的貢獻。日本醫科大學老年病研究所是首先開展氫氣治療疾病效應的研究單位。在日本著名氫水製造公司藍水星的資助下成立了國際上第一個氫氣分子醫學研究中心，目前來自日本的研究工作，使用的大部分飽和氫氣水是這些公司直接提供的。

三、關於氫氣抗氧化作用的科學研究概況

本世紀初，在企業界廣泛開發氫氣相關產品的同時，氫氣的生物學效應也受到學術界的重視，在日本參與氫氣效應研究的單位有將近 10 個研究單位，在這些研究機構中，日本醫科大學老年病研究所是最早也是最成功的研究單位。日本醫科大學老年病研究所的首席教授是太田成男，太田成男是老年病研究的資深專家，他們過去重要的研究領域是關於線粒體與衰老關係，在國際上特別是在亞洲具有很高的學術地位。受日本商業界委託，他們從 2003 年開始氫氣治療疾病的相關研究，2007 年 7 月，經過將近 4 年的潛心研究，他們終於證明呼吸少量氫氣（2%，呼吸 35 分鐘）具有選擇性抗氧化作用，通過中和毒性自由基，發揮治療腦缺血（中風）再灌注損傷，其治療腦缺血的效果類似免疫抑制劑 FK-506，明顯超過目前臨床上唯一的抗氧化藥物衣達拉奉。該研究論文發表在世界著名雜誌《自然醫學》上。隨後他們又發現，呼吸少量氫氣能治療肝臟和心臟缺血。這些研究論文的發表，迅速引起日本、美國和中國等國家學者的廣泛關注。

美國匹茲堡大學器官移植中心在器官移植臨床和基礎研究中居於世界領先水準，該大學的 Nakao 教授受日本醫科大學研究的啟發，首先開展了呼吸氫氣治療器官移植後組織損傷的研究，研究結果發現，呼吸少量氫氣能治療器官移植後器官損傷。目前他們先後發現，呼吸氫氣能對心臟和小腸移植後損傷具有明確的保護作用。從 2007 年開始，我們和第四軍醫大學等單位也開展了氫氣治療疾病的系列研究，並在國內外發表了一系列研究報告。

到目前為止，國際上關於氫氣治療疾病的基礎與臨床研究已經發表了 40 餘篇論文，這些論文涉及到器官缺血、動脈硬化、人類糖尿病、器官和系統炎症、創傷、老年性癡呆等中樞神經退行性疾病、抑鬱症、關節炎、放射損傷。這些研究仍是以氫氣抗氧化，從而發揮抗炎、抗細胞凋亡為基礎，從分子機制上仍值得深入研究。

氫氣可治療疾病現象的發現，不僅給我們提供了一個安全有效的治療疾病的前景，而且對我們重新審視氧化和抗氧化的生命現象具有深遠影響。本書後續章節

不僅對氫氣治療疾病的機制進行深入分析，而且將對氧化和抗氧化的有關歷史和現狀進行歸納和分析，以期引起讀者對氧化抗氧化的深入思考。

四、理解氫氣生物學效應需要瞭解的相關知識

深入理解氫氣的生物學效應，需要瞭解許多相關知識，本書將在以下這些方面系統論述。這也是作者撰寫本書的目的之一。

- 1) 氫氣抗氧化與傳統抗氧化物質的區別。抗氧化的研究已經有半個世紀，人類對這個話題的認識可以說是愛恨相加，早期人們對抗氧化治療疾病寄予厚望，但長期的研究結果卻令人失望，是錯誤地判斷了氧化損傷的複雜性，還是我們沒有找到正確的抗氧化手段。
- 2) 為什麼氫氣具有治療疾病的作用。目前關於氫氣治療疾病被廣泛接受的觀點是氫氣的抗氧化作用，氫氣的抗氧化是屬於選擇性抗氧化，那麼什麼是選擇性抗氧化就是需要我們清楚瞭解的重點內容。
- 3) 氫氣能包治百病嗎？任何治療方法都不可能包治百病，氫氣也不可能，那麼氫氣到底對那些疾病具有治療前景，目前的研究進展中有那些值得期待。
- 4) 人體也能產生氫氣。氫氣是內源性氣體，這是早就被科學證明的事實，只是因為不瞭解氫氣的生物學作用，過去一直被認為是生理性廢氣，那麼現在是否要改變這種看法。paraquet lung
- 5) 氫氣有什麼副作用。幾乎任何藥物都有副作用，氫氣也應該具有副作用，氫氣有那些可能的副作用，目前有沒有被證實。
- 6) 有氫氣就不需要維生素嗎？氫氣具有抗氧化作用，並具有許多優點，許多維生素具有抗氧化作用，氫氣能否取得這些維生素的作用。
- 7) 如何利用氫氣。利用氫氣的抗氧化作用治療疾病仍需要長期的努力，但我們現在就能使用的方法已經有很多，這些方法各有什麼優點和缺點。

氫氣生物學-系列-第二章 自由基或活性氧是重要的生物活性物質

第二章 自由基或活性氧是重要的生物活性物質

任何事物都有兩面性，自由基或活性氧也不例外。許多人認為，自由基或活性氧是百病之源，這是過分誇張了自由基或活性氧的負面作用。實際上，自由基或活性氧首先是生命體內非常重要的活性物質，大部分自由基或活性氧是對機體有利的，而不是有害的。

自由基是指帶有未成對電子和分子、原子、基團或離子。根據這一定義，氧氣也屬於自由基，因為氧氣分子存在兩個未成對電子，是一種比較特殊的雙自由基，這是許多人所不瞭解的。活性氧是指在生物體內與氧代謝有關的含氧自由基和易形成自由基的過氧化物的總稱，生物體內常見的活性氧如單線態氧、超氧陰離子自由基、過氧化氫、羥自由基、一氧化氮、亞硝酸陰離子等等。

一、氧氣是一種自由基

絕大部分地球上的生命，包括人類是需要氧氣的，沒有氧氣，許多生命過程無法維持，由於氧氣本身也是屬於自由基，從這個角度看，至少氧氣這種自由基對生命健康非常重要。這從一個方面說明自由基是非常重要的物質。也許有人認為，氧氣是一種特殊的自由基，有毒有害的是其他比氧氣更活潑的自由基。甚至有人認為，除氧氣以外的活性氧是對機體有害的。實際上，許多活性氧或自由基與氧氣一樣，也是非常重要的生命活性物質。

細胞是機體最基本的結構和功能單位，高等生物是由無數細胞組成的複雜系統，例如成年人體大約由 1600 萬億個細胞組成。細胞要維持正常的功能，需要持續地利用氧氣代謝能量物質產生三磷酸腺苷（Adenosine triphosphate, ATP），ATP 是一種核苷酸，作為細胞內能量傳遞的分子“通貨”，儲存和傳遞化學能。細胞利用生物化學反應產生能量的過程，這就是所謂的能量代謝。

對需氧生物來講，氧氣很重要，大概很多人不知道原因。氧氣之所以重要，是因為氧氣是體內唯一的電子最終接受體，體內沒有任何物質能代替，這是氧氣為什麼重要，機體為什麼不能離開氧氣的根本原因。從化學的角度看，電子接受體可以理解成具有氧化作用，也許會有這樣疑問，機體內具有氧化作用的物質非常多，特別是許多活性氧都具有可接受電子的能力，但要知道，這些活性氧接受電子的能力都是起源於氧氣，如果沒有氧氣，細胞就失去持續接受電子的能力。生物體內電子常以氫原子形式出現，其最終來源是機體攝取的糖、蛋白質和脂肪等能量物質，例如葡萄糖在細胞內經過三羧酸迴圈，在各種酶的催化下，產生的氫原子可分別通過 NADH 和 FADH₂ 的形式輸送到線粒體，然後在這裡通過氧化磷酸化的電子傳遞過程，最後把 4 個電子同時交給氧氣分子，並產生水。值得注意的是，儘管三羧酸迴圈和氧化磷酸化是有許多氧化還原反應組成，但幾乎所有的氧氣都在這些過程中的最後一個階段才參與反應。

從宏觀上看，細胞能量代謝可以簡化為氧氣與氫原子反應產生水，體內大部分能量代謝過程都是為這個過程準備的。這是生物體內能量代謝的基本方式，如果沒有氧氣，能量代謝就無法持續進行，細胞就不能產生和利用能量。在生命進化過程中，隨著一種重要亞細胞結構線粒體的出現，細胞獲得了一種重要的能力，就是可以在普通溫度條件下，例如許多動物體溫是 37 度，在一系列酶的協助下，細胞可以對許多能量物質進行分解，轉化成可給氧氣直接提供電子的電子供體，同時產生能量和能量轉化分子（ATP）。

需氧細胞產生 ATP 的最重要方式是通過氧化磷酸化，氧化磷酸化是由許多過程組成的電子傳遞過程，氧化磷酸化的活動場所在線粒體，要知道電子傳遞就是氧化還原反應，而在氧化磷酸化過程中，有許多自由基參與，例如泛醌就是一種重要的自由基。自由基反應在細胞產生能量中具有重要意義，沒有自由基和自由基反應，細胞能量供應也就難以持續，就無法發揮正常功能。因此，自由基是維持細胞正常功能具有無法取代的重要地位。

二、一氧化氮是重要的活性氧

最著名的作為信號分子的活性氧是一氧化氮。1980 年，美國科學家 Furchaout 在一項研究中發現了一種小分子物質，具有使血管平滑肌鬆弛的作用，後來被命名為血管內皮細胞舒張因數（endothelium-derived relaxing factor, EDRF）是一種不穩定的生物自由基。EDRF 被確認為是一氧化氮。1987 年，Moncada 等在觀察 EDRF 對血管平滑肌舒張作用的同時，用化學方法測定了內皮細胞釋放的物質為一氧化氮，並據其含量，解釋了其對血管平滑肌舒張的程度。1988 年，Polmer 等人證明，L-精氨酸是血管內皮細胞合成一氧化氮的前體，從而確立了哺乳動物體內可以合成一氧化氮的概念。

作為最重要的血管調節因數，當血管內皮細胞向肌肉發出放鬆指令以促進血液流通時，它就會產生一些一氧化氮分子，這些分子很小，能很容易地穿過細胞膜。血管周圍的平滑肌細胞接收信號後舒張，使血管擴張。眾所周知，硝酸甘油是治療心絞痛的藥物，多年來人們一直希望從分子水準上弄清楚其治療機理。研究發現，硝酸甘油和其它有機硝酸鹽本身並無活性，它們在體內首先被轉化為一氧化氮，是一氧化氮刺激血管平滑肌內 cGMP 形成而使血管擴張，這種作用恰好同 EDRF 具有相似性。

有關一氧化氮在中樞神經系統方面的研究認為，通過擴散，一氧化氮作用于相鄰的周圍神經元如突出前神經末梢和星狀膠質細胞，再啟動鳥苷酸環化酶，從而提高水準 cGMP 水準產生生理效應。一氧化氮可誘導與學習、記憶有關的長時程增強效應（Long-term potentiation, LTP），並在其 LTP 中起逆信使作用。連續刺激小腦的上行纖維和平行纖維可引起平行纖維細胞的神經傳導產生長時程抑制（Long-term depression, LTD），被認為是小腦運動學習體系中的一種機制，一氧化氮參與了該機制。在外周神經系統也存在一氧化氮。一氧化氮被認為是非膽鹼能、非腎上腺素能神經的遞質或介質，參與痛覺傳入與感覺傳遞過程。另據報導，一氧化氮在胃腸神經介導胃腸平滑肌鬆弛中起著重要的仲介作用，在胃腸間神經叢中，一氧化氮合成酶和血管活性腸肽共存並能引起非腎上腺素能非膽鹼能

（nonadrenergic-non-cholinergic, NANC）舒張，但血管活性腸肽的抗體只能部分消除 NANC 的舒張，其餘的舒張反應則能被 N-甲基精氨酸消除。作為 NANC 神經元遞質，一氧化氮在泌尿生殖系統中起著重要作用。成為排尿節制等生理功能的調節物質，這為藥物治療泌尿生殖系統疾病提供了理論依據。現已證明在人體內廣泛存在著以一氧化氮為遞質的神經系統，它與腎上腺素能、膽鹼能神經和肽

類神經一樣重要。大腦通過周圍神經發出资訊，向會陰部血管提供一氧化氮，可引起血管擴張，增加局部血流量，從而增強勃起功能。在一些情況下，勃起無力是由於神經末梢產生的一氧化氮較少所致。“偉哥”能擴大一氧化氮的效能，從而增強勃起功能。

一氧化氮與免疫功能也十分密切，當體內內毒素或 T 細胞啟動巨噬細胞和多形核白細胞時，能產生大量的誘導型一氧化氮合成酶和超氧陰離子，從而合成大量的一氧化氮，而一氧化氮與超氧陰離子直接反應可以產生亞硝酸陰離子，亞硝酸陰離子在殺傷入侵的細菌、真菌等微生物和腫瘤細胞、有機異物及在炎症損傷方面起著十分重要的作用。

三、其他重要活性氧

除了一氧化氮以外，越來越多的研究證據表明，許多活性氧，例如超氧陰離子、過氧化氫、亞硝酸陰離子等，都能作為細胞信號分子，發揮對許多細胞功能的調節作用。

人體內有 98% 氧氣(有的說 95%，也有說 99.8%，需要進一步確認)是被用於氧化磷酸化過程產生能量。另外 2% 左右隻獲得一個電子變成超氧陰離子，細胞產生超氧陰離子的方式有許多，但基本都是還原性物質把氧氣部分還原。超氧陰離子具有水溶性，脂溶性差，不容易跨過細胞膜，有在局部積聚的趨勢，為了避免具有產生高濃度超氧陰離子影響生物活性分子功能，細胞進化出一種有效清除超氧陰離子的酶，超氧化物歧化酶，就是我們熟悉的 SOD，SOD 的種類很多，有的分佈在細胞漿，有的分佈在線粒體，也有的分佈在細胞外。SOD 可以迅速把超氧陰離子轉化成過氧化氫。

由於 SOD 的存在，細胞內過氧化氫的濃度是超氧陰離子的 1000 倍以上。由於過氧化氫具有脂溶性，很容易透過細胞膜，因此非常容易在細胞之間擴散，這是作為細胞之間信號分子的重要特徵。事實上，目前認為過氧化氫是重要活性氧信號分子。細胞內參與清除過氧化氫的酶有三種以上，谷胱甘肽過氧化物酶、過氧化氫酶和抗氧化酶，谷胱甘肽過氧化物酶需要谷胱甘肽，過氧化氫酶和過氧化物酶可以直接把過氧化氫還原成水。

作為信號分子，過氧化氫是如何發揮作用的？首先，過氧化氫等活性氧化學性質活潑，容易引發目標分子發生氧化還原反應。事實上，它們正是通過氧化還原修飾靶分子來傳遞信號的。實驗顯示，活性氧可以通過氧化還原修飾靶分子活性中心的巰基傳導信號。其次，過氧化氫等活性氧能通過影響改變谷胱甘肽總水準和氧化型谷胱甘肽與還原型谷胱甘肽的比例調控氧化還原的信號轉導。

蛋白質磷酸化是指由蛋白激酶催化的把 ATP 或 GTP 上 γ 位的磷酸基轉移到蛋白質氨基酸殘基上的過程。其逆轉過程是由蛋白磷酸酶催化的，稱為蛋白質的脫磷酸化。過氧化氫等活性氧常會引起細胞內某些蛋白激酶或磷酸酶活性的變化，從而

激發一系列磷酸化、脫磷酸化反應的信號傳遞。細胞外信號向細胞內傳遞的一種方式是通過信號級聯放大作用由轉錄因數的蛋白質傳遞到細胞核誘導特異基因表達。過氧化氫等活性氧可以調控轉錄因數的啟動。細胞內游離 Ca^{2+} 濃度的變化與細胞的多種生物學效應密切相關。細胞質內 Ca^{2+} 濃度取決於細胞膜和內質網、線粒體上的鈣泵和鈣通道活性或開放程度。細胞內質網上與鈣離子通道相關的 IP3 受體和 ryanodine 受體及 Ca^{2+} - Na^{+} 交換體都受氧化還原的調控。過氧化氫等活性氧目前仍屬於研究熱點，許多細節尚需要確認。

四、活性氧的免疫作用

早在 40 年前，人們就認識到炎症細胞呼吸爆發可產生大量活性氧，並錯誤認為這是活性氧的唯一正面作用。炎症細胞呼吸爆發產生大量活性氧的最重要生物學意義是，這些細胞可以利用活性氧的毒性來直接殺滅外來微生物如細菌和病毒。後來發現，這種呼吸爆發具有更複雜的意義，不僅對外來微生物，而且對處理機體自身的損傷細胞和大分子也發揮重要作用。

小結

氧氣、超氧陰離子、一氧化氮和過氧化氫等這些自由基或活性氧，不僅是一般的生物活性分子，而且在能量代謝等基本生命過程中具有重要作用，因此自由基對生命健康的前提條件。那麼氧化損傷又是怎麼回事？請看下章氧化損傷。

氮氣生物學導讀

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-318096.html>

第三章 氧化應激與氧化損傷

自由基和活性氧是重要的生物活性物質，那麼氧化損傷是否存在。氧化損傷不僅存在，而且在許多疾病發生發展中十分重要，這是矛盾嗎。

一、生命在於平衡

任何事情都有兩面性。例如，氧氣十分重要，當空氣中氧氣濃度低於 15%，我們就會發生缺氧。但是把氧濃度提高到 70% 以上，氧氣對我們會造成嚴重傷害，假如我們的空氣中只有氧氣，我們根本無法長時間生存，大概很難超過一月，因為氧氣會使我們的肺發生嚴重的損傷，這就是所謂的肺氧中毒。如果在高壓下呼吸

氧氣，甚至可導致全身，特別是腦功能的傷害，這就是所謂的急性氧中毒。又比如血液中葡萄糖是我們賴以生存的物質，如果血液中葡萄糖濃度太低（低過 4.0mmol/l），就會發生所謂的低血糖。低血糖比高血糖危害更大，對於高血糖的危害，糖尿病患者知之較多，也非常重視，而對於低血糖的嚴重性往往重視不夠。再一個例子是關於鈣等微量元素，一般我們都非常擔心缺鈣，但可能不瞭解，細胞內游離鈣離子濃度升高幾乎是所有細胞損傷甚至死亡的重要介質。這樣的例子在生物體系中實在是不勝枚舉，另如酸鹼平衡、激素濃度、神經興奮性、血壓和體溫等等。可以說，生物是一種動態平衡，許多重要的物質和生命指標都必須控制在一個有限範圍內，過低或過高都不能維持正常的生理過程。這種現象就是所謂的穩態。

以上事例說明，我們判斷一種物質是否有害，是要根據具體情況，對生物活性物質，我們必須瞭解這些物質在什麼情況下有用，什麼情況下有害，絕對不能簡單地把一種物質看作什麼百病之源，萬惡之首。許多商業宣傳往往把某種有害因素過分誇大，把自己產品的有利作用隨意誇張，這顯然是錯誤的。

二、氧化應激

從自由基被發現到進入醫學生物領域，先後經歷了幾個重要階段。1775 年，英國化學家普里斯特裡通過加熱氧化汞發現了氧氣，人們就已經知道氧氣是人體所必需的物質，後來人們逐漸認識到氧氣的毒性作用，首先是 1887 年法國科學家 paul bert 發現氧氣的急性毒性作用，然後在 1891 年，人們有發現了慢性肺型氧中毒。

1900 年以前，人們對自由基的認識很局限，認為是化學反應過程可能存在的一類活性分子，但也只是停留在理論推測上。1900 年 Gomberg 成功製備出可以獨立存在的自由基三苯甲基，認識到自由基是可以獨立存在的物質。這個研究直接導致了自由基化學的誕生，但這時人們並沒有把自由基與生物學聯繫起來。上個世紀五六十年代，輻射生物學的研究，輻射損傷與輻射誘導自由基增加關係密切才啟動了自由基生物學。顯然，這個階段人們只把自由基作為輻射損傷的介質，沒有意識到體內存在自由基，但自由基傷害機體的概念被廣泛接受。

1969 年，美國學者 McKord 和 Fridovich 發現了 SOD，並證明 SOD 作用是體內催化超氧陰離子發生歧化反應產生過氧化氫，顯然這個發現意義重大，因為這使人們認識到自由基是機體的組成成分。但過去在輻射生物學領域對自由基研究歷史使人們忽視了自由基應該具有正面作用的推測。1973 年，Babior 等證明當中性粒細胞受到細菌刺激後，中性粒細胞會大量產生活性氧，這些活性氧具有殺傷細菌的作用，可以說這是對自由基正面作用的最早認識。但人們仍認為，這是細胞內自由基這種有害物質僅有的一點好處，對機體自身具有毒性效應仍是主要作用。1981 年，Granger 等證明了缺血再灌注損傷與自由基的關係，這一發現引起了自由基生物學的研究高峰。顯然，由於缺血再灌注損傷是一種重要的病理生理現象，

涉及許多臨床疾病過程，而自由基是缺血再灌注損傷的重要介質的發現再次加強了自由基具有毒性的傳統認識。

這時，人們主流觀點認為，自由基是造成組織細胞損傷的元兇，能清除自由基的物質可以治療各類自由基引起的損傷。一直到現在，仍有一些人堅持這樣的錯誤觀點。下面我們首先看看目前流行的氧化應激的概念。

氧化應激的概念最早源於人類對衰老的認識。1956 年英國學者 Harmna 首次提出自由基衰老學說，該學說認為自由基攻擊生命大分子造成組織細胞損傷，是引起機體衰老的根本原因，也是誘發腫瘤等惡性疾病的重要起因。1990 年美國衰老研究權威 Sohal 教授指出了自由基衰老學說的種種缺陷，並首先提出了氧化應激的概念。

有時候我們會把含氮的活性氧稱為活性氮，活性氧包括超氧陰離子、羥自由基和過氧化氫等，活性氮包括一氧化氮、二氧化氮和過氧化亞硝酸鹽等。機體存在兩類抗氧化系統，一類是酶抗氧化系統，包括超氧化物歧化酶(SOD)、過氧化氫酶(CAT)、谷胱甘肽過氧化物酶(GSH-Px)等；另一類是非酶抗氧化系統，包括維生素 C、維生素 E、谷胱甘肽、褪黑素、 α -硫辛酸、類胡蘿蔔素、微量元素銅、鋅、硒(Se)等。現在的觀點認為，氧化應激是指機體在遭受各種有害刺激時，體內高活性分子如活性氧和活性氮產生過多，氧化程度超出細胞對氧化物的清除的抗氧化能力，氧化系統和抗氧化系統失衡，從而導致組織損傷。

從目前關於主流的觀點出發，很容易簡單地獲得這樣的觀點。這些觀點認為，大部分與老化有關的健康問題，如皺紋、心臟病和阿爾茲海默症，都與體內氧化應激過大有關。從學術角度，這種觀點多是在自由基研究的早期階段，當時對自由基的認識具有非常大的片面性，如美國加州大學伯克利分校的鄧漢姆·哈爾蒙博士指出的那樣：“很少有人能活到他們潛在的最大壽命。他們往往提早死於各種疾病，其中很大一部分是自由基引發的。”

從某種角度看，人體幾乎所有的器官都很會受到氧化應激帶來的傷害，症狀表現不計其數，如疲倦、全身無力、肌肉和關節痛、消化不良、焦慮、抑鬱、皮膚瘙癢、頭痛，以及注意力難以集中和感染難以痊癒等。由氧化應激水準升高誘發的最常見疾病有心臟病、癌症、骨關節炎、風濕性關節炎、糖尿病以及神經退化性問題如阿爾茲海默症、帕金森病。

如果氧化應激的這些觀點是正確的，那麼只要提高機體抗氧化的能力，就應該能控制氧化應激造成的損傷，抗氧化物質對上述這些疾病甚至衰老都有非常理想的治療和預防效果。但是，不幸地是，人們先後進行的大量實驗最終沒有獲得預期的效果，無論是維生素類抗氧化物質，例如維生素 A、C 和 E，還是一些所謂天然抗氧化物質，都沒有最後證明能治療上述疾病。

最近抗氧化領域又提出更新的觀點，認為過去採用一種抗氧化物質無效的根本原因是，體內抗氧化系統是一個網路，要在各個層面上全面提高抗氧化能力，簡單地說，就是同時使用各種抗氧化物質，才能有效提高機體抗氧化能力，達到治療氧化應激的目的。顯然，聯合使用抗氧化物質只是在抗氧化手段上的簡單優化，並沒有從根本上突破傳統抗氧化的觀念。

三、氧化損傷的實質

儘管過去採用抗氧化手段沒有獲得特別有效的臨床效果，但對氧化損傷與各類疾病關係的認識仍是不斷被廣泛接受，因此學術界甚至有這樣的認識，氧化損傷固然非常重要，抗氧化雖然值得期待，但僅僅是期待，實際上暗示許多學者對這個問題非常失望。難道氧化應激的觀點是錯誤的？

實際上，本書第二章已經部分回答了這個問題，由於自由基對細胞功能非常重要，它們的重要性決定了必須保持一定的濃度，一味地強調它們的毒性作用，忽視其生理作用，必然導致過分強調所謂抗氧化的潛在效果，這就是目前關於氧化應激的主要問題所在。

那麼氧化應激的真正面目是什麼？要正確理解氧化應激，需要全面理解細胞抗氧化的實質，那麼細胞抗氧化的實質是什麼？我們前面已經討論過，氧氣是唯一的電子最終接受體，也可以說是體內真正的氧化源泉，機體抗氧化的實質就是要“清除”氧氣，只不過細胞在進化過程中正好借助這個獲得了意外收穫，能在“清除”氧氣的同時獲得能量。

我們簡單回顧一下細胞進化過程，在原始生命形成的早期，地球上沒有或者很少有氧氣，這個時候的原始細胞大部分都是厭氧細菌，它們無法耐受氧氣的毒性，這個時候只有非常簡單的古老細菌，後來由於一類能進行光合作用的原核生物（藍菌）的大量出現，導致地球大氣中氧氣的濃度不斷升高，氧氣的增加使一種能消化氧氣的原始細菌出現，而大部分厭氧細菌無法生存，後來這種能消化氧氣的原始細菌被厭氧細菌吞噬，使後者獲得了能消化氧氣的能力，從而轉化成了能耐受氧氣細胞形式。這種被吞噬的能消化氧氣的原始細菌就是現在細胞內的線粒體。因此線粒體才是細胞對抗氧化的最重要結構。89%氧氣被線粒體利用也就可以理解為細胞對抗氧氣毒性的主要手段，這也是細胞最成功的進化成果。線粒體抗氧化的能力來自於糖、蛋白和脂肪這些能量物質提供的電子。

細胞內 2%氧氣變為各種活性氧，那麼清除這些活性氧的電子來源於哪裡？答案仍然是來源於糖、蛋白和脂肪這些能量物質提供的電子。如具有還原作用的維生素 C 與維生素 E，在清除自由基後，它們自身均被氧化，要恢復還原狀態，就需有其他還原劑，並有催化還原反應酶參與。又如，GSH（還原型谷胱甘肽）是細胞內主要的、直接的還原劑，它也是 GPx（谷胱甘肽過氧化物酶）催化過氧化物還原的必需底物，故細胞內 GSH 的濃度通常為氧化型谷胱甘肽的十倍左右。維持 GSH 的高水準則有賴於谷胱甘肽還原酶催化的輔酶（NADPH）的氧化反應，而 NADPH

依賴葡萄糖代謝的磷酸戊糖途徑。無論是維生素 C 與維生素 E，還是還原型谷胱甘肽，要維持其所謂的抗氧化能力，最終需要來自能量代謝的還原能力，否則他們的抗氧化只能是空中樓閣。因此，這些我們平時認識的所謂抗氧化物質只不過是細胞抗氧化網路的一個環節而已。

由於大部分活性氧是活性物質，當這些活性氧的濃度超過一定濃度，可能會導致對其他生物分子的不利影響，但大部分活性氧只是造成一種相對溫和的傷害，並不是氧化損傷的關鍵。更嚴重的危害是，這些活性氧可以轉化成毒性極大的其他活性氧，例如當細胞記憶體在二價鐵離子的情況下，過氧化氫可以通過 Fenton 反應獲得二價鐵一個電子變成羥基自由基，羥基自由基是一種沒有任何選擇性的活性極大的分子，它一旦產生，就立刻與周圍的其他生物分子發生反應，並導致脂肪、蛋白、核酸等發生損傷。實際上，我們過去經常談到的氧化損傷就是這種分子引起的。當然，具有同樣破壞性氧化作用的活性氧還有許多，例如亞硝酸陰離子等。

總之，氧化損傷並不是單純的活性氧增加，或者氧化應激，也不是簡單的抗氧化能力不足，氧化應激更像是一種細胞功能的失常，細胞內活性氧過渡增加，特別是毒性活性氧增加引起細胞損傷。那麼如何才能有效的抗氧化？

氫氣生物學-系列-第四章 氧化還原平衡系統

氫氣生物學導讀

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-318579.html>

第四章 氧化還原平衡系統

目前流行的觀點認為，機體存在兩類抗氧化系統，一類是酶抗氧化系統，包括超氧化物歧化酶(SOD)、過氧化氫酶(CAT)、谷胱甘肽過氧化物酶(GSH-Px)等；另一類是非酶抗氧化系統，包括維生素 C、維生素 E、谷胱甘肽、褪黑素、 α -硫辛酸、類胡蘿蔔素、微量元素銅、鋅、硒(Se)等。兩個系統並不是孤立的，而是一個整體，酶抗氧化系統的作用是催化抗氧化反應，而非酶抗氧化系統是抗氧化反應的底物。

目前抗氧化的觀點實際上是從所有自由基有毒的前提出發的，既然自由基是重要的生物活性物質，繼續稱抗氧化系統容易誤導，本人認為應稱為氧化還原平衡系統。這類似于酸鹼平衡系統，為了維持體內酸鹼平衡的穩定，機體採用的手段是大量使用緩衝系統，如果沒有這些緩衝系統，體內將非常容易出現酸鹼平衡的大幅度波動，甚至導致細胞功能的喪失。氧化還原也是一種平衡，機體也是採

用緩衝的方法來維持氧化還原平衡的。

一、機體抗氧化的本質

前面我們已經講過，氧氣是體內唯一的電子最終接受體，也可以理解為氧氣是體內氧化的唯一最終來源。我們人體每天消耗的氧氣是多少？不同活動狀態的差別非常大，例如在睡眠時每分鐘耗氧量為 0.24 L，而在劇烈運動時每分鐘耗氧量為 2.8 L。因此，人體每天消耗的氧氣從 350 L 和 4000 L 不等。目前觀點認為，人體消耗的氧氣中大約 2% 轉化為活性氧，按照這個比例計算，不難得出，每天人體產生活性氧的總量是 7 L 和 80 L 氧氣。這是一個什麼級別的數量，品質大概有 10 g 和 114 g，或 0.3 和 3.6 摩爾。

首先看關於維生素 C 的資料，正常成人體內的維生素 C 代謝活性池中約有 1.5 g，最高儲存峰值為 3 g，或 0.009 和 0.018 摩爾。再看關於維生素 E 的資料，成人服用相對大劑量的維生素 E(右旋- α -生育酚 400-800 mg/d)經年累月而無任何明顯損害，服用 800-3200 mg/d 者，偶爾會出現肌肉衰弱，疲勞，嘔吐和腹瀉，服用維生素 E 超過 1000 mg/d 時最明顯的毒性作用是對維生素 K 作用的拮抗並增強了口服香豆素抗凝劑的作用，此可導致明顯的出血。許多人認為，維生素 E 和 C，或者再加 A，是重要的外源性抗氧化同盟，補充這些維生素是對抗氧化損傷的有效手段，這是許多複合維生素產品商家最喜歡的說詞。通過上述計算我們就很容易發現，即使把體內所有的維生素都用上（這是不可能的，因為會導致嚴重的紊亂），也無法對體內活性氧的總量產生能感覺到的干擾，甚至也可以說沒有影響。

也許有這樣的疑問，體內有更高濃度的內源性抗氧化物質，例如谷胱甘肽。目前流行的觀點認為，谷胱甘肽是重要的內源性抗氧化物質，其最重要作用是維持體內各種蛋白的巰基處與還原狀態，實際上即使把體內所有細胞中蛋白的巰基都計算在內，這包括所有的谷胱甘肽，其濃度也只有 5 mM 以下，按照最大濃度計算，全身的巰基含量最多只有 0.2 摩爾，這也就是目前所公認的體內最大的抗氧化儲備能力。

按照目前的抗氧化觀點，根據以上資料，可以這樣說，即使在安靜狀態，體內自身產生的活性氧根本無法被有效清除。如果真是這樣的話，我們大概都不能生存下去。事實上我們都沒有受到非常顯著的氧化損傷。為什麼從現在公認的氧化抗氧化理論會得出這樣荒謬的推論，到底什麼地方出現了錯誤？

這涉及到本章的主要問題，抗氧化的本質是什麼，或者說體內抗氧化的源頭是什麼。前面我們曾經提到，真正抗氧化的源頭是我們攝取或儲存在體內的能量物質，包括糖、脂肪和蛋白。三羧酸迴圈是能量代謝的重要樞紐，經過三羧酸迴圈，能量物質把電子傳遞給遞電子體，進入氧化磷酸化產生可供細胞直接使用的能量物質。在這個過程中，不斷產生的遞電子體就是還原作用的源頭，電子在氧化磷酸化過程使 89% 的氧氣還原，另外 2% 的氧氣變成活性氧，同樣是被這些能量物質產生的電子所還原中和。

那麼具體過程是怎樣的？例如當細胞內生成少量過氧化氫時，GSH 在谷胱甘肽過氧化物酶幫助下，可把過氧化氫還原成水，但其自身要被氧化為 GSSG。這裡需要特別注意的是，儘管活性氧被中和了，細胞內的氧化張力並沒有減少，不過是把氧化張力傳遞給了氧化型谷胱甘肽。GSSG 由存在於肝臟和紅細胞中的谷胱甘肽還原酶催化作用下，接受來自 NADPH 電子還原成 GSH，使體內自由基的清除反應能夠持續進行。請注意，這裡提供電子的 NADPH，它們的電子是怎麼獲得的。NADPH 一般叫還原型輔酶 II，也叫煙醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸，來自於維生素 PP（也是一種維生素）。在很多生物體內的化學反應中，特別是在脂肪代謝中發揮遞氫體作用，具有重要意義。磷酸戊糖途徑是葡萄糖氧化分解的一種方式，也是細胞將 NADP^+ 轉化成 NADPH 的重要方式，所以，NADPH 的電子或氫原子主要來自葡萄糖氧化分解。也就是說，細胞要維持谷胱甘肽處在氧化狀態需要持續不斷地從能量物質氧化分解獲得還原性動力，這就是體內抗氧化的本質。

二、機體抗氧化系統的調節

我們非常重視兩類抗氧化系統，酶抗氧化系統和非酶抗氧化系統，其抗氧化作用的本質不是這些物質具有抗氧化作用，而是具有把能量代謝產生電子傳遞給活性氧，實際上是發揮電子傳遞的作用。在這些反應中，酶抗氧化系統發揮促進傳遞速度的作用，非酶抗氧化系統發揮的是底物作用，從電子傳遞的角度，這兩種系統發揮同樣的作用。

當體內氧化張力比較低時，抗氧化系統能有效發揮電子傳遞任務，使細胞有效完成抗氧化反應。但是，當細胞氧化張力增大時，例如在劇烈活動時，體內活性氧大量增加，細胞就需要動員更有效的抗氧化能力。那麼細胞是否有這樣的調節系統。

細胞內確實有一套非常完善的調節系統來調節這些抗氧化系統。這個系統就是 Nrf2 調節系統，Nrf2 就是核因數 2 相關因數 2。Nrf2 是一種重要的轉錄調節因數，目前研究發現，這個轉錄調節因數是體內抗氧化系統的樞紐，常見的 SOD、Cat、HO-1 等上述抗氧化系統的酶和非酶系統中最重要內源性抗氧化物質谷胱甘肽合成酶，都是受該轉錄調節因數控制。當細胞內氧化張力增大時，這個系統就被啟動，使上述抗氧化系統的各種酶和非酶物質顯著增加，從而達到有效抗氧化的目的。體內抗氧化調節的存在，說明機體抗氧化系統是一個自動調節的整體，當細胞出現氧化張力時，這個系統可被有效動員。

一個比較簡單的道理是，內源性抗氧化物質都是體內自身合成的，本身就說明機體具有自身抗氧化能力，這個能力遠超過“外源”性抗氧化物質。另外，對人體來講各類維生素是外源性抗氧化物質，但對許多動物和植物來講，它們都屬於機體自身合成的物質，合成的原料正是能量物質和能量，只不過人類在進化過程中失去了合成這些物質的能力而已。如果人類仍具有合成這些維生素的能力，維生素的名稱就失去意義了。

只要這些外源性抗氧化物質沒有明顯缺乏，機體實際上不需要過分補充抗氧化物質。因為補充過多外源抗氧化物質，有可能使正常的氧化張力下降，這必然導致抗氧化系統整體下調，反而對機體有效抗氧化不利，合理的方式是維持機體在一定的氧化水準。

三、動員內源性抗氧化能力

許多研究發現，單純補充各類抗氧化維生素不能有效發揮抗氧化作用，而採用天然蔬菜和水果可以更有效發揮作用。這到底是什麼原因？原來在我們食用的蔬菜和水果中，有一些微毒性物質，例如在西蘭花菜等含有豐富的蘿蔔硫素，而蘿蔔硫素是目前發現的能刺激 Nrf2 的最有效激動劑，蘿蔔硫素本身沒有還原性，反而具有弱氧化性，正是這種弱氧化性，使體內 Nrf2 活性增強，從而使機體產生有效的內源性抗氧化能力。許多研究證明，這類物質具有非常理想的抗癌和抗炎作用，而且作用時間非常長。而具有強還原性維生素 C、E 則沒有任何這樣的作用。

關於內源性抗氧化動員的認識，人們是隨著對氧化抗氧化研究的深入逐漸獲得的。從抗衰老的自由基理論研究的歷史中，可以更清楚地瞭解這個思路的演變歷史。

衰老的自由基理論認為，機體衰老是因為細胞隨著時間延長積累了自由基損傷。需要生物體系中，自由基的損傷以氧化損傷為主。抗氧化物質是具有還原作用的物質，能通過鈍化自由基作用限制生物結構發生氧化損傷。嚴格地說，自由基理論並非只考慮自由基的作用，而是包括各種活性氧的作用，如過氧化氫。Denham Harman 在上個世紀 50 年代首先提出了這個理論，20 年後，這個理論進一步延伸，認為線粒體產生的活性氧是造成細胞衰老的原因。確實有研究證據表明，減低氧化損傷能延長酵母和果蠅的壽命；加強氧化損傷能使小鼠的壽命縮短。但是最近發現，阻斷秀丽小杆線蟲的抗氧化酶 SOD 也能延長壽命。因此，通過減少氧化損傷是否能延長壽命仍不能成為定論。

上個世紀 50 年代哈曼(Denham Harman,1956) 博士提出的自由基理論，起源於兩外兩個前提，一個是關於生命速率的理論，該理論認為，壽命與代謝速率或耗氧量成反比。另一個是哈曼發現高壓氧的毒性和輻射損傷都能用氧自由基增加來解釋。考慮到輻射能導致基因突變、癌症和衰老，哈曼因此推論，能量代謝過程中產生的氧自由基能造成氧化損傷，這種長期的損傷積累導致器官功能的喪失，並最終導致死亡。後來，自由基理論從解釋衰老擴展到解釋衰老相關疾病。細胞內自由基損傷涉及的疾病種類繁多，例如腫瘤、關節炎、動脈硬化、老年性癡呆和糖尿病等等。自由基增多涉及許多基本病理生理過程，例如吞噬、炎症和細胞調亡。細胞自殺或者說調亡是機體控制細胞死亡的重要手段，與自由基增加或氧化還原信號系統關係密切。氧化還原相關信號在其他細胞細胞死亡方式，如壞死和自裂也具有重要作用。最近，自由基與疾病關係的研究使自由基理論出現了兩

種表達形式，一種觀點認為衰老就是自由基直接引起，另一種觀點認為衰老相關疾病與自由基關係密切，這些疾病積累的損傷是造成衰老的原因。

關於自由基礎理論的實驗證據。有人發現高表達過氧化氫酶能使小鼠平均和最大壽命延長 20%，但是後來的研究沒有重複出這個實驗結果，2009 年的文獻發現高表達過氧化氫酶和 SOD 也沒有對小鼠壽命產生影響。因此這個實驗證據是沒有得到認可的。對自由基敏感的線蟲壽命縮短，而對自由基不敏感的線蟲壽命延長。果蠅的結果也表明，與活性氧有關的代謝酶缺陷能明顯縮短壽命，對氧化損傷和放射損傷的敏感性明顯增強。

最近關於衰老的研究，人們又引進了毒性興奮學說。根據毒性興奮學說，自由基適當增加能促進機體的抗氧化能力，從而能減輕氧化損傷，可以延緩衰老。也就是說，現在最新的關於抗衰老的理論已經從過去抗氧化，變成了現在的動員內源性抗氧化。這個最新學說的提出主要來自過去對抗衰老研究的總結。長期的抗衰老研究發現，目前唯一被公認可能有效的手段是熱量限制。熱量限制後，體內組蛋白脫乙酰化酶被啟動，是引起壽命延長的重要分子機制。最近的研究發現，許多能啟動組蛋白脫乙酰化酶的物質是弱氧化物質，熱量限制本身也是一種促進機體氧化水準的外來不利刺激。這些研究使人們認識到，採用相對溫和的不利刺激是使壽命延長的最有效手段。

總之，簡單補充抗氧化物質是一種被動的抗氧化手段，不僅不能真正發揮抗氧化作用，甚至有可能因為壓制體內氧化水準，使體內刺激抗氧化的信號減弱，導致內源性抗氧化能力的下降，理想應對氧化損傷的手段是動員內源性抗氧化系統，可行的手段是適當提高機體氧化張力水準，例如適當體育訓練和平衡飲食，而從天然蔬菜水果中攝取可誘導內源性抗氧化的物質是值得推薦的手段。

感覺：抗氧化物質在體內發揮的作用可能是動員作用，由於自身還原性強，許多還原性物質在體內不能保持還原狀態，而主要處於氧化態，這種狀態可以作為氧化誘導物質發揮作用。白藜蘆醇、萊菔硫烷、硫化氫、一氧化氮、熱量限制、高壓氧是否就是典型代表。硫化氫的氧化產物是什麼？一氧化氮與超氧陰離子可以轉化為亞硝酸陰離子，是否就是作用的方式？

氫氣生物學導讀

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-318794.html>

1-6 氫氣生物學-2

《氫氣生物學》目錄和編者的話

已有 572 次閱讀 2013-1-25 15:25 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:博客新聞|關鍵字:氫氣 namespace office 生物學 元素

經過幾年的準備,終於形成一本可以拿出來的小書,計畫將在3月份正式出版. 這裡先把目錄帖出來,以引起關注.後面將陸續對個章節進行簡單介紹.敬請期待.

編者的話

氫是自然界結構最簡單的元素，氫氣是自然界分子量最小的雙原子氣體，關於氫氣的物理、化學和生物學知識有許多內容，難以面面俱到。有人曾經說，關於氫原子的研究可以貫穿整個現代物理學的歷史，關於氫氣分子的研究更可以說貫穿人類現代自然科學的歷史。本書從氫氣發現到物理化學性質，逐漸過渡到本書的核心：氫氣生物學的最新研究進展和存在的問題，試圖給讀者盡可能全面系統地瞭解氫氣生物學相關物理、化學和生物學知識，並給相關研究者提供一些關鍵文獻介紹，以幫助儘快切入到這一具有重大科學意義的科研方向中來。本書適合讀者為普通中小學生課外科普讀物、希望瞭解氫氣生物學的普通民眾，從事氫氣相關健康產品的從業人員和開展生物醫學研究的本科生、研究生、臨床醫生等。

孫學軍

2013 年元旦 於上海家中

第一章 氫元素和氫氣

第二章 氫氣生物學效應的發現

第三章 氫氣的生物安全性

第四章 氫氣在體內的運行規律

第五章 自由基和氧化應激

第六章 氫氣治療疾病的研究進展

第七章 利用氫氣治療疾病的方法

第八章 氫氣檢測方法

第九章 氫氣生物學經典文獻點評

第十章 氫氣生物學研究展望

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-656497.html>

《氫氣生物學》第一章 氫元素和氫氣

已有 643 次閱讀 2013-1-25 15:37 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣 center 生物學

第一章 氫元素和氫氣

儘管本書主要內容將圍繞氫氣分子生物學，以氫氣的生物學效應為中心進行闡述。本人認為，氫元素的特點、氫氣發現的歷史以及氫氣的物理化學性質，特別是熟悉和瞭解和生物學效應關係密切的相關性質，這對於深入理解氫氣的生物學作用機制是非常重要的基礎，所以是我們首先必須瞭解的，因此本書第一章將分別介紹氫元素的形成、氫氣的發現歷史和氫氣的物理化學性質，這些知識不少讀者都已經比較熟悉，就算是溫故而知新吧。

德國著名天體物理學家格哈德曾經說過“氫是宇宙中最重要的成分”。宇宙的有形物質成分絕大多數是由結構最簡單的氫元素組成，大部分氫原子是由一個質子為原子核和一個核外電子組成。人類是自然界最複雜的物質形式，組成人體的物質也主要是由氫元素為主的有機分子和水分子組成的。作為人體和宇宙中含量最多的元素，氫氣是該元素最簡單的存在形式，受人類自身知識和各種因素限制，過去人類一直對氫氣的生物學效應研究很少，最近的研究發現氫氣具有非常神奇的生物學效應，甚至可能隱藏著巨大的生物學秘密。

氫氣在水中的溶解度非常低，但仍可以達到 0.9 mM，氫氣在脂肪中的溶解度可以達到 2 mM，這樣的濃度範圍在生物學體系中是常見的物質濃度，也是氫氣具有生物學效應的濃度基礎。氫氣是一種化學性質比較穩定的氣體分子，具有許多物理和化學性質，其中最顯著的化學性質是還原性，過去長期的觀點認為生物體系中不具備直接和許多物質發生的溫度和濃度等條件，但是不發生或很難發生化學反應並不是產生生物學效應的唯一條件，甚至生物體系中可能存在一些我們不熟悉的能促進氫氣和其他物質發生反應的催化條件，是氫氣發揮生物學效應的真正化學基礎。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-656498.html>

《氫氣生物學》第二章 氫氣生物學效應的發現

已有 622 次閱讀 2013-1-25 15:43 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣 生物學 style

第二章 氫氣生物學效應的發現

氫氣生物學效應的發現是氫氣研究史上的最引人關注的最新進展，將給燦爛的氫元素科學研究歷史增添重要的一筆。本章試圖讓讀者對氫氣生物學效應的研究歷史有一個整體和全面的認識，初步瞭解氫氣對哪些疾病具有可能的治療作用，並提供給讀者一個深入閱讀線索。本章第一節將介紹關於德國神奇之水和法國聖水的傳奇，我們更願意讀者把這作為飯後談資，其實世界上這樣的神奇泉水的傳說有許多，在歐洲、亞洲和美洲都有，至於是否這些傳說都可以與氫氣聯繫起來大可不必認真。氫氣生物學效應在學術領域並不是新鮮事，早在 1975 年就有人研究過氫氣抗惡性腫瘤的效應，在 2001 年法國潛水醫學學者曾開展氫氣對血吸蟲感染誘導的肝纖維化治療效果的研究，不過這些都屬於高壓氫氣的效果，也沒有引起學術領域的關注。低濃度或小劑量氫氣生物學效應的發現才屬於真正意義上的重大發現，因為這一發現具有很大的偶然性，是無法按照正常邏輯推論的意外發現，由於這一發現帶來許多應用氫氣治療疾病的聯想，一經公佈便引來眾多學術領域和普通民眾的極大關注和跟蹤。根據參與研究的經驗和對相關文獻的理解，我們認為氫氣生物學效應的研究，除神奇泉水外，電解水生物學效應的研究也應屬於氫氣生物學效應的重要前期基礎。儘管仍有許多研究氫氣生物學效應的學者不屑於接受電解水的研究結果，而且國內也有許多學者普通大眾對電解水存在許多誤解，但這些研究與氫氣的研究確實具有一定的延續性，因此氫氣生物學領域不能忽略電解水生物效應研究的早期貢獻。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-656501.html>

《氫氣生物學》第四章 氫氣在體內的運動規律

已有 419 次閱讀 2013-1-28 15:12 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣 運動 style

第四章 氫氣在體內的運動規律

當人呼吸了惰性氣體後，氣體首先在肺內擴散到血液中，然後經過血液迴圈被運輸到身體各個部位，在這一過程中，氣體在身體各部位的濃度發生有規律的變化，首先血液中發生變化，然後是腦，最後是其他組織。而在停止呼吸後，體內的氫氣會按照濃度梯度沿著相反的方向釋放到體外。當呼吸氫氣的時候，體內

氫氣的濃度變化呈現的規律和潛水過程中呼吸高壓混合氣的規律幾乎一樣，這裡借助潛水醫學關於惰性氣體在體內運行規律的描述來深入瞭解呼吸氫氣後體內氫氣濃度的變化規律。通過飲用氫氣水或注射氫氣溶液的情況除在吸收氫氣的過程不同外，在體內的分佈也基本符合這一規律。由於氫氣具有非常強的擴散能力，當身體內氫氣濃度增加時，部分氫氣可以經過皮膚釋放。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-657293.html>

《氫氣生物學》第五章 活性氧和氧化損傷

已有 348 次閱讀 2013-1-28 15:16 | 個人分類: [氫氣生物學](#) | 系統分類: [科研筆記](#) | 關鍵字: namespace 氧化 office 活性氧 style

氫氣的生物學效應機制中被廣泛接受的是選擇性抗氧化，為了詳細瞭解這一機制，必須熟悉自由基和活性氧，以及氧化損傷的研究背景。本章主要圍繞和氫氣選擇性抗氧化關係比較密切的相關內容進行梳理，以方便讀者對自由基生物學有一個大概瞭解和把握。如果要更全面瞭解自由基生物學知識，需要參考自由基相關專著。

自由基是原子核外存在不成對電子的原子、原子團或分子，活性氧是指在生物體內與氧代謝有關的含氧自由基和易形成自由基的過氧化物的總稱。許多人認為，自由基或活性氧是百病之源，這是過分誇張了自由基或活性氧的負面作用。實際上，自由基或活性氧首先是生命體內非常重要的活性物質，大部分自由基或活性氧是對機體有利的，而不是有害的。從某種意義講，氧化應激也是機體維持正常功能的重要條件，但自由基或活性氧過度增加或氧化應激超過一定限度，則會造成組織損傷，引起氧化損傷，氧化損傷幾乎在所有疾病的病理生理過程中不同程度地發揮作用。由於自由基或活性氧存在許多類型，大部分自由基或活性氧是對機體有利，少部分活性強的毒性自由基才是產生氧化損傷的關鍵。內源性抗氧化和選擇性抗氧化是應對氧化損傷最可靠的手段。運動和食用白藜蘆醇、薑黃素和蘿蔔硫素等都是具有誘導內源性抗氧化能力的手段。氫氣的選擇性抗氧化是最近幾年自由基生物學領域最活躍的研究方向，主要是由於氫氣的獨特生物學效應和巨大而誘人的應用前景。如果把自由基生物學比喻為一座寶塔，氫氣的選擇性抗氧化可以說是自由基生物學領域最燦爛的明珠。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-657295.html>

《氫氣生物學》第六章 氫氣治療疾病的研究進展

已有 325 次閱讀 2013-1-28 15:22 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣 抗氧化 研究所 老年病 選擇性

2007 年日本醫科大學老年病研究所太田成男教授發表氫氣選擇性抗氧化，啟動了氫氣分子生物學的研究熱潮。到 2012 年底，國際上發表的論文已經超過 300 餘篇。從各類器官缺血再灌注損傷，到糖尿病、動脈硬化、高血壓、腫瘤等各類重大人類疾病，再到各類頗具新意的研究設想和假說，更有數篇初步的臨床研究報導。在這些研究中，大家比較公認的前提是把氫氣作為一種新型的抗氧化物質，推測在那些氧化應激和氧化損傷相關疾病可能具有治療作用，當然在研究上述疾病過程中，關於氫氣的抗細胞凋亡、抗炎症反應等也有許多證據。由於氧化應激幾乎涉及到所有細胞、組織和器官類型，幾乎和所有疾病都存在程度不同的聯繫，因此國際上各類基礎和臨床研究單位相繼去驗證各自所關注的疾病。由於篇幅限制，很難對所有的研究進展都全面詳細地介紹，另考慮到讀者的背景，也沒有必要重複這些論文的具體描述。因此本章針對一些比較典型的疾病類型，如神經系統疾病、肝臟疾病、代謝性疾病為主和部分臨床研究分別綜述，以方便讀者對氫氣分子生物學主要研究領域相對全面地瞭解。

第一節 氫氣治療疾病的研究概況

從 2007 年到 2012 年，人們使用多種動物模型和臨床觀察，確定了氫氣可以治療 63 種人類疾病，這些研究大部分採用齧齒類動物疾病模型。氫氣最重要的效應是對氧化應激相關疾病有很好的治療效果，例如新生兒腦缺氧、巴金森、組織缺血再灌注（脊髓、心臟、肺、肝、腎和小腸）。

儘管存在許多質疑，氫氣的選擇性抗氧化仍是目前公認的氫氣治療疾病的最主要機制。另外，氫氣對細胞死亡、炎症反應的作用也是氫氣生物學效應研究的重要內容。

一、氫氣治療疾病的概況

2007 年，Ohsawa 的關於氫氣選擇性抗氧化和對大鼠腦缺血治療作用的報導是該領域具有開創意義的工作。雖然早在 1975 年和 2001 年就有關於氫氣抗氧化的報導，但 2001 年是研究呼吸 800 kpa 氫氣 14 天的效應，而 2007 年報導是呼吸 2 kpa 氫氣不足 1 小時的效應，兩者分壓相差 400 倍，呼吸時間相差 600 倍，所以這絕對是完全不同性質的工作。該研究將大鼠中動脈臨時阻斷 90 分鐘（將一根縫合線插到大腦中動脈起始段），然後再灌注，這是經典的腦中風動物模型，類似腦缺血後再恢復血流的情況。在恢復血液供應前 5 分鐘開始給動物呼吸含氫氣 1、2、

4%的混合氣體 35 分鐘，結果發現動物腦組織壞死體積非常顯著地減少。他們將這種作用歸因於氫氣可以選擇性中和羥基自由基（羥基自由基是生物體毒性最強的自由基），儘管氫氣也可以中和亞硝酸陰離子，但作用比較弱。關於這一點，文章發表後就有人提出質疑，因為氫氣和這些自由基反應的速度遠低於其他生物體內物質，例如蛋白質核酸等物質（也是這些物質容易受到自由基攻擊，產生氧化損傷的根本原因）。氫氣又如何發揮這選擇性抗氧化？

該文章發表後，迅速引起國際上的廣泛關注，大批臨床和基礎醫學學者迅速跟進，到現在已經有 63 個疾病類型被用於證明是否可以被氫氣有效治療。每年氫氣生物學文章數量，如 2007 年 3 篇、2008 年 15 篇、2009 年 26 篇、2010 年 50 篇、2011 年 63 篇、2012 年 95 篇，呈現爆發式增長。而引用第一篇論文的次數更是達到驚人的 300 次以上。在 87 篇關於氫氣治療各類疾病效果的文章中，攝取氫氣的方法包括呼吸氫氣 21 篇、飲用氫氣水 23 篇、腹腔注射或局部使用氫

氣生理鹽水 27 篇、氫氣溶解細胞培養液 10 篇、使用透析液或其他方法 6 篇。87 篇文章中使用 5 種實驗動物和細胞，其中使用齧齒類動物 67 篇、人類 7 篇、兔 1 篇、豬 1 篇、細胞 11 篇。

上述研究中，有 2 篇證明 2 種疾病使用氫氣無效的文章。儘管呼吸氫氣對大鼠腦缺血、注射氫氣生理鹽水對新生兒腦缺血缺氧效果顯著，但有一項研究表明呼吸氫氣對重型新生兒腦缺血缺氧治療無效。過去也曾經大量研究發現，許多治療措施對重型疾病治療無效，當然氫氣也不例外。另一個是證明飲用氫氣水對廢用性肌肉萎縮無效。儘管過去研究證明氧化應激參與廢用性肌肉萎縮的發病過程，但使用氫氣治療該疾病並沒有獲得任何效果，對廢用性肌肉萎縮無效或許暗示氧化應激可能不是該疾病最重要的病理生理機制。

氫氣的分子效應可在多種組織和疾病存在，例如大腦、脊髓、眼、耳、肺、心、肝、腎、胰腺、小腸、血管、肌肉、軟骨、代謝系統、圍產期疾病和炎症等。在上述這些器官、組織和疾病狀態中，氫氣對器官缺血再灌注損傷和炎症相關疾病的治療效果最顯著。有意思的是，目前只有 4 篇文章涉及到惡性腫瘤。首先，有研究證明氫氣可以對 HSC-4 人類舌癌細胞和 HT-1080 人類纖維肉瘤細胞的增殖有顯著抑制作用，但不影響對 DOK 正常人類舌上皮樣細胞的生長。其次，氫氣可以抑制血管內皮細胞生長因數(VEGF)的表達，而 VEGF 是決定癌腫增長中血管生成的關鍵調節因數。在 A549 人類肺腺癌細胞中，氫氣可以通過下調細胞外信號調節激酶。第三項研究發現，氫氣可以保護 BALB/c 小鼠輻射誘導的胸腺淋巴瘤。氫氣清除自由基可能是降低體細胞突變幾率的原因。最近有學者在研究非酒精性脂肪肝病時，發現飲用氫氣水可減少脂肪肝病誘導的原發性肝癌發病率，而且腫瘤體積也明顯減少，關於氫氣對這種原發性肝癌的作用，作者認為這主要是來自氫氣對脂肪性肝病治療。與其他疾病模型不同，惡性腫瘤研究中 4 篇論文有 2 篇採用細胞學研究。從腫瘤發生的角度，用清除自由基減少細胞突變來解釋比較合理，但對腫瘤生長和轉移的作用機制則需要更多分析研究。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-657297.html>

《氫氣生物學》第七章 利用氫氣治療疾病的方法

已有 313 次閱讀 2013-1-28 15:27 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:[氫氣](#) [治療](#) [office](#) [注射液](#) [生物學](#)

第七章 利用氫氣治療疾病的方法

如果氫氣確實可以治療疾病，如何更加方便地利用氫氣來發揮其治療作用，必然成為許多人關心的問題。到目前為止，用氫氣治療疾病主要包括呼吸氫氣、電解水、氫氣溶解水、氫氣溶解注射液、氫氣注射、經過皮膚擴散和誘導大腸細菌產生氫氣等方式和手段。在這些方式和手段中，電解水作為一種功能水，已經在國際上應用多年。氫氣飽和水作為一種新型的功能水產品，也開始在日本、韓國、東南亞等多個國家和地區發展迅速。氫氣水注射液作為一種研究氫氣的手段，具有非常明顯的優點，也是中國學者在這個領域最為突出的貢獻之一。作為一種臨床治療手段，氫氣飽和注射液尚需要大量前期的基礎和臨床研究工作。不過作為一種非常具有潛力的治療手段，注射氫氣溶液給氫氣的方式必然成為將來氫氣臨床應用最具有前景的方式。通過皮膚擴散、局部注射氫氣、使用藥物和食物誘導大腸產生氫氣有很強的實用價值，也非常值得研究。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-657298.html>

《氫氣生物學》第八章 氫氣檢測技術

已有 306 次閱讀 2013-1-28 15:41 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:[技術](#) [檢測](#) [style](#)

第八章 氫氣檢測技術

氫氣生物學研究首先是生物學研究，和其他生物學研究的手段沒有區別，氫氣生物學本身區別於其他研究的關鍵內容是氫氣濃度的檢測，因為氫氣的濃度檢測對分析氫氣在體內運行規律，氫氣在身體內的分佈特點以及氫氣的劑量效應關係等都是十分必要的研究內容。用於檢測氫氣的手段有許多，其中最經典的是氣相色譜檢測技術，最方便的是氫氣電極檢測技術，而最簡單的是氧化滴定技術。

氣相色譜技術可以定量分析微量甚至痕量的氫氣。氫氣電極檢測技術可以測量的範圍非常大，即可以檢測微量的氫氣，例如組織中的氫氣，也可以檢測溶液中濃度比較高的氫氣，更重要的是這種方法可以進行連續在體檢測，對研究氫氣的劑量效應具有其他方法無法取代的地位。氧化滴定技術本身的敏感性和選擇性都比較差，而且受到檢測樣本的氧氣或各類氧化還原性物質的影響，更多地用於氫氣水產品的定性鑒定。另外，採用質譜法可以檢測極低濃度的氫氣，一般情況下氫氣生物學效應研究中很少採用。

本章對這些技術進行簡單介紹，關於具體的操作需要根據具體試驗要求，結合特殊的儀器操作程式進行檢測。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-657306.html>

《氫氣生物學》第九章 氫氣生物學文獻選讀

已有 329 次閱讀 2013-1-28 15:42 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:[氫氣](#) [生物學](#) style

第九章 氫氣生物學文獻選讀

一個學科或領域，發展歷史往往就是由幾個關鍵發現組成，在現代科學發展歷史上，偉大的發現大部分是用重要文獻或論文的形式呈現在世人面前。重要的文獻不等於引用率高，不等於國際頂級雜誌，也不等於華麗的語言描述和漂亮的圖表呈現。重要的科學發現多是存在於同行心目中的，可以經受起歷史考驗的真正對一個學科領域的發展具有核心貢獻的文獻。

氫氣生物學仍是一個不夠成熟的領域，許多研究可能存在不全面甚至完全錯誤的可能，因此現在很難確定那些論文屬於關鍵發現，但隨時梳理、回顧和匯總過去的文獻，不僅對這個學科的總體發展有所瞭解，而且也容易對將來這個領域需要解決的問題清楚把握。本章第一節將簡介該領域的幾篇經典文獻，然後就本人在不同階段所寫的幾篇關於氫氣生物學的科普文章按照時間順序收集。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-657308.html>

《氫氣生物學》第十章 氫分子生物學的發展展望

已有 346 次閱讀 2013-1-28 15:43 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣 的 生物學 style

第十章 氫分子生物學的發展展望

氫分子生物學的研究目前已經成為生命科學領域的熱點，從 2007 年到現在短短 5 年內發表的相關論文已經達到 300 多篇。早期主要是日本、中國和美國等國家為主的實驗室開展這一研究領域，而現在包括歐洲許多著名實驗室也相繼加入到這一隊伍，這顯示出氫分子生物學的研究隊伍在不斷壯大。2010 年 5 月，以從事氫分子生物學為主要成員的數名學者共同創辦了《醫學氣體研究》雜誌，該雜誌創辦以來，發表的論文中涉及到氫分子生物學的研究占 50% 以上，這足以說明這一領域的重要影響。關於醫學氣體的研究，過去比較知名的包括一氧化氮和一氧化碳，已經最近 10 多年的硫化氫。氫氣的研究是否可以成為氣體生物學研究領域的主要成員將決定于氫氣生物學效應機制的突破性研究。因為如果在作用機制上沒有突破，單純從宏觀效應上縱向研究，氫氣生物學將在生命科學領域，特別是基礎理論為主的生物學領域沒有地位。因此，從事氫氣生物學效應研究的學者必須把眼光重點放在分子機制研究上。

2008 年我曾經寫過一篇文章，提出氫氣生物學研究將來有可能問鼎諾貝爾醫學生理學獎，當然需要有兩個重要前提，一是氫氣在臨床上被證明有效果並被廣泛應用於臨床，二是明確了氫氣的生物學效應機制。現在這種看法仍沒有過時，不過從這個領域國際學術研究進展情況看，並沒有看到短期內可以實現的曙光。希望中國有志向的年輕科學家迎難而上，破解這一領域的謎團，不錯過這一非常有前景的課題。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-657311.html>

1-7 氫氣-無色無味的健康衛士

已有 755 次閱讀 2013-11-27 15:58 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:論文交流

作者:馬菲菲 孫學軍

說起氫氣，人們聯想到的首先是諸如氫氣球、新型燃料、工業焊接等基於其理化特性的用途。氫氣——無色、無味、無毒的雙原子氣體分子，密度比空氣小，難溶于水，在一定壓強和溫度下可轉變成無色的液體和雪狀固體，常溫下性質穩定，不易與其他物質發生化學反應，具有可燃性、還原性和氧化性。可如果有人對你說氫氣可以用來治病，或許你會覺得這是天方夜譚，然而氫氣確實就是具有

如此神奇的作用。近幾年，氫氣在醫學方面的研究越來越多，相關的文章數量更是呈爆發式增長。

2007 年在世界著名雜誌《自然醫學》上，發表了來自日本醫科大學老年病研究所太田成男教授課題組關於氫氣選擇性抗氧化以及對大鼠腦缺血再灌注損傷治療作用的報導，掀起了氫氣分子生物學的研究熱潮。到目前為止，國際上發表的相關研究論文已有 400 餘篇。中國學者在這一領域做出了非常突出的貢獻，發表相關論文 200 餘篇，承擔國家自然科學基金 28 項，碩士博士學位論文 40 餘篇。並在國際上率先報導多種氫氣可治療的疾病，包括新生兒缺血性腦病、一氧化碳中毒遲發性腦病、關節炎、胰腺炎、膿毒症、放射損傷、潛水減壓病、氧中毒、糖尿病視網膜病變等。

1. 氫氣的作用機制

氫氣發揮其治療作用的機制現已被廣泛接受的是它的選擇性抗氧化作用。講到這一作用機制，我們首先需要瞭解自由基、活性氧和氧化損傷的概念。

自由基是原子核外存在不成對電子的原子、原子團或分子。活性氧是在生物體內與氧代謝有關的含氧自由基和易形成自由基的過氧化物的總稱。自由基和活性氧是體內重要的活性物質，正常情況下起著維持人體正常功能的重要作用，但有少部分毒性自由基，活性較強，是產生氧化損傷的關鍵，例如羥自由基和過氧亞硝基陰離子。

氧化應激是指機體在遭受各種有害刺激時，體內各種高活性分子如活性氧和活性氮產生過多，氧化程度超出細胞對氧化物的清除能力，氧化系統和抗氧化系統失衡，從而導致氧化損傷。簡而言之，衰老和疾病的產生是由於氧化系統和抗氧化系統的失衡，抗衰老和疾病治療不能僅僅依靠單純的抗氧化，而是需要維持氧化系統與抗氧化系統的平衡，過分的抗氧化不但達不到抗氧化的效果，反而可能適得其反。

氫氣具備選擇性抗氧化作用，它選擇性清除體內毒性較大的羥自由基和過氧亞硝基陰離子，而對於對人體有重要生物學作用、毒性較低的自由基並不產生作用，同時，由於其分子小的特點，氫分子幾乎可彌散到機體的各個位置去發揮作用，並且目前未發現任何毒副作用。此外氫氣還對炎症反應、細胞凋亡和血管異常增生具有一定的治療作用。不過儘管目前關於氫氣的作用機制有大量研究，但對氫氣作用的分子細節仍不清楚，進一步的深入研究仍需要更多研究。

2. 氫氣治療疾病的研究進展

從 2007 年至 2012 年底，人們使用多種動物模型和臨床觀察，先後確定氫氣對 63 種疾病有不同程度的治療作用，其中臨床觀察疾病為 7 種。氫氣在多種組織和疾病中存在生物學效應，如大腦、脊髓、肝、心、肺、腎、胰腺、小腸、血管、肌肉、軟骨、代謝系統、圍生期疾病和炎症等，其中對具有氧化應激效應的疾病

的療效最為顯著，比如新生兒腦缺氧、帕金森病、組織缺血再灌注損傷等。大量研究證實，氫氣的生物學效應相對典型的疾病類型有神經系統疾病、肝臟疾病。

中樞神經系統作為人體一切活動的總指揮，是人體最重要的系統之一。中樞神經系統疾病主要包括急性和慢性中樞神經系統功能紊亂，急性中樞神經系統功能紊亂主要包括創傷和腦血管疾病，腦血管疾病分為出血性和缺血性兩大類，可導致腦出血、腦血栓和腦梗塞，慢性主要包括神經退行性疾病，如阿爾茨海默病、帕金森病等。上述疾病的發病病理過程均涉及氧化應激和（或）炎症反應，科學家據此進行大量研究，結果顯示，氫氣對上述疾病具有明顯的保護作用，目前關於腦缺血和阿爾茨海默病均已開展了初步臨床研究。

2001 年法國科學家的研究表明，高壓氫對肝損傷有治療作用，但由於實驗條件要求過高，並未引起學術界關注。2007 年日本學者發表小劑量呼吸氫氣對腦缺血再灌注損傷具有一定治療作用的研究後，隨後另一日本學者的研究證明，小劑量呼吸氫氣對肝臟缺血再灌注損傷具有一定的治療作用。2009 年哈佛大學口腔醫院的學者做了這樣一個實驗，讓大鼠喝下具有產氫作用的細菌，發現對伴刀豆球蛋白誘導的肝炎具有預防作用。同年，Tsai 等人發現，飲用富氫電解水對小鼠四氯化碳誘導的急性肝損傷有一定的治療作用。隨後，中國學者孫漢勇等人發現，腹腔注射飽和氫鹽水對急性肝損傷、肝纖維化和肝臟細胞增生有顯著的抑制作用。劉渠等人研究證明，腹腔注射飽和氫鹽水一定程度上可治療膽管阻塞後黃疸和肝損傷。甚至有人報導氫氣對酒精性肝損傷具有保護作用，提示氫氣具有解酒的作用。日本學者最近對非酒精性肝硬化的研究證明，長時間飲用氫水可以對抗高脂飲食引起的脂肪肝，顯著減少脂肪肝轉化成肝癌的比例。以上研究均顯示出氫氣在肝臟疾病治療方面具有十分廣闊的應用前景。

到目前為止，共有 7 個氫氣治療疾病的初步臨床研究報導，分別為 2 型糖尿病、代謝綜合症、血液透析、炎症/線粒體肌肉病、腦幹缺血、放射治療副作用和系統性紅斑狼瘡。

Kajiyama 等人報導了 30 例 2 型糖尿病隨機雙盲安慰劑對照和 6 名糖耐量異常患者的臨床研究。患者每天飲用氫氣飽和水或普通水連續 8 周，用 13 種生物分子指標分析糖代謝和脂肪代謝。結果表明所有指標都顯示出氫氣對疾病的有利趨勢，其中負電性低密度脂蛋白膽固醇、小密度脂蛋白和尿液中前列腺素得到顯著改善，6 名糖耐量異常患者 4 例恢復正常。但該實驗受限於樣本少，觀察週期短，實驗結果的統計學意義受到一定影響，若增加樣本，延長觀察週期，或可得到理想的結果。

Nakao 等人報導了氫氣水治療 20 例代謝綜合症的初步臨床觀察，受試者每天飲用氫氣水 1.5L~2.0L，連續 8 周。結果顯示患者的糖代謝和脂代謝均有不同程度的改善，尿液中 SOD 升高 39%，巴比妥酸反應產物下降 43%，高密度脂蛋白膽固醇升高 8%，總膽固醇和高密度脂蛋白膽固醇比值下降 13%，穀草轉氨酶和穀丙轉氨

酶活性無明顯改變， γ -穀氨醯胺轉移酶活性升高 24%，仍在正常範圍內。該研究飲水量較大或成為結果理想的一個重要原因。

Nakayama 等人開展了血液透析患者的臨床實驗，研究發現透析液中溶解氫氣可降低患者透析前後的收縮壓。其短期實驗發現，患者血漿中甲基胍（正常人血漿中含量甚微，尿毒癥患者血漿中高達正常值的 80 倍）顯著下降，長期實驗發現，反映炎症反應程度的 MCP-1 和 MPO 亦顯著下降。

Kinji 等人觀察了一項 14 個肌肉病患者的開標實驗和 22 名皮肌炎和線粒體肌肉病患者的開標雙盲隨機對照試驗。開標實驗患者每天飲用氫氣飽和水 1L，連續 12 周，結果顯示反映線粒體電子傳遞系統功能敏感的生物標誌物乳酸/丙酮酸比值比對照組下降了 28%，反映炎症反應程度的 MMP3 下降了 27%。雙盲對照試驗發現，只有線粒體肌肉病患者血清乳酸水準明顯改善，肌肉病患者乳酸/丙酮酸比值和皮肌炎患者 MMP3 雖然也有下降，但無統計學差異。缺乏顯著性改變的原因可能是治療劑量比較低和治療週期比較短。

Kang 等人對肝癌放射治療開展了一項臨床試驗，物件為 49 名接受放射治療的惡性肝癌患者，每天飲用 1.5L~2.0L 濃度為 0.55~0.65mmol/L 的氫氣水，連續 6 周，患者總過氧化氫水準升高、血抗氧化能力下降和生活品質下降等均獲得明顯改善，尤其對食欲下降有非常明顯的改善。

Ono 等人開展了一項靜脈注射氫氣飽和鹽水聯合依達拉奉治療腦幹梗死的臨床研究，與單獨使用依達拉奉進行對照，採用 MRI 相對擴散加權成像、局部表觀擴散係數等評價治療效果。結果顯示，與單純使用依達拉奉相比，氫氣聯合使用依達拉奉上述檢測指標可獲得更好的改善。

最近日本學者報導了 4 例伴隨發熱和（或）疼痛的急性紅斑性皮膚疾病患者進行靜脈注射氫鹽水的試驗性治療，研究還對兩名志願者進行氫氣經皮膚釋放的檢測，以確定氫氣可以進入皮膚組織。結果表明，4 名患者皮膚紅斑相關臨床表現顯著改善，注射氫氣飽和鹽水治療急性紅斑病安全有效，並且氫氣可以通過皮膚釋放。

氫氣對帕金森病的臨床試驗研究也取得了理想效果，研究發現，連續飲用 52 周氫氣飽和水對多種帕金森病症狀和體征有顯著改善，停止飲用氫氣水 2 月後，上述效應仍可以持續，顯示氫氣對這一疾病的強大應用潛力。

3. 如何使用氫氣治療疾病

氫氣進入人體的方式主要有呼吸氫氣、飲用氫氣水、注射飽和氫鹽水、經過皮膚擴散和通過誘導大腸桿菌產生內源性氫氣。其中，呼吸氫氣的安全性通常會遭質疑，實則呼吸氫氣最早在潛水醫學中使用，並進行了大量的人體試驗，故其安全性是值得肯定的。在純氧中，氫氣體積分數低於 4% 或高於 94% 都不會燃燒和爆炸，在空氣中燃燒的濃度範圍為 4%~75%，且即使達到可燃體積分數，若溫度

不超過 500°C，也不會發生燃燒，故其危險性也是可控的。氫氣水因其可作為日常的飲用水進入人體，簡便易行，早先在日本及臺灣有氫氣水銷售，今年大陸亦有廠商生產及銷售氫氣水。而其他幾種方式基本尚處於實驗階段，注射飽和氫鹽水未來在臨床應用中最具發展前景，至於皮膚擴散的方式給氫，或許將來會有“氫氣浴”之類的服務應用於市場。

4·目前氫氣生物學研究存在的問題

雖然氫氣的作用非常廣泛並得到認可，但氫氣的作用機制目前尚處於研究階段。氫氣臨床治療疾病的應用案例比較有限，其量效關係尚不清楚。此外針對其副作用的研究目前為零，現在的臨床應用中有發現部分病人在飲用氫水之初的幾天會有輕微的嗜睡現象，但並不影響正常生活。

5·展望

氫氣在醫療應用領域的前景非常值得期待，儘管中國學者在這一領域有眾多貢獻，但臨床應用研究偏少，主要是因為過去沒有成熟可靠的氫氣水產品可以使用。最近國內已有一些公司生產並銷售氫水等氫氣相關保健品，給國內學者開展相關研究提供了便利條件。另外氫治療疾病作用機制的研究仍是一項長期艱巨的任務，相信在不久的未來，隨著基礎理論和臨床應用研究的不斷深入，氫氣會為人類健康帶來更大福音，對提高國人健康水準發揮重要作用。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-745135.html>

1-8 氣體營養素 精選

已有 1644 次閱讀 2013-11-14 17:16 | 個人分類: 氫氣生物學 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 營養素

營養素的概念：一般情況下，我們認為人類的營養素(nutrient)是指食物中可給人體提供能量、構成機體和組織修復以及具有生理調節功能的化學成分。更廣泛的定義是，能維持人體健康以及提供生長、發育和勞動所需要的各種物質都可稱為營養素。人體所必需的營養素有蛋白質、脂肪、糖、無機鹽（礦物質）、維生素、水和纖維素等 7 大類。

營養素是生物進化的產物，隨著生命形式的複雜程度增加，營養素的類型和範圍不斷變化。新陳代謝是一切生命現象共同的重要特徵之一，所謂新陳代謝是指生物體不斷地吸收外界的物質，這些物質在生物體內發生一系列變化，最後成

為代謝過程的最終產物而被排出體外。新陳代謝就決定了必須和周圍環境進行物質和能量交換，其中物質交換的種類大部分都屬於營養素的範圍。一般來講，處於在生物鏈下游的物種營養素種類相對比較少，處於食物鏈上游的物種，雜食性動物比肉食類和草食類動物的營養素種類更多，草食類動物相對比肉食類動物營養素種類更多。

營養素在不同物種存在不同定義。人類營養素一般限制於通過食物攝取的物質，嚴格意義上，水和氧氣雖然對人體的重要性非常大，一般不作為營養素看待，又由於水主要通過食物和飲水攝取，一般把水作為重要營養素看待。植物主要依靠根吸收營養素，也依靠葉片吸收空氣中的二氧化碳，低等生物攝取營養主要依靠和環境直接進行物質交換，而氣體在植物和低等生物中具有更突出的作用，因此許多氣體在植物和低等生物也被歸類為重要營養素。例如氮氣和氫氣是固氮菌和甲烷菌的重要營養素，二氧化碳是植物的重要營養素。

對食草類和雜食性動物來講，許多維生素如維生素 C 主要依靠植物類食物攝取，因此屬於重要營養素。但對肉食性動物或低等生物，植物來源的多種維生素完全可以依靠自身合成，因此不作為營養素看待。因此營養素的一個特徵是機體是否需要補充。

營養素的範圍一直在不斷擴大。隨著生命科學研究的進步，人們對營養素的認識不斷豐富。過去一些沒有被認識的營養素不斷被發現，歷史上各類維生素的發現就是最經典的例子，現在也不斷發現一些物質雖然不是維持生命的必須物質，但對維持人類健康十分重要。例如，葡萄籽的一種成分白藜蘆醇，西蘭花等十字花科植物中的萊菔硫烷，生薑的薑黃素，大蒜的大蒜素等都屬於這類營養素。

許多氣體可能是被人們忽視的一類營養素。二氧化碳是植物的營養素，氫氣是細菌的營養素。二氧化碳對動物的酸鹼平衡和呼吸運動等重要生理功能具有關鍵調節作用，但動物代謝產生大量二氧化碳需要通過呼吸排泄的物質，不再需要從外界攝取補充，因此不再屬於營養素。氫氣、甲烷等物質也應該重要的營養素類物質。氫氣和甲烷對保護生物體免受炎症和氧化損傷具有重要作用，一般情況下，氫氣和甲烷主要來自大腸內細菌代謝產生，在草食類動物，這些氣體的產量十分巨大，不是主要問題，而作為雜食性動物的人類，這些氣體可能會因為食物種類的單一，如過度食用精細加工的糧食和肉類導致細菌營養物質缺乏而產量不足，從而導致氣體營養素的缺乏。隨著研究的深入，氣體營養素的範疇將會不斷擴大。氣體營養素和傳統營養素的概念最大的區別是這些物質不一定是直接通過食物獲取，因為食物不是氣體的理想載體，但人類和許多動物可能存在某些生物氣體不足的可能，甚至是某些疾病發生的根源，通過呼吸或飲水或增加細菌產生等方式可以提供補充能提高健康水準。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-741710.html>

1-9 氫氣—從潛水呼吸氣到綠色藥物

已有 3123 次閱讀 2009-6-3 17:26 |個人分類:氫氣效應基礎|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣，氫分子醫學

本文將發表在第二軍醫大學學報

氫氣——從潛水呼吸氣到綠色藥物

[摘要]過去人們對氫氣的生物學效應認識存在誤解。最近研究發現，氫氣是一種良好的選擇性抗氧化物質，對許多疾病具有顯著治療作用，本文就相關研究最新進展進行綜述，並對將來研究方向進行展望。

氫是自然界最簡單的元素，是無色、無嗅、無味、具有一定還原性的雙原子氣體。氫元素占宇宙物質組成的 90% 左右，可以說是宇宙最基本的化學元素。與氧和氮等類似，氫的溶解度比較低，但氧可與血紅蛋白結合，能夠順利通過呼吸被機體大量吸收，而氫和氮則不能被大量吸收，人們一直沒有重視氫在高等生物體內的作用。在輻射化學領域，曾有人證明在溶液中氫氣可與羥自由基直接反應^[1]，但這並沒有受到生物學家重視。在潛水醫學領域，氫氧混合氣潛水過程存在呼吸數十個大氣壓高壓氫的情況，因氣體在液體中溶解量隨分壓增加而增加，科學家曾試圖證明高壓情況下，氫氣或許可與氧在溶解狀態下反應，或與高活性自由基發生反應，但並沒有獲得該反應存在的直接證據^[2]。因此，過去大部分生物學家一直認為，氫氣屬於生理惰性氣體。最近的研究發現，氫氣不僅不是生理惰性氣體，而且是一種非常理想的抗氧化物質，並可能啟動一個新的研究方向：氫分子醫學。

1 氫分子醫學相關研究

早期有少數人認為，氫氣在生物體內具有抗氧化作用，曾有人在 Science 上發表論文證明，連續呼吸 8 個大氣壓 97.5% 氫氣（2.5% 氧）14 d，高壓氫氣可有效治療動物皮膚惡性腫瘤，並認為是通過抗氧化作用實現的^[3]。2001 年，法國潛水醫學家證明，呼吸 8 個大氣壓高壓氫氣可治療肝血吸蟲感染引起的炎症反應，首次證明氫氣具有抗炎作用，並提出氫氣與羥自由基直接反應是治療炎症損傷的基礎^[4]。但上述研究並沒有引起廣泛注意，主要原因可能是高壓氫難以作為一般臨床治療手段。2007 年 7 月，有人在 Natural Medicine 報導動物呼吸 2% 的氫氣就可有效清除自由基，顯著改善腦缺血再灌注損傷，他們採用化學反應、細胞學等手段證明，氫氣溶解在液體中可選擇性中和羥自由基和亞硝酸陰離子，而後兩者是氧化損傷的最重要介質，目前體內尚未找到內源性特異性清除途徑。因此認為，氫氣治療腦缺血再灌注損傷的基礎是選擇性抗氧化作用^[5]。該研究迅速引起廣泛關注

[6-8]，並引起了研究氫氣治療疾病的熱潮。隨後，有人又用肝和心肌缺血動物模型，證明呼吸 2% 的氫氣可治療肝和心肌缺血再灌注損傷^[9-10]。採用飲用飽和氫氣水可治療應激引起的神經損傷、人類 2 型糖尿病、小鼠基因缺陷慢性氧化應激損傷、化療藥順鉑引起的腎損傷和帕金森病等^[11-16]。呼吸 2% 的氫可治療小腸移植引起的炎症損傷^[17]，對小腸缺血、心臟移植及腎缺血再灌注損傷同樣具有保護作用。我們的前期研究^[18]也證明呼吸 2% 的氫可治療新生兒腦缺血缺氧損傷。上述研究表明，作為一種選擇性抗氧化物質，氫對很多疾病具有治療作用，具有十分廣泛的應用前景，也推翻了氫氣屬於生理惰性氣體的觀點。

呼吸一定濃度的氫可治療腦缺血再灌注損傷，但是，通過呼吸的方法不僅在氣體混合過程中存在爆炸的危險，而且需要特殊的設備，操作比較複雜，在臨床上難以推廣。因此，尋找更加實用的給藥方法也是需要探討的問題。本課題組經過理論推算，發現如果將純氫在生理鹽水中溶解，經過一定的處理，使其達到飽和溶解，可製造出氫的生理鹽水飽和溶液，這樣就可通過注射氫溶液的方法給藥。目前我們已經製備出這種溶液，採用腹腔或靜脈注射飽和氫鹽水，證明該注射液對新生兒腦缺血缺氧損傷後行為學、腦梗死體積和組織損傷程度均有明顯改善作用，特別是我們發現，早期治療可明顯改善新生兒腦缺血缺氧損傷 2 個月後神經功能和學習記憶能力^[19]。進一步研究還發現，該注射液對小腸缺血再灌注損傷^[20]、小腸缺血再灌注後引起的肺損傷^[21]、心肌、肝和腎均具有治療作用。因此，注射含氫生理鹽水是一種簡便且有效的給氫途徑。

氫的生物抗氧化作用有非常鮮明的優點。首先，氫的還原性比較弱，只與活性強和毒性強的活性氧反應，不與具有重要信號作用的活性氧反應，這是氫選擇性抗氧化的基礎。其次，潛水醫學的長期研究^[22]表明，人即使呼吸高壓氫也無明顯不良影響。再次，氫本身結構簡單，與自由基反應的產物也簡單，例如與羥自由基反應生成水，多餘的氫可通過呼吸排出體外，不會有任何殘留，這明顯不同於其他抗氧化物質，如維生素 C 與自由基反應後生成對機體不利的代謝產物（氧化型維生素 C），這些產物仍需要機體繼續代謝清除。最後，氫的製備容易，價格低廉。因此，作為一種抗氧化物質，氫具有選擇性強、無毒、無殘留、價格便宜等諸多優點，具有很強的臨床應用前景。

2 氫氣的選擇性抗氧化作用

自由基是含有未成對電子的原子、原子團或分子。自由基是維持正常生命所必需的物質，自由基反應是能量代謝的基礎，部分自由基是細胞內重要信號分子，自由基也是生物大分子、細胞的危險殺手^[23]。生理情況下，體內自由基不斷產生，也不斷被清除，使之維持在一個正常生理水準上，自由基過多或過少均會給機體造成不利影響甚至傷害。生物體內自由基類型有很多，如半醌類、氧、碳和氮自由基等，其中研究較多的是氧自由基和氮自由基。氧自由基包括超氧陰離子、單線態氧和羥自由基，因過氧化氫等在生物學作用上與氧自由基類似，常把氧自由基和過氧化氫等共稱為活性氧。比較重要的氮自由基有一氧化氮和過氧亞硝基陰

離子。發生缺血或炎症時，體內會大量產生各類活性氧，在這些活性氧中，過氧化氫和一氧化氮等具有非常重要的信號作用，毒性作用很弱，而羥自由基和過氧亞硝基陰離子毒性強，是導致細胞氧化損傷的主要介質^[24-25]。過去針對氧化損傷治療的研究思路是尋找足夠強的還原性物質，還原性太強，必然導致內源性氧化還原狀態的失衡，甚至是導致抗氧化治療無效的關鍵原因。因此，尋找可選擇性中和羥自由基和過氧亞硝基陰離子的物質，是治療各類氧化損傷的有效方法，是抗氧化應該選擇的正確思路之一。

目前，人們在尋找選擇性抗氧化物質的研究方面的進展仍然比較慢，比較明確的選擇性抗氧化物質比較少，氫氣是否就是一個理想的選擇性抗氧化物質，還需要更多的研究來支援。

3 展 望

3.1 氫氣治療疾病的機制 關於氫治療疾病的機制，有兩個方面需要深入研究，一個是氫的選擇性抗氧化，由於氫的還原作用並不十分強，在一定溫度條件下氣態的氫可與氧發生反應，生物體內不存在這樣的溫度條件，因此不與氧直接發生反應。儘管氫不與氧化作用弱的活性氧直接反應，但是氫可與氧化作用很強的活性氧，如羥自由基和亞硝酸陰離子直接發生反應^[5]。雖然離體實驗證據提示氫具有選擇性抗氧化作用，但明顯缺乏在體的直接證據，因此，在體是否也具有選擇性抗氧化作用，還需要深入探討。另一個是信號機制，從目前的資料看，氫可與羥自由基和亞硝酸陰離子直接發生反應，其中羥自由基活性強，因為羥自由基活性比較強，其本身選擇性應該不會太好，可以與多種還原性物質發生反應，雖然氫只能與這樣的活性分子反應，不能直接推論為氫可以選擇性中和它，已有學者提出質疑，因從活性看，羥自由基活性是氫的 1 000 倍，除非氫濃度特別高，否則不應該有選擇性^[6]。那麼羥自由基的衍生產物如果也能與氫發生反應可能更有說服力，當然亞硝酸陰離子可能選擇性更好一些，因為其本身活性相對較弱，更容易與氫發生反應。另外亞硝酸陰離子能調節多種信號系統，這些信號系統是否間受到氫的影響，值得深入探討。

3.2 氫氣可治療疾病的範圍 關於氫治療疾病的範圍，顯然值得廣泛研究，由於氧化應激是多種疾病的共同發病機制，所有涉及氧化應激的疾病都有可能具有治療作用，例如各類缺血、炎症、慢性疼痛、藥物毒性作用等，由於研究的方法都比較成熟，這方面將是目前發展最為迅速的研究方向。

3.3 關於內源性氫氣的作用 人類和高等動物體內也存在一定水準的氫氣，目前認為，這些氫氣不是機體自身組織產生，而是來自大腸細菌代謝被人體吸收。有人曾測定正常小鼠體內不同器官氫氣水準，結果發現，小鼠大腸、脾、肝、胃黏膜等部位氫氣水準非常高，如在肝臟可達到 42 $\mu\text{mol/L}$ ，大腸和脾的水準更高^[26]。十分巧合地是，採用 PC12 細胞氧化損傷模型研究表明，只要培養基內氫氣濃度達到 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 $\mu\text{mol/L}$ ），就可顯

示出明顯的抗氧化作用^[5]。這說明，在正常小鼠肝臟等腹腔器官，內源性氫氣已經明顯超過抗氧化所需要的水準。正常人終末呼吸氣氫水準大約 $(5\sim 10)\times 10^{-6}(\text{V/V})$ ，乳糖不耐受和菌群紊亂等疾病患者呼吸氣中氫水準可明顯增加到 $(100\sim 200)\times 10^{-6}(\text{V/V})$ ，臨床上可通過檢測呼吸氣中的氫水準用來診斷上述疾病^[27]。氫氣在體抗氧化作用的發現，提示我們需要重新評價人體內氫的生物學效應^[8]。

總之，氫氣具有選擇性抗氧化作用的發現具有十分重要的意義，不僅會引起基礎和臨床醫學領域的很大興趣，而且可能對人類疾病的防治產生深遠影響。但由於該領域的研究深度和廣度有限，目前尚難以進行更加全面清晰描述和準確推測。我們將不斷關注和總結該領域的發展，也希望引起更多人對氫分子醫學的關注。

參考文獻

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,Silvestrini M,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.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-235894.html>

1-10 氫氣治療疾病相關問題訪談

已有 1548 次閱讀 2013-8-18 17:56 | 個人分類:[氫氣生物學](#) | 系統分類:[人物紀事](#)

【導語】近期，各種媒體開始關注一種以前從來沒有出現過的飲用水——富氫水。是非則眾說紛紜，面對新生事物，媒體們也似乎如瞎子摸象。這種號稱可以抗氧化、防衰老的富氫水主要有效成分來自氫氣。氫氣也可以治病？面對這一問題我們有幸請到了《氫分子醫學》主編、國內氫分子領域權威專家孫學軍教授。

人物介紹：孫學軍教授，長期從事各類氣體生物學效應和潛水醫學研究。目前兼任美國 Loma Linda 大學生理學系客座教授、國際氣體醫學雜誌 Medical Gas res 副主編、Journal of Trauma & Treatment 和“中華航海醫學與高氣壓醫學雜誌”編委、中華航海醫學潛水高氣壓醫學專業委員會副主任委員、上海高氣壓醫學專業委員會副主任委員、軍隊醫學科學技術委員會航海醫學專業委員會常務委員、軍隊高氣壓醫學專業委員會副主任委員。孫學軍教授一直從事氣體生物學效應研究，在國際同行中有一定知名度。2010 年 2 月，受國際氫氣醫學研究著名學者、日本醫科大學老年病研究所太田成男教授邀請，曾作為唯一的特邀大會報告者參加日本氫氣醫學學術年會。

一、您最早是怎麼接觸到氫分子的？

這個對我來說還是有一些故事的，我本人原來一直從事氣體生物學效應研究，因為我的專業領域是潛水醫學，這門科學就是專門研究各種醫學氣體對人體生理和病理生理影響，氧氣、氮氣、氬氣、氦氣都是我們這個領域重點研究的氣體，氬氣也是一種重要的潛水呼吸氣體，潛水醫學家很早對它就有深入研究，但之前作為醫學應用研究的不多，所以我對氬氣的生物學效應研究非常熟，因為這是我們的專業領域。

二、現在是否仍專注研究氬氣？

最近的這五六年我主要的研究內容就是氬分子生物學效應的研究。

三、是什麼激發了您專門研究氬分子這個想法？

我剛剛說，我對氬氣生物學的作用還是比較瞭解的，過去潛水醫學領域一直認為氬氣對人體沒有生物學作用，至少是沒有治療疾病的作用，但在 07 年看到國外日本人報導的氬作為一個抗氧化物質，能夠治療腦缺血，這一結果對潛水醫學領域來說屬於顛覆性的發現，是有和沒有的一個區別！這個問題剛開始被提出是很難被人接受的，所以這也正是我們興趣的一個起點，原來沒有這樣的作用，你現在說有？我們就需要用實驗來證實它。於是就開始了對它的研究，後來發現氬氣對疾病治療確實是有作用的。此時我已經意識到了這個發現巨大的未來潛力，就像現在很多人意識到了 3D 印表機的未來一樣，從此我就專注此領域，廣泛聯合國內各領域專家和學者共同探討這一問題。開始這個研究方向後，幾乎每天我們都在做著令人興奮愉快的事。

四、世界上最早發現氬分子作用的是日本？

公開報導的是他們，寫成學術論文的是他們，不過嚴格意義上說 75 年就已經有科學家在《科學》雜誌上發表論文，證明很大量氬分子是可以治療惡性腫瘤，但是當時很大劑量與現在有很大區別，當時使用的氬氣劑量相當於現在發現的幾萬倍。因此，從實用角度，可以認為是日本學者首先發現了氬氣的生物學效應。

五、可否具體談談這個研究

在 1975 年的時候，美國人做了這樣一個工作，當時有一種說法，自由基或者活性氧在腫瘤發病過程中有重要作用，那個年代關於自由基的生物學研究剛剛起步，學術界把各種疾病都跟自由基聯繫起來了，大家想想就知道，氬是一個常見還原劑，具有中和自由基的作用，有人就想到了氬有可能有抗氧化作用。但同時又知道，氬的還原性不是很強，當時提出的解決辦法是用大劑量或超大劑量實現抗氧化作用。研究結果發現，將動物暴露在八個大氣壓的環境下，連續十四天，對惡性鱗狀細胞癌有很好的治療作用，但這個研究用高壓氬氣操作是個難度非常大的技術問題，從那之後，很少有人考慮繼續做這類研究，因為缺乏實用性，沒有人去注意了，甚至我做氬研究的都不知道曾經有這件事，我們後來在做氬效應

的時候去查歷史文獻資料，才找到。由於實用性比較差，他們自己也沒有繼續開展深入研究，也沒有引起學術界的關注。

在 1992 年的時候，德國有個藥廠申請了一個使用氫氣治療疾病的專利，專利中就明確提出了，呼吸氫、氫的溶液是可以治療疾病的，專利在 2012 年已經到期，這個專利中有對氫氣各種治療功能的猜測，但他們的研究證據很少，這說明那個年代已經有人注意到了氫氣的生物學效應，但是這個藥廠並沒有開發相關的產品。

六、日本的這次發現較之前的發現有什麼重要意義嗎？

日本的這次發現意義非常重大，我曾經說過，這一發現有可能會問鼎諾貝爾醫學獎，因為自由基幾乎是百病之源，很多難以根治的慢性病都是由惡性自由基引起的，而現在氫分子是具有超過維生素 C、胡蘿蔔、卵磷脂等所有人類已知抗氧化物的抗氧化性，對過敏性皮炎、便秘、高血壓、糖尿病、癌症、乙肝、血管粥樣硬化等由自由基引起的各類症狀都有強大的防治作用。但話又說回來，世界上沒有一種藥或者方法可以治療所有人，治療所有病。我們仍在不斷研究探討氫分子的具體作用機理。

七、據說氫分子還可以抗衰老？

專業的道理我不多講了，日本學者曾經做過這樣一個實驗，有一種天生短命小鼠，喝了這個水能恢復正常壽命。正常情況下，這種老鼠只能活一年半，喝了這個水能夠活兩年半、甚至三年。但是現在僅限做老鼠實驗，人類實驗操作難度太大了，也不一定有這樣神奇的效果。

八、那現在氫分子在全球醫學領域的認可度高麼？

應該是非常高了，我們從幾個方面來看這個事情，第一，美國、日本和中國這三個研究氫氣效應最多的國家，每一個國家都有幾十篇文章發表，每個國家都有幾十個研究機構參與，而且都是像哈佛大學，匹斯堡大學，日本醫科大學，日本國防醫學研究院，中國的第二軍醫大學，上海交通大學，復旦大學，第四軍醫大學，首都醫科大學，北京協和醫院，大部分都是國內外知名的研究機構。瑞典斯德哥爾摩專門頒醫學和生理學諾貝爾獎的卡洛琳醫學院，就有學者參與氫氣醫學效應的研究，現在像匈牙利、德國、韓國包括臺灣都有學者參與和關注氫氣生物醫學的研究。從這些情況來看，說明目前學者們對這個是比較認同的。第二，國內從事氫氣生物學效應研究的學者，只國家自然科學基金項目就已經超過 20 項。第三，研究規模不斷擴大，僅僅 2012 年內，國際上發表的相關研究論文就超過 100 篇，作為一個新的研究領域，這樣的發展速度是十分驚人的。

九、現在對氫氣的認識都是趨向於學者，但對大眾老百姓來說好像還不被認可。

這個只能說一半的正確，在中國對氫的瞭解不是很多，一個最重要的原因，是沒有自己的產品，沒有一個從醫學連接到老百姓的介質。但是小範圍也有一點認知，你比如說過去用氫棒（從日本進口的東西）有一些在做，但是由於他們仍存在各種各樣的問題，不見得做的非常理想，因此國內有一點點的認知度，但範圍不是很大。為讓更多普通百姓和同行瞭解氫氣的研究進展，正是我撰寫《氫分子生物學》的最重要原因之一，我希望可借助該書為媒介，讓更多人真正瞭解這個新的重要發現，讓氫氣造福於人類健康。

十、存在問題？那現在有沒有通過國家相關部門認可的富氫水產品？

日本的富氫水很多，國內目前很少，只有一二個品牌，比如富氫源，因為這是國內第一個通過質監局的生產標準備案，很高興地是他們可為我們醫療研究機構開展臨床研究提供符合條件的實驗用水，現在市面上應該可以買到此類產品了。

十一、通過您多年的研究，氫分子在人體內有副作用或者說危害嗎？

其實氫氣作為人呼吸應用的研究已經有五六十年了。潛水夫潛水時呼吸氣體最容易考慮到的是氧氣，呼吸純氧，但是氧氣潛水不能超過十米，因為氧氣有毒。第二個也是最容易的是壓縮空氣，水下呼吸必須加壓，空氣壓超過高三十米以內沒有問題，超過三十米就會麻醉作用，麻醉來自於氮氣，空氣中百分之八十是氮氣，還有一個問題是呼吸阻力也隨著壓強增加而增大，因為氮氣分子太大了，空氣裡面氧氣氮氣分子都很大，導致呼吸阻力大，這時我們就必須尋找呼吸阻力小而且沒有麻醉作用的氣體，氫氣和氫氣就比較理想，在深度比較大的環境下潛水用這兩個氣體比較好，這是到現在為止科學家找到最好的兩個大深度潛水呼吸氣體。國際上潛水醫學領域採用這種氫氧混合氣幾十年了，先後幾十次的人體實驗研究，從沒有一例潛水夫因為呼吸氫氣導致直接有害的報導。我從事潛水醫學專業教學研究10多年，國內高等院校規劃教材《潛水醫學》教科書中氫氣潛水的內容就是我負責撰寫的，所以對氫氣的人體研究歷史非常熟悉。

十二、人體吸收有一個量嗎？

想要達到人體組織飽和很難，富氫水是喝多少比較好？我認為符合健康飲用的前提下，喝越多越好，甚至用氫水泡澡，呼吸氫氣都可以，但是呼吸氫的操作難度相對比較大，不建議非專業個人擅自使用。

十三、請談談氫分子醫學發現的意義和未來前景。

從研究角度來講，氫分子領域最大的問題是不清楚詳細的作用機理，就像美國政府現在希望把腦的功能搞清楚，這樣有針對性的去治療、預防解決一些大腦的問題，目的都是為了先掌握基礎機理然後開發出更多應用技術。

從社會角度講，我不敢說它的發現可以和當年青黴素的歷史地位相提並論，因為，青黴素可以立竿見影、藥到病除。氫分子作用更多是在調理、預防、緩解，

不排除少數患者只用氫氣水就達到根治目的。所以它未來的前景更傾向於難以根治的慢性病和延緩衰老以及促進身體健康，但這意義已經足夠重大，它將影響整個醫療領域。

新生事物必然也必須接受時代的質疑和歷史的考驗，很多偉大的發明或者發現在最初並沒有引起人們的注意，很多情況往往它已經改變了世界，你才回過頭來對歷史說：“那真是一個偉大的發現。”我們希望氫分子醫學的發現能夠讓更多人“回過頭來”。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-717884.html>

1-11 如何使用氫氣治療疾病

已有 1036 次閱讀 2012-11-29 15:48 | 個人分類:[氫氣生物學](#) | 系統分類:[論文交流](#) | 關鍵字:的 科學 生物學

作為一個科研交流的平臺，科學網給我的科研工作提供了非常大的幫助。特別是在氫生物學效應研究方法，我利用這個平臺找到許多非常好的合作夥伴，給我的工作帶來很大幫助。考慮再三，決定把我關於氫氣研究的一些秘密公佈，以回報給科學網和各位老師同學。

一、自己製備氫水的方法

相信氫確實可以給你帶來不可想像的效果，如果你和家人朋友存在一些讓你煩惱的各類慢性疾病，例如糖尿病、動脈硬化、關節炎、自身免疫性疾病等等，這些疾病都基本屬於目前的不治之症，臨床治療只能採用姑息方法，而且許多方法都存在各類不良反應。我的觀點是：氫氣雖然也不能治療這些疾病，但可以讓這些疾病得到明顯緩解，是目前來講非常理想的緩解手段。

購買一台最簡單的氫發生器，最好是純水型，這種機器可以連續製備高純度的氫氣。把氫氣通入水瓶或杯子內 5 分鐘以上，就可以得到具有治療效果的氫水。

如果希望通過這種方法製備可以用於研究的氫水，則需要注意一些問題，一是控制每次的通氣時間，另一個需要利用一些方法檢測氫的濃度，否則可能給實驗結果的分析帶來困境。

利用加壓方法製備氫溶液，本質上加壓只是提供一種加速溶解的目的，並不是提高溶解度。為了增加氣體在液體中的穩定性，可以採用一些簡單的技巧。這一技巧我們現在也可以給需要的老師分享，但請進行私下聯繫。

二、簡單給氫氣的研究手段

氫的研究目前已經受到十分廣泛的關注和認可，但研究手段仍十分單一。大部分的方法是通過呼吸、飲用或注射氫溶液。而且呼吸的濃度一般採用 2% 左右的混合氣體。其實這些方法最大的問題是劑量比較低，從目前的研究看，劑量效應關係雖然不十分清楚，但大劑量似乎更有效。另外，氫的毒性作用比較小，甚至完全沒有。但使用氫最大的問題是爆炸危險。目前解決的方法有兩類，一類是通過注射氣體的方法，目前廣州中山大學已經開展這類研究。結果發現效果比較理想，有望可以解決大劑量給氫的一種方法。另外可以通過誘導體內氫的產生，可以通過吃一些食物誘導大腸內細菌產生氫的方式。例如給甘露糖或乳果糖。技巧是不能劑量太大，否則可以導致腹瀉，不僅效果差，反而可能有害。也有通過電針或直流電的方法，目前還沒有比較可靠證據證明其效果。

三、呼吸氫的方法

呼吸是最直接的給氣體的方法，原來由於擔心爆炸，限制濃度。其實適當增加濃度並沒有太大的危險，只要控制得當，在提高效果的前提下，完全可以充分利用。例如如果是希望大大提高劑量，可以呼吸濃度比較高的氫。但要考慮到氧氣的濃度，以不發生缺氧為前提。過去曾經證明大劑量氫具有治療惡性腫瘤的作用。從目前初步證據判斷，小劑量氫可以預防肝病後肝癌。但小劑量氫治療腫瘤目前缺乏證據。

四、氫檢測的技術方法

氫生物學研究需要氫濃度的檢測，包括製劑中氫的濃度和動物體內氫的代謝規律。氫氣檢測的最基本方法是採用氣相色譜方法，無論是製劑，血液和組織樣品，還是呼吸氣體，檢測氫的含量都可以採用。但畢竟需要專用的設備。更高端的簡易方法是採用氫的專門感測器，目前仍推薦丹麥 Unisense 的氣體檢測方法。但由於該公司過去並沒有這方面的研究積累，需要比較嚴格的定標準。因此在使用過程中需要對絕對含量進行比較，最好先和氣相色譜方法進行對比。過去許多文獻中聲稱氣體的濃度可以達到 0.6mM，一般都採用這個方法，很可能存在非常大的誤差。另外如果檢測水中氫濃度，可以採用 ORP 作為相對含量檢測，但這種方法由於受到的影響因素比較多，不適合成分複雜例如體液和血液等樣品。

最近整理出一本關於氫的生物學效應的書，可望明年出版，到時將第一時間在科學網系統公佈。更多內容，請各位隨時提問，將隨時整理提供。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-637458.html>

1-12 醫學專家：氫氣治病將引發醫療領域新觀念

已有 927 次閱讀 2013-3-22 23:45 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:領域 氫氣

今天新華網刊登氫分子醫學會議消息，敬請留意。

2013 年 03 月 22 日 17:23:13

來源：新華網



新華網北京3月22日電（記者 王薇）氫氣也能治病？近日在上海舉行的“中國氫分子生物學效應及醫學轉化應用學術會”上，來自醫學、科研機構的專家們肯定了氫氣對治療各種疾病的作用。專家們稱，氫氣治病將引發醫療領域新觀念。

在此次學術會上，南京軍區總醫院于攀博士展示了《氫氣對糖尿病皮膚損傷醫療作用》的實驗結果：患有嚴重糖尿病的大鼠，皮毛大面積潰爛脫落，經過數周氫水注射後，得以康復，皮毛完好如初。據悉，包括中國、美國、德國等多個國家在內的學者們正在開展利用氫氣治療疾病的科學探索。

據介紹，日本醫科大學老年病研究所是國際上最早開展氫氣生物學研究的科研機構，我國於2007年由第二軍醫大學孫學軍教授帶領的課題組率先涉足該領域。孫學軍介紹，很多人類疾病多與活性氧過多引起的氧化損傷有關，氫氣的優點就是具有選擇性中和羥自由基等毒性活性氧的作用，這是目前國際公認的氫氣對抗氧化損傷治療疾病的理論基礎。

孫學軍表示，初步臨床研究證明，氫氣對腦幹缺血、帕金森病、2型糖尿病、代謝綜合征等有治療作用；大量動物實驗研究表明，氫氣對大腦、脊髓等多種組織器官損傷和糖尿病、動脈硬化、惡性腫瘤、心腦血管疾病等重要疾病可發揮保護作用。

據專家介紹，人體對氫氣的獲取主要有呼吸、飲用氫水和注射氫氣生理鹽水等方式。對普通人來說，飲用氫水最為經濟便利，目前氫水企業生產標準已經相關部門備案批准。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-672990.html>

1-13 氫氣將對人類健康產生重大影響

已有 4103 次閱讀 2010-9-16 18:39 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵字:[氫氣](#)

剛剛閱讀了來自美國著名大學匹茲堡大學器官移植中心 Nakao 教授寫的關於氫氣生物學的綜述，這也是從 2007 年 7 月日本醫科大學太田教授發表首篇氫氣治療中風研究後首篇系統綜述性文獻，是對近三年來氫氣生物學研究領域的一個全面總結，同時在氫氣生物學領域發出了一個號召，提出了“氫氣將對人類預防和治療疾病產生多種影響。It is not an overstatement to say that hydrogen's impact on therapeutic and preventive medicine could be enormous in the future”。Nakao 教授是來自日本的學者，在美國博士後出站後申請並獲得 NIH 的關於氫氣在器官移植中效應方面的研究課題，被聘請為匹茲堡大學器官移植中心副教授，是美國氫氣醫學研究的創始人，已經發表氫氣相關文章 9 篇，在國際上研究水準僅次於日本的太田教授，排第二名。他們的課題組過去主要是研究一氧化碳在器官移植中的保護效應，已經有許多頂級文章發表，現在我相信他們在氫氣的研究方面將長期保持領先地位。作為氫氣醫學研究的一個分子，我與 Nakao 教授是通過網上交流認識的，已經有 2 篇文章與其合作完成。去年在日本召開的氫氣醫學學術會議上，日本的太田教授是大會主席，我是唯一的大會特邀發言，會議主持就是請 Nakao 教授對我介紹，可以說是重要歷史時刻，我作為目前中國氫氣研究最多的學者，能有幸結識兩位教授，感到非常榮幸和感謝。Nakao 教授前幾天聯繫我希望明年能邀請他到上海開會，並參觀我們的實驗室。希望將來我們有機會進行更廣泛和深入的合作。希望這篇文章把氫氣醫學的研究帶向更高層次。

博主閱讀全文後對文章的點評

本文的亮點一：首先是比較好地分析了氫氣治療疾病的優點。一是氫氣的擴散性非常好，可以說無孔不入，因此那些躲避在線粒體、細胞核等部位的毒性自由基可以被氫氣找到（太教授的觀點）；二氫氣具有選擇性清除羥基和亞硝酸自由基的特點，因此不影響 NO 這樣具有重要信號分子的活性氧或自由基，由於 NO 也是許多重要藥物的藥理基礎，但這些藥物有可能使機體產生亞硝酸自由基，這樣氫氣可以在不影響其治療作用的同時，減少藥物的副作用（言外之意思，氫氣與偉哥是絕配）。最後三仍是氫氣具有選擇性清除羥基和亞硝酸自由基的特點，因此不影響過氧化氫和超氧陰離子，而後者是具有的炎症介質，特別是對免疫細胞殺傷細菌的作用非常重要。也就是說氫氣不影響炎症的正面作用（有一些牽強）。

亮點二，就是對氫氣治療疾病的研究根據系統進行了分類總結。

疑問一：作者認為人體大腸每天可產生 12 L 氫氣，我過去了解的資料是 150 ml，前者顯然不太可能。

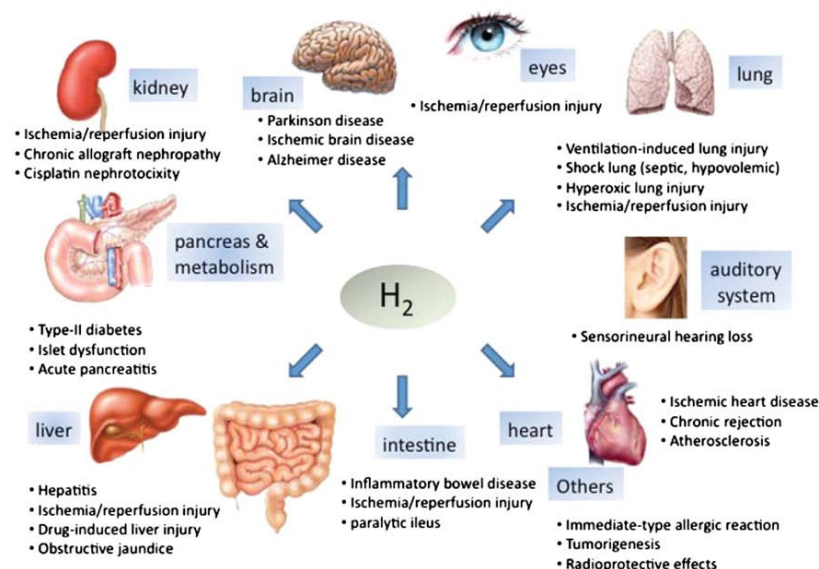
疑問二：文章出現了一篇錯誤文獻，這個錯誤的根源在我和科學網，我們合作單位投稿的一篇文章，課題負責人告訴已經接受（實際沒有），於是我就把這篇文章的摘要貼到科學網，並把文章的題目和作者放在氫氣文獻匯總上，我還把這個氫氣文獻匯總的科學網位址放在我的郵件簽名中。顯然這個資訊是這樣被作者發現，然後這個文獻就成了本文的第 77 篇文獻，顯然作者沒有看這篇文章的全文。因為這個文章到現在仍沒有被接受，也就是說仍沒有正式發表。希望我們能儘快發表，以避免這個笑話或遺憾。

文章題目：氫氣作為治療氣體的研究進展

摘要翻譯：最近的基礎醫學和臨床研究已經證明，氫氣是一種重要的生理調節因數，具有抗氧化、抗炎症和抗細胞凋亡作用。使用氫氣治療疾病的方法有多種，可以直接呼吸和飲用飽和氫氣的水，也可以通過注射飽和氫氣的生理鹽水。本文總結了氫氣作為一種治療氣體在多種疾病模型的治療效果方面的研究進展，並討論了氫氣作為一種臨床治療策略的可能性。毫不誇張地說，氫氣將在人類預防和治療疾病的鬥爭發揮中發揮多種重大作用。

Huang CS, Kawamura T, Toyoda Y, Nakao A. Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas. Free Radic Res. 2010 Sep;44(9):971-82. 全文 [pdf](#)

Recent basic and clinical research has revealed that hydrogen is an important physiological regulatory factor with antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic protective effects on cells and organs. Therapeutic hydrogen has been applied by different delivery methods including straightforward inhalation, drinking hydrogen dissolved in water and injection with hydrogen-saturated saline. This review summarizes currently available data regarding the protective role of hydrogen, provides an outline of recent advances in research on the use of hydrogen as a therapeutic medical gas in diverse models of disease and discusses the feasibility of hydrogen as a therapeutic strategy. It is not an overstatement to say that hydrogen's impact on therapeutic and preventive medicine could be enormous in the future.



本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-363705.html>

1-14 氫水的治療-魔法的水

魔法の水 1/3

http://www.youtube.com/watch?v=J_DqYGO84ls

日本電視台特命リサーチの節目中提到、

不治的病也會癒合 TLACOTE「奇跡的水」。

墨西哥 TLACOTE 的水、每天約有幾千人來此求水。目前約有 800 萬人來此地。飲用 TLACOTE 的水可治腰痛、糖尿病、敏感、喘息、皮膚病、B 型肝炎等疾病、甚至愛滋病、癌症都有效果。得到 HIV 病毒感染的前 NBA 籃球選手 Mr·MAGIC JOHNSON 也曾來此求水。1993 年烏拉圭 MOTEBITEO 綜合醫院的 SARABERRY 醫師得知 TLACOTE 的水能治病後、試著讓從 14 歲~81 歲的患者飲用 TLACOTE 的水。記錄了共 3673 人的臨床資料。80% 以上的患者都有好轉。

九州大學白畑実隆教授將 TLACOTE 的水分析、結果得知含大量的活性氫。

普通的水 1 公升為 0.1PPM、TLACOTE 的水 1 公升為 1PPM、為普通的水的 10 倍。活性氫水可介由水的電解後可以製造人工的電解還元水。

神戶市的協和醫院、10 年以來每天都讓患者喝數公升電解還元水、增加治療效果。

協和醫院河村宗典院長：每天飲用電解還元水的患者中、有的患者能在短期內、脫離藥物治療。這是自己免疫力中的治癒力增強的原因。

九州大學白畑実隆教授說明電解還元水和 TLACOTE 的水一樣含大量的活性氫。

何為活性氫有治療效果？原因是活性氫會和多病原的活性氧反應、變成水、然後將活性氧的毒性消除。

新聞中的特集（プラス1特集）、实例1 驚奇的水（氫水）可治療皮膚病：

接受治療 1 歲的富田龍希、使用 PH2.6 的強酸性水治療後、皮膚漸漸有好轉傾向。11 月後保持健康的皮膚、皮膚炎也不再發作、也開始可吃蛋了。

新聞中的特集（プラス1特集）、实例2 驚奇的水（氫水）可治療皮膚病：

接受治療 22 歲的高橋建時、患皮膚病 20 年。每晚都睡不好、約 1 小時就醒來一次，嚴重時、使用醫療用 PH2.5 的強酸性水來擦拭身體。每天飲用約 3-5 公升的電解水。接受治療 20 天後，以驚奇的速度、改善許多。

新聞中的特集（プラス1特集）、实例3 驚奇的水（氫水）可治療皮膚病：

住在京都 62 歲的近藤壽男、患皮膚病 30 年。在 9 個月前、肚子周辺明顯的呈現

嚴重情況、開始飲用電解還元水後、狀況大幅改善。

魔法の水 2/3

http://www.youtube.com/watch?v=LBa0RlSmN_o&feature=relmfu

新聞中的特集（NNN きょうの出来事）

实例 1 驚異の水（電解酸性水）食中毒編

在東中野車站前的日本閣餐廳、最多可出 3600 人宴會的料理。

食材的肉、料理前一定要殺菌，使用電解還元水後、可完全地做到殺菌作用。防止食中毒。殺菌後的沾板、作業員的手和未殺菌的沾板、作業員的手做比較。使用世界第一台彩色的雷色顯微鏡分細菌（析沙門氏菌）、將含高度殺菌功能的水（電解酸性水）放入後、一瞬間細菌全部死滅。

新聞中的特集（NNN きょうの出来事）

实例 2 驚異の水（電解酸性水）在醫療現場-香港腳

神戶協和醫院使用高度殺菌功能的水（電解酸性水）、可治療香港腳、燙傷、褥瘡。被機車撞到腳、15 分鐘就可將受傷的部分癒合。患者的便便也會變成無臭味。對糖尿病、肝硬化有改善。

魔法の水 3/3

<http://www.youtube.com/watch?v=1keW2HM-cpQ&feature=relmfu>

新聞中的特集（NNN きょうの出来事）

实例 1 驚異の水（電解酸性水）代替農藥、今後能安心吃蔬菜

使用高度殺菌功能的水（電解酸性水）代替農藥使用。可用於小黃瓜的栽培、在千葉縣高爾夫球場、栃木縣的蔬菜栽培。

新聞中的特集（NNN きょうの出来事）

实例 1 驚異の水（電解酸性水）糖尿病

因為糖尿病的原因、被醫師指示腳拇指需切斷的患者，使用高度殺菌功能的水（電解酸性水）後、自然地可自行走路。

第 2 章 氫分子醫療的原理應用及特性

2-1 氫氣從生理性情性氣體到獨特抗氧化劑

已有 1132 次閱讀 2012-4-25 18:02 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:氣體 氫氣 抗氧化劑 生理性 style

我們參與寫的一個書稿，其中 Hydrogen: From a Biologically Inert Gas to a Unique Antioxidant 作為一章，已經正式出版。可免費下載閱讀。

氫氣是一種無色無嗅無味的氣體，對機體無刺激性的可燃燒氣體，作為可用於大深度潛水過程中潛水夫呼吸氣體，長期以來，氫氣被認為屬於生理性情性氣體，在常壓下不會與生物組織內物質發生化學反應。2007 年 Ohsawa 等發現呼吸氫氣可以減少腦缺血再灌注損傷，是因為氫氣具有抗氧化作用，此後氫氣的效應被廣泛關注。並證明呼吸氫氣對多種疾病具有保護效應，例如肝臟、心臟缺血再灌注損傷、小腸缺血再灌注炎症損傷、新生兒窒息和肺移植後損傷等。採用其他給氫氣的手段，例如飲和注射氫氣飽和水或鹽水也具有良好的效果。例如對新生兒腦缺血、人類糖尿病、化療藥物引起的腎臟損傷、巴金森病和動脈硬化等。到目前為止，氫氣幾乎對所有氧化應激損傷都有明顯的效果。考慮到氫氣抗氧化性質的獨特性，我們相信，綜述和瞭解氫氣的生物學效應以及使用氫氣對各類疾病的治療效果非常有必要。本書我們概括介紹了各類最新研究進展和氫氣的可能機制。

[InTech-Hydrogen from a biologically inert gas to a unique antioxidant.pdf](#)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-563534.html>

2-2 氫汽水還是氫聖水？

已有 1808 次閱讀 2012-11-14 07:14 |個人分類:氫氣醫學臨床|系統分類:科研筆記|關鍵字:office 3 style

[氫氣水是汽水還是仙丹.pdf](#)

一般情況下，學術性文章很少有感情色彩，但最近來自英國 *Harefield* 皇家布朗普頓外科器官移植和機械輔助中心的主任 Andre R. Simon 寫了一篇“氫氣水在器官移植效應研究”的評述，可以說具有很大的感情色彩。文章的題目是，Hydrogen-supplemented drinking water, just soda or an elixir of life?。這裡對該短文進行中文介紹，以饗讀者。

自從令人激動的開始，器官移植已成為多種終末期器官功能衰竭的標準治療方法。毫無疑問，在追求長期維持移植器官功能過程中，雖然我們對器官移植帶來的複雜效應的理解在不斷增加，但真正具有里程碑意義的進展是使用免疫抑制劑。1969 年，環孢黴素被發現，1972 年發現環孢黴素具有免疫抑制作用，1978 年 Calne 等開始在臨床使用環孢黴素作為對抗器官抑制的免疫抑制劑。但從那時到現在，器官移植領域並沒有任何更加突破性的發現，環孢黴素目前仍是臨床上使用最廣泛的免疫抑制劑。雖然許多替代或輔助性藥物被相繼發現，甚至有一些藥物被成功用於臨床，一些新的治療概念如誘導免疫耐受也被相繼進行分析。但不幸的是，大多數這些工作只在齧齒類動物中產生誘導免疫耐受，並不能被轉移到現實生活中。因為這些手段和藥物幾乎沒有任何臨床效果。乍一看，國際上關於心臟和肺移植的註冊資料非常不錯。1 年生存作為心臟移植後的長期生存的一個標準，可以很好地分析免疫移植控制的效果，從這個標準看，器官移植的整體效果並沒有隨著科技進步而有任何提高。相反 1982-1991 年間器官移植患者平均存活 13.9 年，但 1991-2001 年反而下降到 13.2 年 ($P=0.0002$)。1991-2001 年間和 2002-6/2009 年間沒有統計學差異。也許有人認為這是過於簡單的分析，但在過去的 40 年，這個領域確實沒有什麼大的突破。

在最近一期的 *Transplant International*，來自美國 Pittsburgh 的 Kentaro 等研究小組，研究分析了使用富含氫氣的水在心臟器官移植後存活和血管移植後內膜增生方面的效應。不得不說，我看到該稿件題目的第一反應是負面的，氫不可能有這樣的作用，但是我閱讀全文後改變了這一看法。首先，這是一個簡單而新穎的思路；其次，他們使用的模型，雖然是齧齒類，但可以非常優美地說明這一效應；更為重要地是，氫氣水這種簡單非特異性手段，具有非常大的轉化意義的方式，幾乎可以不受任何障礙地立刻用於臨床實踐。

Huang（他們自己的研究，目前黃醫生已經回到臺灣並繼續開展這一領域的研究）發現的氫氣具有抗炎症，以及 Ohsawa 等（日本醫科大學太田研究小組）氫氣具有抗氧化、抗細胞凋亡和細胞保護效應。根據過去發現的氫氣抗氧化抗炎症效應，其他研究小組發現氫氣可以通過口服氫氣水的方式被攝取，而且具有廣泛的抗炎症效應。將上述兩類效應結合起來，他們通過將 Lewis 大鼠心臟和動脈段異種移植給 Brown Norway 大鼠。然後進行標準的研究，包括移植存活和形態學分析，他們也分析了受體動物血液中氫氣的水準，髓過氧化物酶活性水準作為免疫反應的水準，丙二醛水準作為氧化損傷的程度，另外還檢測了細胞因數和趨化因數表達等。根據研究結果，他們可以確定氫氣似乎可以非常顯著地減少受體動物

的特異炎症反應和血管內膜增生，從而提高移植器官存活。

根據研究結果他們推測，這一效應可能是屬於一種非常基本的保守的機制，也就是說是具有非特異性或普適性。當然，仍需要更多研究來闡述這一機制。但是，臨床不同於數學和工程，臨床醫生使用工具時完全不需要必須完全理解。(臨床醫學不同於其他科學，不追求完美，只要追求理想；不一定瞭解過程，只需要瞭解結果)。所以，作者建議可以將氫氣用於臨床是沒有問題的。

最後請不要誤解，我並不是說我們見證了器官移植的新時代，氫氣水是否具有價值必須經過臨床實踐的驗證，假如氫氣水真的具有如此神奇的效果，那麼我們將大聲疾呼“bang for the buck”（花最少錢取得最大效果）。非常期待這一奇思妙想能獲得成功。

作者西蒙教授

Dr. Andre R. Simon | Expert Cardio-Vascular Surgeon



Dr André R Simon is Director of Heart and Lung transplantation and Mechanical Circulatory Assist and Consultant Cardio-Thoracic Surgeon at the Royal Brompton and Harefield NHS Trust in London. He holds a position as an Honorary Senior Lecturer at Imperial College.

Background and qualifications

Dr Simon trained at the Christian Albrechts University in Kiel, Germany, the Harvard Medical School, USA and the Hannover Medical School, Germany, where he qualified as a cardiac and thoracic surgeon.

He attained his Doctorate at the Christian Albrechts University and holds a Higher Doctorate of Medicine at the Hannover Medical School.

He worked as an attending cardiac surgeon at Hannover Medical School from 2003 to 2010 and was the director of the Hannover Thoracic Transplant Program in 2007-2010 where he was instrumental in the clinical development of minimally invasive lung transplantation.

In 2009-2010 he was the director at European Academy for Organ Transplantation (EUCAT) at the Integrated Research and Treatment Center (funded by the Federal

Ministry of Education and Research) situated at the Hannover Medical School, Hannover, Germany, founded 2009.

Areas of Interest and Expertise

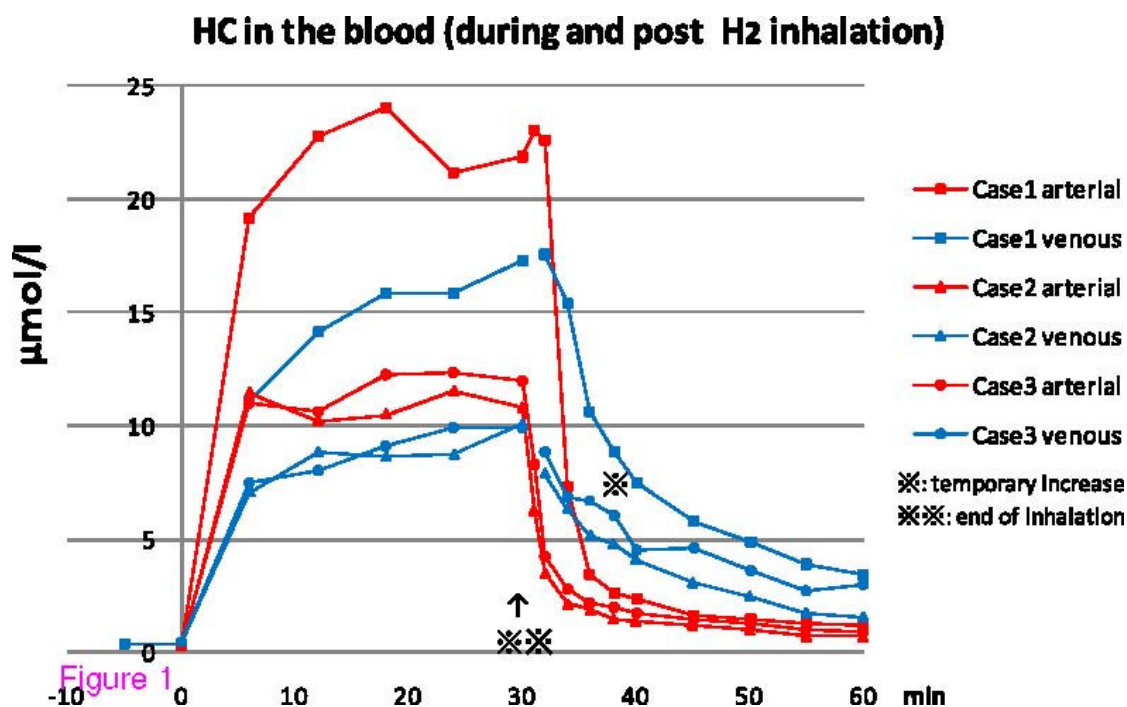
- Complex cardiac surgery
- Total arterial revascularisation
- Bypass Surgery
- Valve Surgery
- Ventricular assist devices (artificial hearts)
- Critical care
- Heart and leart-lung transplantation
- Minimally invasive lung transplantation
- Extra corporeal life support

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-632325.html>

2-3 氫氣呼吸後人血液中氫氣濃度的變化規律

已有 1152 次閱讀 2012-8-24 15:34 |個人分類:氫氣醫學臨床|系統分類:科研筆記|
關鍵字:氫氣 的 style

氣相檢測血液氫氣濃度.pdf



氫在宇宙中含量豐富但空氣中含量極少(0.00006 volume %也有說更低)，人的大腸內細菌可以產生氫氣，目前的普遍觀點認為來自腸道的氫氣可能對健康有利。也有一些關於神奇治療作用的自然泉水的傳說。最近許多醫學生物學領域的研究，用多種動物模型和人體試驗獲得許多證據，提示氫氣具有十分廣泛的醫療作用。儘管有許多證據說明氫氣對人體是非常安全的，但呼吸、注射或飲水獲得氫氣對人體是否可以產生毒性作用仍需要深入研究。在研究氫氣的臨床效應和毒性作用時，精確測定氫氣在人體內的濃度非常重要。最近來自日本的學者發表在 Medical Gas Res 的文章試圖解決這方面的問題，文章採用氣鄉色譜連續檢測腦缺血患者動脈和靜脈血液氫氣的濃度，已經各種生理指標。研究發現，呼吸 1、2、4%的氫氣 30 分鐘，人體血液中氫氣的濃度可以達到 20uM，當停止呼吸氫氣後，血液中氫氣濃度迅速下降。目前臨床尚未有研究證明呼吸氫氣對臨床疾病的治療作用，但已經有飲用氫氣水和注射氫氣鹽水的臨床觀察。呼吸氫氣在臨床上有其優勢，這一研究給呼吸氫氣治療疾病奠定了重要基礎，那就是安全性和氫氣的代謝規律。

按照惰性氣體的運行規律，血液中氫氣的濃度改變應該符合 5 分鐘假定時間單位的規律，那麼從最高到最低濃度的變化應該持續 30 分鐘，而這一研究的結果顯示氫氣的變化規律不符合理論預測。原因可能是氫氣的擴散能力比較快，在短時間內體內許多組織沒有飽和的情況下，血液中的濃度下降速度比較快。要證明這一規律，需要開展更長時間呼吸氫氣的規律研究。

有一種感覺，過去日本藍水星公司對科研比較熱心，至少在提供水方面，許多日本學者的研究都使用該公司的產品，最近 MIZ 公司在氫氣的研究方面非常積極，一方面體現在許多研究使用他們提供的產品，另一方面，這個公司的技術人員也積極參與科研，並獨立發表相關論文。這應該是比較值得稱讚的，也是國內正在追求的企業作為創新的主體的願望。

A basic study on molecular hydrogen (H₂) inhalation in acute cerebral ischemia patients for safety check with physiological parameters and measurement of blood H₂ level

Hirohisa Ono

Background

In animal experiments, use of molecular hydrogen (H₂) has been regarded as quite safe and effective, showing benefits in multiple pathological conditions such as ischemia-reperfusion injury of the brain, heart, kidney and transplanted tissues, traumatic and surgical injury of the brain and spinal cord, inflammation of intestine and lung, degenerative striatonigral tissue and also in many other situations. However, since cerebral ischemia patients are in old age group, the safety information needs to be confirmed. For the feasibility of H₂ treatment in these patients, delivery of H₂ by inhalation method needs to be checked for consistency.

Methods Hydrogen concentration (HC) in the arterial and venous blood was measured by gas chromatography on 3 patients, before, during and after 4%(case 1) and 3%(case2,3) H₂ gas inhalation with simultaneous monitoring of physiological parameters. For a consistency study, HC in the venous blood of 10 patients were obtained on multiple occasions at the end of 30-min H₂ inhalation treatment.

Results

The HC gradually reached a plateau level in 20 min after H₂ inhalation in the blood, which was equivalent to the level reported by animal experiments. The HC rapidly decreased to 10% of the plateau level in about 6 min and 18 min in arterial and venous blood, respectively after H₂ inhalation was discontinued. Physiological parameters on these 3 patients were essentially unchanged by use of hydrogen. The consistency study of 10 patients showed the HC at the end of 30-min inhalation treatment was quite variable but the inconsistency improved with more attention and encouragement.

Conclusion

H₂ inhalation of at least 3% concentration for 30 min delivered enough HC, equivalent to the animal experiment levels, in the blood without compromising the safety. However, the consistency of H₂ delivery by inhalation needs to be improved.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-605571.html>

2-4 氫氣皮下注射療法簡介[轉載]

已有 569 次閱讀 2013-6-19 17:24 |個人分類:科研思路分享|系統分類:科研筆記

從治療效果方面考慮,皮下注射氣體完全是可以達到有效劑量的,而且具有比其他手段更多優勢.

從給藥方法上考慮,皮下注射氣體也完全可行,因此這一手段是值得肯定的.

資料來源:

http://www.haodf.com/zhuanjiaguandian/suxiuchu_960579968.htm

在正常情況下,機體的自由基處於不斷產生與被清除的動態平衡之中,是機體實現自我防病、解毒和保健養生的重要措施之一。如果自由基一時產生過多或清除過慢,將從分子水準和細胞水準引發各類組織器官的功能性甚至結構性損傷,加速機體的衰老進程和誘發各類臨床疾病的發生。因此,尋找抗自由基、抗炎和抗衰老藥物,是當今治病防病和保健養生工作中的一項非常重要而急迫的任務。

自從 2007 年日本醫科大學的 Ohsawa（太田成男）教授等在國際名刊《自然醫學》上率先報導動物吸入 2% 的氫氣能有效地清除體內自由基和顯著地改善腦缺血後的再灌注損傷，以及相繼的多篇臨床應用成果問世以後，引發了各國學者的研究熱情和興趣。通過國內外近年來的大量動物試驗和臨床驗證工作，已確認氫氣乃是一個具有較好生物安全性（除意外的窒息事故外目前還沒有發現任何明顯的不良反應和毒性作用）的抗自由基、抗炎和抗衰老劑，對感染、中毒、腦缺氧、心腦血管病、糖尿病、外傷修復、腫瘤、衰老和癡呆等 100 餘種常見疾病可能有效，具有不可估量的發展前景和值得繼續深入研究的課題。

我國這方面的領軍人物第二軍醫大學的孫學軍教授將氫氣療法率先引入國內，並改用 2% 的飽和氫氣生理鹽水進行腹腔內灌注，也取得了令人矚目的臨床效果和獲得了太田成男教授的褒獎，為國內氫氣療法的引進和推廣應用做出了較大貢獻。

通觀現時國內外氫氣療法的臨床給藥方法，不外為 2% 氫氣空氣混合氣體的吸入法和飽和氫氣生理鹽水的腹腔內灌注法兩種。其給藥方法均存在一些值得商榷之處。如：①讓動物或病人吸入 2% 氫氣空氣混合氣體，不但氣體製備較困難，且由於病人間的呼吸頻率快慢不同和深淺度不一，在同樣長的治療時間內所吸入的氫氣劑量可能會有較大差異而影響療效；再在混合氣體的製作和氫氣的吸入治療過程中，氫氣極容易彌散到大氣中和集聚在室內的空氣上層，一旦過量和遇明火極易引發嚴重的氫氣閃爆危險。②2% 氫氣飽和生理鹽水腹腔內注射，雖可減免氫氣閃爆的危險，但由於氫氣的溶解度極低，在常溫常壓下需要多長時間才能製成合用的飽和氫氣生理鹽水，其劑量又如何精確測定；如要提高氫氣在生理鹽水中的溶解度和保證其劑量，又需要通過高壓低溫等較複雜的製備過程和劑量測試，均給臨床實際工作帶來一定的困難；再腹腔穿刺技術較複雜，如有不慎還可引發誤傷內臟器官的危險和影響療法的推廣。為此，在第四軍醫大學神經內科栗秀初教授的倡議下，經過鹹陽中醫學院附屬西安腦病醫院副院長閔炳蒼副主任醫師和郭延昭主任近半年多的努力，在國內率先開展了氫氣皮下注射療法的研究。經過動物實驗和 1500 余例次病人的臨床驗證，提示該療法不但能減免現時國內外通用的上述兩種給藥方法上的欠缺和不足外，還對感染和促進腦功能恢復等方面顯示出與文獻報導相類似的初步臨床療效，且操作簡便安全和易於推廣。現特簡介如下，供同道們參考。

1、醫用氫氣的製備

系採用賽克賽斯氫能源有限公司提供的 QL-300A 型氫氣發生器（見附圖），通過世界領先的 SPE 技術電解純淨水（一般雙蒸水也可用）進行制氫。啟動電源（交、直流電可互用）後即可立即產氣，電解效率高，氫氣濃度純（99.9999%），產氣量穩定（300ml/分鐘），可邊產氣、邊儲氣和邊用氣，長期使用後流量和濃度不衰減。該機設有多種報警裝置（超壓、缺水和積水等），使用安全，方便，無腐蝕和污染，日常維護簡單。為了安全，他們採用密閉式管道系統從氫氣發生器抽取治療(或儲存)所需要的氫氣量（ml）為病人進行腹壁皮下注射，操作極為簡便和安

全，所用氫氣劑量也較確切，且可避免氫氣大量逸入大氣中而引發氫氣的閃爆危險。



圖：QL-300A 型氫氣發生器

2、安全性的測試

(1)、感染問題 從理論上講，細菌是無法在高純度氫氣環境下生長和繁殖的，國內外亦未見有腹腔內氫氣注射法導致感染的文獻報導。為了安全，他們還將所用的氫氣分別進行了3次常規和3次厭氧性細菌培養，結果均無細菌生長。

(2)、毒理問題 根據氫氣的理化特點，一旦進入機體內將很快地被細胞所吸收和利用，如存量過多將與體內氧分子結合成無害的水分子存于體內和通過呼吸道排出體外，且國內外亦未見有腹腔內氫氣注射療法引發中毒的文獻報導，再他們所用的氫氣日劑量嚴格地保持在國內外常用的20ml氫氣以內。為了安全，他們還將成年大耳白兔分成5組，每組3只，分別按0.1、0.2、0.3、0.4和0.5ml/Kg劑量分別進行國內外常規和大劑量（成年人的5倍常規劑量）腹腔內注射的急性毒理試驗，連續觀察體溫、脈搏和呼吸等生命體征、精神狀態和體能活動等情況3天，以及注射前後的血常規檢查，均未發現全身和注射局部的異常。

(3)、人身預試驗 為了進一步論證氫氣皮下注射療法的安全性，他們還選擇了兩名（中年和老年各一人的）工作人員，按0.1ml/Kg常規劑量分別連續皮下注射氫氣3天和15天，通過觀察亦未發現全身和注射局部的異常。

綜合上述3方面的測試和短期觀察結果，提示氫氣皮下注射是安全的。

3、臨床驗證

結合國內外的文獻報導，他們分別按 0.1 ml/Kg 和 0.2ml/Kg 劑量，對感染、缺氧、腦血管病、癡呆和去皮層狀態綜合征等病人分別進行 15 或 30 天的連續治療共 1500 人次，也未出現任何感染和藥物的不良反應，且顯示了一定的初期療效，特別是對感染性病人的療效尤為突出和肯定，一般多在用藥 3 天后出現體溫和白細胞計數的下降，以及臨床症狀的不同程度改善，現正在繼續收集更多的臨床資料，以便對其臨床療效和不良反應做出更精確的判斷。

4、小結

(1)、氫氣皮下注射療法較國內外現行的氫氣吸入法和飽和氫氣生理鹽水腹腔注射法，更加簡便安全，劑量使用更加可靠。

(2)、所使用的氫氣發生器體積小、重量輕、交直流電可互用；氣體發生較快，流量穩定，可邊產氣、邊儲氣和邊用氣，不但適用於平時醫療工作，更便於工地、救災、搶險和戰時等急救之用。

(3)、不論從文獻和他們的初步臨床驗證，提示氫氣皮下注射的新療法具有一定的發展前景和臨床效益，值得進一步深入研究和臨床應用。

(參考文獻從略)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-700972.html>

2-5 氫氣也是氣體信號分子

已有 4746 次閱讀 2009-9-18 16:43 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣，氫分子醫學

自 2007 年日本學者證明呼吸氫具有抗氧化作用，可治療腦缺血後氧化損傷的報導以來，目前關於氫氣治療疾病的文章已經有 30 多篇，國際上多家實驗室先後證明，氫氣能治療腦缺血、肝缺血、小腸缺血、小腸移植後炎症反應、新生兒腦缺血缺氧、動脈硬化、腸炎和人類糖尿病等重要疾病和損傷。這些研究，主要是根據氫氣可選擇性清除毒性自由基，但似乎不能完全解釋氫的廣泛而強大的治療作用。現在日本學者又報導了氫能通過調節信號分子抑制肥大細胞脫顆粒，能具有保護急性過敏反應，並證明氫氣是一種新的氣體信號分子，這是氫分子醫學領域具有里程碑意義的研究，將直接影響將來關於氫的生物學效應的研究方向。與 07 年的文章一起，將對醫學生物學研究產生巨大的影響。

近年來，關於氣體的信號作用研究早已經成為一個熱點，一氧化碳、一氧化

氮和硫化氫先後被證明是重要的氣體信號分子，氫氣信號作用的發現，給這個隊伍又增加了一個新的成員。

閱讀英文摘要

Molecular hydrogen suppresses FcεRI-mediated signal transduction and prevents degranulation of mast cells

Tomohiro Itoh, Yasunori Fujita, Mikako Ito, Akio Masuda, Kinji Ohno, Masatoshi Ichihara, Toshio Kojima, Yoshinori Nozawa, Masafumi Ito

Abstract Molecular hydrogen ameliorates oxidative stress-associated diseases in animal models. We found that oral intake of hydrogen-rich water abolishes an immediate-type allergic reaction in mice. Using rat RBL-2H3 mast cells, we demonstrated that hydrogen attenuates phosphorylation of the FcεRI-associated Lyn and its downstream signal transduction, which subsequently inhibits the NADPH oxidase activity and reduces the generation of hydrogen peroxide. We also found that inhibition of NADPH oxidase attenuates phosphorylation of Lyn in mast cells, indicating the presence of a feed-forward loop that potentiates the allergic responses. Hydrogen accordingly inhibits all tested signaling molecule(s) in the loop. Hydrogen effects have been solely ascribed to exclusive removal of hydroxyl radical. In the immediate-type allergic reaction, hydrogen exerts its beneficial effect not by its radical scavenging activity but by modulating a specific signaling pathway. Effects of hydrogen in other diseases are possibly mediated by modulation of yet unidentified signaling pathways. Our studies also suggest that hydrogen is a gaseous signaling molecule like nitric oxide.

Keywords: molecular hydrogen; immediate-type allergic reaction; mast cell; FcεRI; signal transduction

本文發表地址

<http://www.sciencenet.cn/htmlpaper/200910101520362687491.shtm>

全文

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-256427.html>

2-6 氫氣具有信號作用的新證據

已有 1705 次閱讀 2011-7-9 08:30 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記

同一個小組先後提出這個問題，不過這次的證據又增加了。

我的觀點是，氫氣是一種特殊的信號分子，是生物體系內殘留的古老調節系統，在正常情況下一般不發揮作用，因為體的氫氣可能不足夠，但給一定氫氣就可以

發揮重要調節作用。這聽上去有一些離奇，但可能隱藏著重大秘密。

Molecular hydrogen inhibits lipopolysaccharide/interferon γ -induced nitric oxide production through modulation of signal transduction in macrophages
Tomohiro Itoha, b, Nanako Hamadaa, Riyako Terazawaa, Mikako Itoc, Kinji Ohnoc, Masatoshi Ichiharad, Yoshinori Nozawaa, e and Masafumi Itoa, ,

a Department of Longevity and Aging Research, Gifu International Institute of Biotechnology, 1-1 Naka-fudogaoka, Kakamigahara, Gifu 504-0838, Japan

b Faculty of Agriculture, Kinki University, 3327-204 Nakamachi, Nara 631-0052, Japan

c Division of Neurogenetics, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan

d Department of Biomedical Sciences, College of Life and Health Sciences, Chubu University, 1200 Matsumoto-cho, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan

e Department of Food and Health, Tokai Gakuin University, 5-68 Naka-kirinocho, Kakamigahara, Gifu 504-8511, Japan

Received 7 June 2011. Available online 23 June 2011.

Abstract

Molecular hydrogen has been reported to be effective for a variety of disorders and its effects have been ascribed to the reduction of oxidative stress. However, we have recently demonstrated that hydrogen inhibits type I allergy through modulating intracellular signal transduction. In the present study, we examined the hydrogen effects on lipopolysaccharide/interferon γ LPS/IFN γ -induced nitric oxide (NO) production in murine macrophage RAW264 cells. Treatment with hydrogen reduced LPS/IFN γ -induced NO release, which was associated with a diminished induction of inducible isoform of nitric oxide synthase (iNOS). Hydrogen treatment inhibited LPS/IFN γ -induced phosphorylation of apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) and its downstream signaling molecules, p38 MAP kinase and JNK, as well as I κ B α , but did not affect activation of NADPH oxidase and production of reactive oxygen species (ROS). As ROS is an upstream activator of ASK1, inhibition of ASK1 by hydrogen without suppressing ROS implies that a potential target molecule of hydrogen should be located at the receptor or immediately downstream of it. These results suggested a role for molecular hydrogen as a signal modulator. Finally, oral intake of hydrogen-rich water alleviated anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice, a model for human rheumatoid arthritis. Taken together, our studies indicate that hydrogen inhibits LPS/IFN γ -induced NO production through modulation of signal transduction in macrophages and ameliorates inflammatory arthritis in mice, providing the molecular

basis for hydrogen effects on inflammation and a functional interaction between two gaseous signaling molecules, NO and molecular hydrogen.

Highlights

? Hydrogen inhibits LPS/IFN γ -induced NO release through suppressing iNOS expression. ? Hydrogen inhibits LPS/IFN γ -induced activation of ASK1 and its downstream signaling. ? Hydrogen does not affect LPS/IFN γ -induced NOX activation and ROS production. ? Hydrogen alleviates anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice. ? We provide the molecular basis for hydrogen effects on inflammation.

Keywords: Molecular hydrogen; Lipopolysaccharide/interferon γ ; Macrophage; Signal transduction; Inflammatory arthritis

Article Outline

1. Introduction

2. Materials and methods

2.1. Antibodies

2.2. Cell culture and hydrogen treatment

2.3. Measurement of nitric oxide production

2.4. Western blot analysis

2.5. Quantitative RT-PCR

2.6. Measurement of intracellular ROS levels

2.7. Hydrogen treatment of mice

2.8. Anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice

2.9. Statistical analysis

3. Results

3.1. Hydrogen inhibits LPS/IFN γ -induced NO release from RAW264 macrophage cells

3.2. Hydrogen inhibits LPS/IFN γ -induced iNOS expression

3.3. Hydrogen inhibits LPS/IFN γ -mediated signal transduction

3.4. Hydrogen inhibits LPS/IFN γ -induced phosphorylation of ASK1

3.5. Hydrogen does not affect LPS/IFN γ -induced NOX activation and ROS production

3.6. Oral intake of hydrogen-rich water ameliorates anti-type II collagen

antibody-induced arthritis in mice

4. Discussion

Competing interest statement

Acknowledgements

Appendix A. Supplementary data

References

1. Introduction

Accumulating evidence suggest that molecular hydrogen is effective for a number of disorders including oxidative stress-related diseases and inflammatory diseases [1]. In animal disease models, inhalation of hydrogen gas protects against cerebral infarction [2], myocardial infarction, hepatic ischemia, neonatal hypoxic brain injury, small

intestine and lung transplantation, zymosan-induced inflammation, inflammatory bowel disease and sepsis. Oral intake of hydrogen-rich water exerts beneficial effects on stress-induced learning impairment, atherosclerosis, Parkinson's disease, kidney transplantation and hearing disturbance. Infusion of hydrogen-rich saline also alleviates acute pancreatitis, spinal cord injury and obstructive jaundice. In humans, oral intake of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with diabetes and impaired glucose tolerance. In most of studies, hydrogen effects have been ascribed to the reduction of oxidative stress.

We have recently demonstrated a preventive effect of oral intake of hydrogen-rich water on type I allergy in a mouse model, which is not causally associated with oxidative stress [3]. In cultured mast cells, we investigated the underlying mechanisms and found that hydrogen attenuates degranulation by inhibiting the high affinity IgE receptor (FcεRI)-mediated signal transduction but not by reducing oxidative stress. Based on these observations, we proposed that modulation of signaling pathways may be an essential mechanism underlying hydrogen effects on a broad spectrum of diseases and that hydrogen may be a gaseous signaling molecule like nitric oxide (NO).

NO is involved in a variety of important physiological processes such as vasodilatation, neurotransmission and host defense against invading pathogens [4]. However, an excessive amount of NO is detrimental, resulting in rheumatoid arthritis, gastritis, bowel inflammation and bronchitis [5] and [6]. In macrophages, NO is synthesized by inducible isoform of nitric oxide synthase (iNOS), which catalyzes the reaction of l-arginine to l-citrulline and NO, in response to various stimuli such as lipopolysaccharide (LPS), interferon (IFN), tumor necrosis factor α (TNF α) and interleukin 1 β (IL1 β) [7]. LPS binds to the cell surface receptor CD14, which triggers activation of toll like receptor 4 (TLR4) and the downstream signaling molecules such as I κ B and mitogen-activated protein kinases (MAPKs) including c-Jun NH2-terminal protein kinase (JNK), p38 MAP kinase and extracellular signal-regulated kinase (ERK) [8]. TLR4 signaling activates transcription factors such as nuclear factor kappa B (NF κ B), activator protein 1 (AP1) and ELK1, culminating in the expression of pro-inflammatory genes including iNOS, cyclooxygenase 2 (COX2), TNF α and IFN β . On the other hand, IFN β and IFN γ , respectively, bind to type I and type II IFN receptors expressed on the surface of macrophages, and activate Janus kinase (JAK)–signal transducers and activators of transcription (STAT) signaling, resulting in up-regulation of IFN regulatory factor 1 (IRF1) [9]. Both IRF1 and STAT1 bind to the iNOS promoter and enhance production of NO.

Previous reports have demonstrated that hydrogen treatment attenuates inflammation in animal models of inflammatory diseases such as zymosan-induced inflammation [10] and inflammatory bowel disease [11], but the underlying molecular mechanisms are not yet understood. According to our recent findings [3], we hypothesized that hydrogen might modulate the inflammatory signal transduction and that there might be a functional interaction between two gaseous signaling molecules, NO and molecular

hydrogen. In the present study, we examined the effects of hydrogen on LPS/IFN γ -induced signal transduction and NO production in murine RAW264 macrophage cells. We also studied the hydrogen effects on anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice, a model for human rheumatoid arthritis.

2. Materials and methods

2.1. Antibodies

The antibodies to p-ASK1 (Ser967/Thr845), AKT, p-AKT, p44/42 MAP kinase (ERK1/2), p-p44/42 MAP kinase (Thr202/204), SAPK/JNK, p-SAPK/JNK (Thr180/Tyr204), p38 MAP kinase, p-p38 MAP kinase (Thr180/Tyr182), iNOS, COX2, TAK1, p-TAK1 (Ser412/Thr184/187), I κ B α , p-I κ B α (Ser32/36), NF κ B p65, STAT1 α and p-STAT1 α (Tyr701) were purchased from Cell Signaling Technology (Beverly, CA, USA). The antibodies against p22phox, p47phox, p67phox and gp91phox were from Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA, USA). Anti-ASK1, -histone H3 and - β -actin antibodies were obtained from Abcam (Cambridge, MA, USA), Upstate (Lake Placid, NY, USA) and Sigma–Aldrich (St. Louis, MO, USA), respectively.

2.2. Cell culture and hydrogen treatment

Murine macrophage RAW264 cells were purchased from RIKEN BioResource Center (Tsukuba, Japan) and cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) containing 10% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS), 100 U/ml of penicillin and 100 μ g/ml streptomycin in a humidified atmosphere of 5% CO₂ at 37 °C. Hydrogen treatment was performed as described previously with a slight modification [3]. Briefly, cells seeded onto multi-well plates were incubated at 37 °C under a humidified condition of 75% H₂, 20% O₂ and 5% CO₂, or 95% air and 5% CO₂ in a small aluminum bag. After 24 h incubation in the presence of hydrogen, the hydrogen concentration in the culture media was about 0.3 ppm as measured by using the H₂–N hydrogen needle sensor (Unisense, Aarhus, Denmark). After treatment with or without hydrogen for 24 h, cells were treated with or without LPS (final concentration, 200 ng/ml) (Sigma–Aldrich) and IFN γ (final concentration, 25 ng/ml) (Millipore, Bedford, MA, USA), which was followed by incubation in the presence or absence of hydrogen.

2.3. Measurement of nitric oxide production

Cell culture media were centrifuged at 4 °C for 5 min and the supernatant was subjected to measurement of the amount of nitrite, a stable metabolite of NO, using the Griess reagent kit (Promega, Madison, WI, USA).

2.4. Western blot analysis

Whole cell extracts were prepared by lysing in RIPA buffer containing the complete protease inhibitor cocktail and the phosphatase inhibitor cocktail (Roche, Penzberg, Germany). The cytosolic and nuclear fractions were separated by the NE-PER nuclear and cytoplasmic extraction kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). The cytosolic and membrane fractions were isolated using the ProteoExtract subcellular proteome extraction kit (Merk KGaA, Darmstadt, Germany). Samples were subjected to

sodium dodecyl sulfate–polyacrylamide gel electrophoresis (SDS–PAGE) and electroblotted onto PVDF membranes. Membranes were incubated with a primary antibody, followed by incubation with a horseradish peroxidase-conjugated secondary antibody. Immunolabeled proteins were detected using the ECL chemiluminescence kit (GE Healthcare, Piscataway, NJ, USA) and the LAS-4000 lumino-image analyzer (Fujifilm, Tokyo, Japan).

2.5. Quantitative RT-PCR

Total RNA was extracted from cells by the TRIzol reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) followed by DNase I treatment. cDNA was synthesized using the PrimeScript reagent kit (Takara Bio, Ohtsu, Japan) and subjected to quantitative RT-PCR using the Thermal Cycler Dice real-time PCR system (TP800, Takara Bio). Primers for iNOS and GAPDH were purchased from Takara Bio. The expression level of iNOS gene was determined using the comparative Ct method and normalized to that of GAPDH. The PCR consisted of 45 cycles (95 °C for 10 s, 60 °C for 40 s and 72 °C for 1 s) after an initial denaturation step (95 °C for 10 min).

2.6. Measurement of intracellular ROS levels

Intracellular levels of reactive oxygen species (ROS) were determined using a cell-permeable fluorescent probe, CM-H2DCF-DA (Invitrogen). Cells were incubated with 10 μ M CM-H2DCF-DA for 1 h at 37 °C. After treatment, cells were washed twice with PBS and lysed in RIPA buffer. The absorbance of the lysates was measured with excitation at 490 nm and emission at 530 nm using the MTP-600 fluorometric imaging plate reader (Corona Electric, Ibaraki, Japan).

2.7. Hydrogen treatment of mice

Five-weeks-old female BALB/c Cr Slc mice (Japan SLC, Hamamatsu, Japan) were fed with either hydrogen-rich or control water ad libitum, as described previously [3]. Hydrogen-rich water packed in aluminum pouches was purchased from Blue Mercury (Tokyo, Japan). The hydrogen concentration of the hydrogen-rich water was approximately 1.0 ppm. The control water was prepared by gently stirring the hydrogen-rich water in open air for 24 h. This study was approved by the Animal Use Committee of the Gifu International Institute of Biotechnology and the animals were maintained according to the guidelines for the care of laboratory animals of the Gifu International Institute of Biotechnology.

2.8. Anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice

Inflammatory arthritis was induced using the arthritogenic mouse monoclonal anti-type II collagen 5 clone antibody cocktail (Iwai Chemical, Tokyo, Japan). Seven-weeks-old mice, which were fed with either hydrogen-rich or control water for 2 weeks, were injected intravenously with 1 mg of the arthritogenic cocktail. Hydrogen treatment continued after the injection. Three days later, 25 μ g of LPS (*Escherichia coli* O111:B4) was injected intraperitoneally. Two weeks after the antibody injection, we took photographs of the hind and front paws, evaluated the arthritis scores and measured the

foot volume of hind paws using the plethysmometer (MK550M, Muromachi-kikai, Tokyo, Japan). The arthritis score was determined by grading each of four paws on a 0–4 scale [12]. Thus, the total arthritis score of a given mouse varies in the range 0–16.

2.9. Statistical analysis

All data were analyzed using Student's t-test or two-way ANOVA followed by Fisher's multiple range test.

3. Results

3.1. Hydrogen inhibits LPS/IFN γ -induced NO release from RAW264 macrophage cells

Hydrogen treatment for 24 h did not affect cell viability and proliferation (data not shown). In order to explore possible interaction between NO and hydrogen, we examined the effects of hydrogen on LPS/IFN γ -induced NO release from murine RAW264 macrophage cells. Treatment with hydrogen significantly reduced the NO levels in the culture media, the inhibitory effect being more pronounced at 12 h than at 6 h after LPS/IFN γ stimulation (Fig. 1A). These results suggest that there exists a functional relationship between NO and hydrogen.

Full-size image (31K)

Fig. 1.

Effects of hydrogen treatment on LPS/IFN γ -induced NO release and iNOS expression in RAW264 cells. RAW264 cells were incubated for 24 h in the presence or absence of hydrogen and then treated with or without LPS and IFN γ . (A) After incubation in the presence or absence of hydrogen for additional 6 and 12 h, cell culture media were harvested for measurement of nitrite, a stable metabolite of NO (mean $\pm$ SD, n = 9). Asterisks indicate statistical significance as determined by Student's t-test (**p < 0.01). (B) After incubation in the presence or absence of hydrogen for additional 6 h, cell lysates were harvested and subjected to Western blot analysis for iNOS, COX2 and β -actin. A representative blot from three independent experiments is shown. (C) After incubation in the presence or absence of hydrogen for additional 3 h, total RNA was harvested and subjected to quantitative RT-PCR for iNOS (mean $\pm$ SD, n = 3). Asterisks indicate statistical significance as determined by Student's t-test (*p < 0.05).

[View Within Article](#)

3.2. Hydrogen inhibits LPS/IFN γ -induced iNOS expression

Stimulation with LPS/IFN γ up-regulates expression of pro-inflammatory genes such as iNOS and COX2. As shown in Fig. 1B, LPS/IFN γ stimulation resulted in a robust increase in protein expression of iNOS and COX2 at 6 h after treatment, which was markedly suppressed by treatment with hydrogen. Consistent with these findings, quantitative RT-PCR demonstrated that hydrogen inhibits LPS/IFN γ -induced mRNA expression of iNOS at 3 h after stimulation (Fig. 1C). These results indicate that hydrogen is capable of inhibiting LPS/IFN γ -induced expression of iNOS, which may

account for suppression by hydrogen of LPS/IFN γ -induced NO release from macrophage cells (Fig. 1A).

3.3. Hydrogen inhibits LPS/IFN γ -mediated signal transduction

LPS signaling enhances phosphorylation of MAPKs and I κ B α , and thereby activates transcription factors such as AP1, ELK1 and NF κ B, whereas IFN γ signaling increases expression of IRF1 via activation of JAK–STAT signaling. These transcription factors activated or up-regulated by LPS/IFN γ stimulation bind to the iNOS promoter and enhance NO production. LPS/IFN γ stimulation enhanced phosphorylation of MAPKs including p38, JNK and ERK as well as AKT and STAT1 α (Fig. 2A). Hydrogen treatment inhibited LPS/IFN γ -induced phosphorylation of p38 and JNK, but did not affect that of ERK, AKT and STAT1 α .

Full-size image (65K)

Fig. 2.

Effects of hydrogen on LPS/IFN γ -mediated signal transduction in RAW264 macrophage cells. RAW264 macrophage cells were incubated for 24 h in the presence or absence of hydrogen and then treated with or without LPS and IFN γ . After incubation in the presence or absence of hydrogen for indicated time periods, cell lysates (A) and (C) and the cytosolic and nuclear fractions (B) were harvested and subjected to Western blot analysis for indicated proteins. A representative blot from three independent experiments is shown.

[View Within Article](#)

Phosphorylation of I κ B proteins leads to its degradation and NF κ B translocation into the nucleus. As shown in Fig. 2B, LPS/IFN γ stimulation enhanced phosphorylation of I κ B α and reduced its cytosolic level, which was associated with a decrease in NF κ B p65 subunit in the cytosol and its increase in the nuclei. Treatment with hydrogen suppressed the LPS/IFN γ -induced activation of the NF κ B pathway.

Taken together, these results suggest that hydrogen suppresses LPS/IFN γ -mediated signal transduction by inhibiting phosphorylation of p38, JNK and I κ B α , resulting in reduced iNOS expression and NO production.

3.4. Hydrogen inhibits LPS/IFN γ -induced phosphorylation of ASK1

Among protein kinases activated by LPS/IFN γ , p38, JNK and I κ B α were specifically inhibited by hydrogen (Fig. 2A and B). Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1), which is activated by endotoxins such as LPS, has been shown to activate both p38 and JNK MAPKs [13]. We thus investigated whether ASK1 phosphorylation is affected by hydrogen. As shown in Fig. 2C, phosphorylation of ASK1 at Ser967 and Thr845 caused

by LPS/IFN γ stimulation was attenuated by hydrogen treatment. In contrast, LPS/IFN γ -induced phosphorylation of TGF β -activated kinase 1 (TAK1) at Ser412 and Thr184/187, which, as well as ASK1, has been implicated in TNF receptor associated factor (TRAF)-dependent signaling pathways [14], was not affected by treatment with hydrogen. These results indicate that hydrogen inhibits LPS/IFN γ -induced phosphorylation of ASK1.

3.5. Hydrogen does not affect LPS/IFN γ -induced NOX activation and ROS production
It has been shown that ASK1 is activated by endotoxins such as LPS through ROS production, which in turn activates p38 and JNK MAPKs [15]. Furthermore, a direct link between ASK1 and NADPH oxidase (NOX) has been reported [16]. Here we investigated whether inhibition by hydrogen of LPS/IFN γ -induced ASK activation is mediated by suppression of NOX activation and ROS production. As shown in Fig. 3A, hydrogen treatment did not affect LPS/IFN γ -induced ROS production. For NOX activation, in response to LPS/IFN γ stimulation, the levels of the cytosolic subunits of NOX, p47phox and p67phox, were decreased in the cytosolic fraction and increased in the membrane fraction (Fig. 3B). However, treatment with hydrogen did not influence the LPS/IFN γ -induced translocation of p47phox and p67phox to the membranes. These results suggest that hydrogen does not affect LPS/IFN γ -induced NOX activation and ROS production.

Full-size image (33K)

Fig. 3.

Effects of hydrogen on LPS/IFN γ -induced NOX activation and ROS production in RAW264 macrophage cells. RAW264 macrophage cells were incubated for 24 h in the presence or absence of hydrogen. (A) Cells were incubated with 10 μ M CM-H2DCF-DA for 1 h in PBS and then treated with or without LPS/IFN γ . Three hours after incubation in the presence or absence of hydrogen, cell lysates were harvested and subjected to measurement of intracellular ROS (mean $\pm$ SD, n = 6). Statistical significance was determined by two-way ANOVA and Fisher's multiple range test (p < 0.05). (B) Cells were treated with or without LPS/IFN γ and then cultured in the presence or absence of hydrogen. Three hours later, the cytosolic and membrane fractions were separated and subjected to Western blot analysis for indicated proteins. A representative blot from three independent experiments is shown.

View Within Article

3.6. Oral intake of hydrogen-rich water ameliorates anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice

The findings that hydrogen suppressed LPS/IFN γ -induced NO production in cultured macrophage cells prompted us to examine whether oral intake of hydrogen-rich water

could ameliorate anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice, a model for human rheumatoid arthritis [17]. In this mouse disease model, following the injection of anti-type II collagen-specific monoclonal antibody, LPS is injected to increase the incidence and severity of the disease. As shown in Fig. 4A, erythema and swelling of the hind and front paws were alleviated in mice treated with hydrogen-rich water compared with those treated with control water. The arthritis score was significantly lower in hydrogen-rich water-treated mice than in control water-treated mice (Fig. 4B). Both left and right hind paw volumes were decreased in hydrogen-treated mice compared with control mice, but the statistical significance was observed only for the left hind paw ($p < 0.05$) (Fig. 4C). These results suggest that oral intake of hydrogen-rich water suppresses inflammation and alleviates arthritis in mice.

Full-size image (58K)

Fig. 4.

Effects of oral intake of hydrogen-rich water on anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice. After treatment with or without hydrogen for 2 weeks, BALB/c Cr Slc female mice were injected intravenously with 1 mg of the arthritogenic mouse monoclonal anti-type II collagen antibody cocktail. Three days later, 25 μ g of LPS was injected intraperitoneally. Two weeks after the antibody injection, photographs of the hind and front paws were taken (A), the arthritis score was evaluated (B), and the foot volume of hind paws was measured using the plethysmometer (C). Values are expressed as mean $\pm$ SD ($n = 5$). Asterisks indicate statistical significance as determined by Student's t-test ($*p < 0.05$). N.S., not statistically significant; L, left; R, right.

[View Within Article](#)

4. Discussion

Numerous papers have been published showing the efficacy of hydrogen treatment [1] since the first report in 2007 [2], in which specific scavenging of hydroxyl radical has been proposed as a mechanism accounting for the hydrogen effect. Most studies demonstrate reduced oxidative stress by hydrogen and assume that this is a major mechanism underlying the hydrogen effects. However, in type I allergy, hydrogen suppresses phosphorylation of Fc ϵ RI-associated Lyn and its downstream signaling molecules, which subsequently inhibits the NOX activity and reduces the generation of hydrogen peroxide [3]. Thus, we concluded that reduction of ROS by hydrogen in type I allergy is the consequence of inhibition of signal transduction, but not of direct radical scavenging activity.

Based on these findings, we hypothesized that hydrogen may ameliorate a wide variety of diseases, irrespective of their causal association with oxidative stress, through modulating yet unidentified signaling pathways and also that hydrogen may

functionally interact with other gaseous signaling molecule, NO, carbon monoxide (CO) and hydrogen sulfide (H₂S). In an attempt to corroborate our hypotheses, we focused on inflammation because of the following reasons. First, it has been reported that hydrogen alleviates several inflammatory diseases [10] and [11], the mechanism of which, however, remains unknown. Second, in the inflammatory processes, LPS/IFN γ -induced activation of signal transduction leads to expression of iNOS, resulting in up-regulation of NO.

In the present study, we demonstrated that hydrogen suppresses LPS/IFN γ -induced NO release from macrophage cells (Fig. 1A), which was due to inhibition of LPS/IFN γ -induced expression of iNOS (Fig. 1B and C). We also revealed that LPS/IFN γ -induced phosphorylation of p38, JNK and I κ B α was specifically suppressed by hydrogen (Fig. 2A and B). These results suggest that hydrogen may reduce binding to the iNOS promoter of several transcription factors such as AP1 and NF κ B via inhibition of signal transduction.

Since our results showed that LPS/IFN γ -induced activation of p38 and JNK is inhibited by hydrogen, we investigated the effects of hydrogen on phosphorylation of ASK1, which is an upstream signaling molecule of both kinases [13]. Indeed, ASK1 phosphorylation was inhibited by hydrogen (Fig. 2C). We also asked if hydrogen directly inhibits phosphorylation of ASK1 *in vitro*, but found that ASK1 phosphorylation is not changed by the presence of hydrogen (Supplementary Fig. 1). On the other hand, ROS-dependent activation of the TRAF6–ASK1–p38 pathway is selectively required for TLR4-mediated innate immunity [15]. In addition, ASK1 is an important effector of NOX in the redox signaling [16]. We thus examined the effects of hydrogen on LPS/IFN γ -induced activation of NOX and subsequent production of ROS, but neither of them was affected by hydrogen treatment (Fig. 3).

In addition to ASK1, hydrogen strongly inhibited the NF κ B signaling (Fig. 2B) as represented by a marked decrease in LPS/IFN γ -induced expression of COX2 as well as iNOS (Fig. 1B). In TLR4 signaling, LPS induces interaction of TLR4 with TRAF6, an E3 ubiquitin–protein ligase, and promotes TRAF6 auto-ubiquitination, leading to ubiquitination and activation of TAK1 [18]. TAK1 phosphorylates I κ B kinases, which in turn phosphorylate I κ B, resulting in I κ B degradation and NF κ B translocation into the nucleus. TAK1 also activates JNK and p38 MAP kinases by phosphorylating MKK4/7 and MKK3/6, respectively. We therefore investigated if hydrogen could inhibit LPS/IFN γ -induced phosphorylation of TAK1, but TAK1 activation was not affected by treatment with hydrogen (Fig. 2C).

Taken together, we demonstrated that hydrogen inhibits LPS/IFN γ -induced phosphorylation of ASK1 and its downstream signaling molecules (p38 and JNK) as well as I κ B α in macrophage cells. Although we were unable to identify the exact molecule(s) that hydrogen directly modulates, we could narrow down the potential target sites. In TLR4 signaling, after formation of the LPS/CD14/TLR4 ligand receptor

complex, MyD88 and IRAK as well as TRAF6 and TAK1 are recruited, and their interaction mediates downstream signaling. Our studies suggest that hydrogen modulates molecular events at the receptor or immediately downstream of it. In type I allergy, although the presence of the feed-forward loop in the FcεRI-mediated signal transduction prevented us from identifying direct target(s) of hydrogen, we proposed as a plausible mechanism that hydrogen may compromise the initial step of signal transduction, phosphorylation of Lyn kinase [3]. Together with the findings from the present studies, it is tempting to speculate that molecular hydrogen acts at or around the receptors. Nevertheless, the hypothesis remains to be proved by further studies.

In cultured macrophage cells, we showed that hydrogen inhibits TLR4 signaling that plays a critical role in induction of pro-inflammatory genes, providing the molecular bases for the hydrogen effects on inflammatory diseases. Finally, we studied in vivo effects of hydrogen on inflammation using a mouse model for human rheumatoid arthritis. It was found that oral intake of hydrogen-rich water suppresses inflammation and ameliorates anti-type II collagen antibody-induced arthritis (Fig. 4). Although we and others have demonstrated beneficial effects of hydrogen on inflammatory diseases in animal models, its efficacy in humans needs to be established in clinical trials.

We confirmed that hydrogen is capable of modulating signal transduction and suggested a role for molecular hydrogen as a signal modulator. Since a number of functional interactions among NO, CO and H₂S have been reported [19], it is conceivable that hydrogen may interact with other gas molecules. Indeed, we demonstrated a functional interaction between NO and hydrogen and elucidated the underlying mechanisms. Future studies will provide information about interactions among four gaseous signaling molecules and their physiological significance.

Competing interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

This work was supported by Grant for Biological Research from Gifu prefecture, Japan (Masafumi Ito) and Grants-in-Aid from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, Japan (Masafumi Ito).

References

- [1] S. Ohta, A. Nakao, K. Ohno, The 2011 Medical Molecular Hydrogen Symposium: An Inaugural Symposium of the Journal Medical Gas Research, *Med. Gas Res.*, in press.
- [2] I. Ohsawa, M. Ishikawa, K. Takahashi, M. Watanabe, K. Nishimaki, K. Yamagata, K. Katsura, Y. Katayama, S. Asoh and S. Ohta, Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals, *Nat. Med.* 13 (2007), pp. 688–694.
Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (125)

- [3] T. Itoh, Y. Fujita, M. Ito, A. Masuda, K. Ohno, M. Ichihara, T. Kojima, Y. Nozawa and M. Ito, Molecular hydrogen suppresses FcepsilonRI-mediated signal transduction and prevents degranulation of mast cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 389 (2009), pp. 651–656. Article | PDF (902 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (6)
- [4] C. Bogdan, Nitric oxide and the immune response, *Nat. Immunol.* 2 (2001), pp. 907–916. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (740)
- [5] S.B. Abramson, A.R. Amin, R.M. Clancy and M. Attur, The role of nitric oxide in tissue destruction, *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 15 (2001), pp. 831–845. Abstract | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (103)
- [6] M.A. Gassull, Review article: the role of nutrition in the treatment of inflammatory bowel disease, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 20 (Suppl. 4) (2004), pp. 79–83. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (20)
- [7] C. Nathan and Q.W. Xie, Regulation of biosynthesis of nitric oxide, *J. Biol. Chem.* 269 (1994), pp. 13725–13728. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (1178)
- [8] E.D. Chan and D.W. Riches, IFN-gamma + LPS induction of iNOS is modulated by ERK, JNK/SAPK, and p38(mapk) in a mouse macrophage cell line, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 280 (2001), pp. C441–C450. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (111)
- [9] A.T. Jacobs and L.J. Ignarro, Lipopolysaccharide-induced expression of interferon-beta mediates the timing of inducible nitric-oxide synthase induction in RAW 264.7 macrophages, *J. Biol. Chem.* 276 (2001), pp. 47950–47957. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (70)
- [10] K. Xie, Y. Yu, Z. Zhang, W. Liu, Y. Pei, L. Xiong, L. Hou and G. Wang, Hydrogen gas improves survival rate and organ damage in zymosan-induced generalized inflammation model, *Shock* 34 (2010), pp. 495–501. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (5)
- [11] M. Kajiya, M.J. Silva, K. Sato, K. Ouhara and T. Kawai, Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran sodium sulfate, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 386 (2009), pp. 11–15. Article | PDF (1093 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (14)
- [12] E. Douni, P.P. Sfikakis, S. Haralambous, P. Fernandes and G. Kollias, Attenuation of inflammatory polyarthritis in TNF transgenic mice by diacerein: comparative analysis with dexamethasone, methotrexate and anti-TNF protocols, *Arthritis Res. Ther.* 6 (2004), pp. R65–R72. Full Text via CrossRef
- [13] H. Nagai, T. Noguchi, K. Takeda and H. Ichijo, Pathophysiological roles of

ASK1–MAP kinase signaling pathways, J. Biochem. Mol. Biol. 40 (2007), pp. 1–6. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (76)

[14] M. Landstrom, The TAK1–TRAF6 signalling pathway, Int. J. Biochem. Cell Biol. 42 (2010), pp. 585–589. Article | PDF (566 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (2)

[15] A. Matsuzawa, K. Saegusa, T. Noguchi, C. Sadamitsu, H. Ni***oh, S. Nagai, S. Koyasu, K. Matsumoto, K. Takeda and H. Ichijo, ROS-dependent activation of the TRAF6–ASK1–p38 pathway is selectively required for TLR4-mediated innate immunity, Nat. Immunol. 6 (2005), pp. 587–592. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (197)

[16] F. Jiang, Y. Zhang and G.J. Dusting, NADPH oxidase-mediated redox signaling: roles in cellular stress response, stress tolerance, and tissue repair, Pharmacol. Rev. 63 (2011), pp. 218–242. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (2)

[17] K. Terato, D.S. Harper, M.M. Griffiths, D.L. Hasty, X.J. Ye, M.A. Cremer and J.M. Seyer, Collagen-induced arthritis in mice: synergistic effect of E. coli lipopolysaccharide bypasses epitope specificity in the induction of arthritis with monoclonal antibodies to type II collagen, Autoimmunity 22 (1995), pp. 137–147. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (113)

[18] C. Wang, L. Deng, M. Hong, G.R. Akkaraju, J. Inoue and Z.J. Chen, TAK1 is a ubiquitin-dependent kinase of MKK and IKK, Nature 412 (2001), pp. 346–351. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (717)

[19] M. Kajimura, R. Fukuda, R.M. Bateman, T. Yamamoto and M. Suematsu, Interactions of multiple gas-transducing systems: hallmarks and uncertainties of CO, NO, and H₂S gas biology, Antioxid. Redox Signal. 13 (2010), pp. 157–192. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (7)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-463192.html>

2-7 檢測皮膚釋放氫氣可以分析體內氫氣濃度

已有 1376 次閱讀 2011-8-21 02:23 | 個人分類:[呼吸氫氣](#) | 系統分類:[科研筆記](#)

身體內氣體的釋放主要經過呼吸，但也可以通過皮膚，有的動物皮膚的作用就像是呼吸器官，實際上高等動物的皮膚仍具有氣體交換的作用，只是這種交換的作

用可能不具有生理作用，或者我們不瞭解其生理作用。氫氣是一種可以從大腸吸收的氣體，由於這種氣體的擴散能力非常強，經過皮膚釋放的比例就比較高，因此通過收集皮膚氫氣的釋放數量，作為臨床氫氣生物學效應研究的手段，將是一種比較可靠而且容易實現的方式。這至少比通過呼吸檢測氫氣更容易，而且可以做連續的檢測。缺點可能是需要檢測的敏感度要高，這可以通過多點檢測來進行校正。最近來自日本的 Akito Shimouchi and Kazutoshi Nose 的文章報導了這種方法。這兩位作者在 2 年前曾經做過薑和牛奶可以促進氫氣產生的研究。

Changes In Hydrogen Gas Release From The Skin During Inhalation Of Hydrogen-Rich Air

Akito Shimouchi and Kazutoshi Nose

Biomark Insights. 2009 Feb 9;4:27-32.

Breath hydrogen produced by ingestion of commercial hydrogen water and milk.

Shimouchi A, Nose K, Yamaguchi M, Ishiguro H, Kondo T.

Source

Department of Etiology and Pathogenesis, National Cardiovascular Center Research Institute, Japan.

Abstract

OBJECTIVE:

To compare how and to what extent ingestion of hydrogen water and milk increase breath hydrogen in adults.

METHODS:

Five subjects without specific diseases, ingested distilled or hydrogen water and milk as a reference material that could increase breath hydrogen. Their end-alveolar breath hydrogen was measured.

RESULTS:

Ingestion of hydrogen water rapidly increased breath hydrogen to the maximal level of approximately 40 ppm 10-15 min after ingestion and thereafter rapidly decreased to the baseline level, whereas ingestion of the same amount of distilled water did not change breath hydrogen ($p < 0.001$). Ingestion of hydrogen water increased both hydrogen peaks and the area under the curve (AUC) of breath hydrogen in a dose-dependent manner. Ingestion of milk showed a delayed and sustained increase of breath hydrogen in subjects with milk intolerance for up to 540 min. Ingestion of hydrogen water produced breath hydrogen at AUC levels of 2 to 9 ppm hour, whereas milk increased breath hydrogen to AUC levels of 164 ppm hour for 540 min after drinking.

CONCLUSION:

Hydrogen water caused a rapid increase in breath hydrogen in a dose-dependent manner; however, the rise in breath hydrogen was not sustained compared with milk.

PMID:

19652760

[PubMed]

PMCID: PMC2716677

Free PMC Article

Related citations

2.

Dig Dis Sci. 2009 Aug;54(8):1725-9. Epub 2008 Nov 26.

Effect of dietary turmeric on breath hydrogen.

Shimouchi A, Nose K, Takaoka M, Hayashi H, Kondo T.

Source

Department of Etiology and Pathogenesis, National Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1, Fujishiro-dai, Suita, Osaka, 565-8565, Japan. ashimouc@res.ncvc.go.jp

Abstract

Turmeric is widely used in Indian cuisine. The main constituents of turmeric are curcumin and its analogues, which are well-known antioxidant compounds. In the present study, we hypothesized that turmeric in curry might increase bowel motility and activate hydrogen-producing bacterial flora in the colon, thereby increasing the concentration of breath hydrogen. Eight healthy subjects fasted for 12 h and ingested curry and rice with or without turmeric (turmeric knockout curry). Breath-hydrogen concentrations were analyzed every 15 min for 6 h by gas chromatography with a semiconductor detector. Curry with turmeric significantly increased the area under the curve of breath hydrogen and shortened small-bowel transit time, compared with curry not containing turmeric. These results suggested that dietary turmeric activated bowel motility and carbohydrate colonic fermentation.

PMID:19034660

[PubMed - indexed for MEDLINE]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-477787.html>

2-8 氫氣的基因效應

已有 1558 次閱讀 2011-5-27 13:14 |個人分類:[飲用氫氣水](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵字:style

重要提示：氫氣的基因效應

[Hepatic oxidoreduction-related genes are upregulated by administration of hydrog.pdf](#)

終於等來了關於氫氣的組學研究，來自日本東京大學的 Yuji NAKAI 等人關於氫氣水對肝臟基因表達改變的研究發現，氫氣具有影響基因表達的作用，採用 DNA 晶片研究發現，大鼠飲用氫氣水 4 個月後，肝臟內有 548 個基因表達上調，695 個基因下調。分析發現，與氧化還原相關的蛋白基因，包括著上調，這個酶好像是他汀類藥物的抑制作用部位，這個發現非常奇怪，因為這樣的話，氫氣的作用應該與他汀類藥物的作用相反，因為這種酶活性增加會影響脂肪代謝，促進動脈硬化。但研究表明氫氣具有抗動脈硬化的作用。也許是因為氫氣的直接作用與他汀類藥物一致，長期對羥基甲基戊二醯-CoA (NADPH) 還原酶的壓製作用導致機體產生對抗性反應。那麼這樣可以說氫氣的作用有一種就是他汀類藥物的作用，不過長期使用有可能引起耐受作用。

本研究從一個角度證明瞭氫氣生物學效應，給氫氣生物學效應增加了新的證據。當然不是非常完善，例如沒有用其他方法 PCR 和 Western 等方法對一些重要基因進行驗證，這是本研究的一個明顯缺陷，不過儘管如此，這個小文章仍具有特別重要的意義，畢竟是第一篇採用組學方法開展的氫氣效應的研究，給其他組學方法提供了工作基礎。如果要開展代謝組學、蛋白組學研究，至少這個研究給我們提供了參考。

Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry

Vol. 75 (2011), No. 4 pp.774-776

[\[PDF \(110K\)\]](#) [\[References\]](#)

Hepatic Oxidoreduction-Related Genes Are Upregulated by
Administration of Hydrogen-Saturated Drinking Water

[Yuji NAKAI](#)¹⁾, [Bunpei SATO](#)²⁾, [Shota USHIAMA](#)¹⁾, [Shinji OKADA](#)¹⁾, [Keiko ABE](#)¹⁾³⁾ and [Soichi ARAI](#)³⁾⁴⁾

1) Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The

University of Tokyo 2) MiZ Co., Ltd.3) Food Safety and Reliability Project, Kanagawa Academy of Science and Technology4) Department of Nutritional Science, Faculty of Applied Bioscience, Tokyo University of Agriculture

(Received November 19, 2010) (Accepted December 27, 2010)

The effects of the administration of molecular hydrogen-saturated drinking water (hydrogen water) on hepatic gene expression were investigated in rats. Using DNA microarrays, 548 upregulated and 695 downregulated genes were detected in the liver after 4 weeks of administration of hydrogen water. Gene Ontology analysis revealed that genes for oxidoreduction-related proteins, including hydroxymethylglutaryl CoA reductase, were significantly enriched in the upregulated genes.

Key words: hydrogen-saturated water; DNA microarray; rat;liver; oxidation-reduction

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-448550.html>

2-9 氫氣對基因表達的影響

已有 1291 次閱讀 2011-12-3 13:20 |個人分類:氫氣效應基礎|系統分類:論文交流|關鍵字: class 基因 office 影響

文章中有幾個附件非常重要：

[mmc1.xls](#) [mmc2.xls](#) [mmc3.xls](#) [mmc4.xls](#) [mmc5.xls](#) [mmc6.xls](#) [mmc7.xls](#)

曾經有人發表過飲氫氣水對動物肝臟基因表達的影響，最近又有人發表相關研究，不過這次是針對氫氣是否具有抗衰老，研究的目標群組織是海馬。氫氣來源是珊瑚氫化鈣，不知道這個是否與最近國內盛傳的負氫離子有沒有關係。如果有關係，所謂的負氫離子，本質上不過是氫氣的作用，不是什麼負氫離子。至少本研究作者是用氫氣來解釋其效應。另外比較高興的是，本研究把我們的兩篇論文作為參考文獻。

研究通過一種早衰動物 SAM/P-8，對照動物為 SAM/R-1。給動物飼養 coral calcium hydride 供氫食品，8 周齡動物餵養 coral calcium hydride 和對照食品連續 8 周，然後取動物海馬組織提取 mRNA，然後進行基因表達晶片分析，結果發現細胞死亡、

炎症反應、氧化應激等基因受到較大影響。研究說明氫氣對基因表達確實有比較明顯的影響。這與過去氫氣生物學效應主要影響細胞死亡、炎症反應和氧化應激是符合的。

這些作者 2010 年就曾經發表過該物質的研究論文，我也曾經介紹過《通過產氫發揮作用的新型藥物》：

<http://blog.sciencenet.cn/home.php?mod=space&uid=41174&do=blog&id=347691>

不過這個研究儘管發現了許多受到影響的基因，但沒有採用更嚴格的技術如 PCR 和蛋白分析技術進行進一步確認。這給氫氣研究領域提供了一個值得挖掘的資料資料。具有非常重要的貢獻。

Nutrition Research

Volume 31, Issue 11, November 2011, Pages 863-872

hydrogen science.pdf

Hippocampal gene network analysis suggests that coral calcium hydride may reduce accelerated senescence in mice

Yuto Ueda^{a, , ,}, Toshio Kojima^{b, c,}, Taneaki Oikawa^{d,}

^aDepartment of Clinical Neuroscience, Section of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki 889-1692, Japan

Received 26 March 2011; revised 22 August 2011; Accepted 19 September 2011.
Available online 24 November 2011.

Abstract

Recent studies strongly support the hypothesis that an antioxidant diet inhibits the pathologic aging process as shown in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAM/P-8). In our previous study in coral calcium hydride (CCH), we reported that a diet rich in antioxidants inhibited the pathologic aging process, increased the endogenous antioxidant ability, and contributed to prolonging the lifespan of SAM/P-8. To test the hypothesis that antioxidant CCH supplementation to SAM/P-8 mice would change the gene expression and to understand how CCH reverses the acceleration of aging in SAM/P-8 mice, we used a DNA array to compare the expression levels in the hippocampus of the brains from 16-week-old SAM/P-8 mice that were either treated or not treated with CCH. The most significant up-regulated changes in the gene network of SAM/P-8 mice were free radical scavenging and molecular transport, whereas genes associated with cell death, cancer, and cell cycle were down-regulated. Our findings regarding the changes in these messenger RNA might be associated with the inhibition of the acceleration of aging, as observed in SAM/P-8 mice fed a CCH diet.

Loader.rt("abs_end");

Loader.feature('lp_embed').qCode("loadEmbedContent(EMBED_APC, 'embedAPCModule');")

Abbreviations: SAM/P-8, Senescence-accelerated mouse prone

8; CCH, coral calcium hydride; SAM/R-1, Senescence-accelerated mouse resistant/1; PS, phosphatidylserine; AA, arachidonic acid; cDNA, complementary DNA; IPA, Ingenuity Pathway Analysis

Keywords: Senescence-accelerated mouse prone 8 (SAM/P-8); Hydride; antioxidant; Gene; IPA analysis; Hippocampus

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-514469.html>

2-10 氧氣有毒可殺人

已有 2510 次閱讀 2011-1-2 10:07 |個人分類:科研思路分享|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣

昨天寫了《[關於氧化損傷的看法](#)》，水迎波老師留言中希望能在氧氣毒性方面進行一些交流，作為本人專業中最重要的研究課題，我希望談談自己對這個現象的看法。氧氣的重要性大家都熟悉，但對氧氣對機體有強烈毒性的另一面，不一定都熟悉。任何事情都有兩面性，氧氣也不例外。

OXYGEN 氧源自 oxys 和 gen，意為“酸的形成”，1774 年被普利斯特裡首先發現，是地球上分佈最普遍的元素之一。地球空氣中 21% 是氧，構成人體的約有三分之二是氧，氧由植物光合作用吸收二氧化碳產生氧氣，為動物呼吸吸收，代謝利用氧氣釋放二氧化碳，形成迴圈。

1774 年 8 月，英國科學家普利斯特裡發現氧氣後，曾經這樣考慮過，呼吸這樣的氣體可能成為一種奢侈品，他考慮到蠟燭在氧氣環境中燃燒速度加快，提出呼吸這樣的氣體可能會因為生命物質被快速消耗而加快衰老。

100 多年後的 1887 年，法國著名的氣體生理學家 Paul Bert 發現動物如果呼吸高壓氧氣可以發生中毒，這種中毒是以迅速的神經系統功能異常（驚厥）為特點，因此稱為急性氧中毒(Bert 效應)。病理學家 James Lorrain Smith 1897 年發現，即使呼吸常壓高濃度氧氣，也可以造成類似於支氣管肺炎的肺損傷，由於這種損傷發生時間比較長，又稱為慢性氧中毒（Lorrain Smith 效應）。關於氧氣的毒性問題困擾了人們很多年，大概在 1950 年前後，有人受到放射損傷與身體內自由基增加有關研究的啟示，提出氧氣的毒性與體內自由基增加有關，這就是氧氣毒性的自由基增加學說，也是目前仍被公認最廣泛認可的觀點。

以下是我個人對氧氣有毒的有關思考。

一是為什麼肺對氧氣最敏感？是肺組織本身對氧氣的毒性敏感嗎，這個應該不是的，肺對氧氣最敏感的根本原因是肺組織永遠是氧氣分壓最高的組織，從這個

意義上講，可能肺組織對氧氣的毒性最不敏感才符合規律。

二是為什麼氧氣對其他器官的損傷多出現在2個絕對壓以上？這個原因是因為氧氣進入身體最重要的方式是通過與血紅蛋白結合，而通過溶解在血漿中運輸的只有5%以下，而且身體利用氧氣的能力非常強，到達組織內可以使氧氣的分壓迅速下降。只有當呼吸高壓氧氣溶解氧氣達到或接近結合氧氣的程度，才不會因為組織細胞的利用快速降低血液中氧分壓，這個時候靜脈血管中的血液氧氣達到100飽和，由於溶解氧與呼吸氧分壓有關，當呼吸2個大氣壓氧氣時，等於空氣氧分壓的20倍，這個時候溶解氧就可足夠滿足組織細胞對氧氣的需要，氧氣在體內的剩餘分壓會發生迅速升高。特別是當組織內各種具有結合氧氣的血紅素蛋白都被飽和時，就非常容易發生氧中毒。

三是氧氣增加到底為什麼可以對組織造成傷害？或者說氧氣增加為什麼會增加自由基的產生，如果從大的方面理解，因為活性氧的產生是氧氣的1%，只要呼吸氧氣增加，活性氧自然成比例增加。如果仔細推敲，可以這樣理解，99%的氧氣主要在線粒體利用，是在氧化磷酸化最後細胞色素還原酶把四個電子同時傳給氧氣分子，產生2個水分子。當細胞內氧氣增加的時候，氧分壓的增加可增加氧化磷酸化電子傳遞鏈上電子洩露的幾率。電子洩露本質是一些電子傳遞體與氧氣分子發生反應，只要氧氣分壓增加，這種反應的幾率必然增加。這種情況與缺氧後再複氧不一樣，缺氧的時候由於電子傳遞過程電子相對多餘，電子傳遞體與氧氣反應的可能也增加，特別是在複氧開始階段，這種可能性會更大。

四是如何正確評價氧氣的有毒和有用？氧氣本身就是有毒的自由基，細胞利用其特殊的氧化性質實現氧化還原的能量代謝反應，也必然面對這個氣體對機體帶來的可能傷害，這是生命中的一個悖論，我個人認為，就象燒傷一樣，氧氣的中毒只能通過避免造成中毒的環境（控制暴露壓力和時間範圍）來預防發生，採用藥物試圖避免其發生只能是徒勞，當然用藥物延緩發生也是有一定價值。

BTW,突然想到10年前第一次給學生上課講《氧中毒》這節課，準備了很久，效果仍不理想，課間有學生問：能不能用屏氣的方法來避免氧氣的毒性。我當時想，屏氣肯定能減少氧氣的攝取，回答說是的，並誇獎了學生，後來隨著對這個疾病的認識，才意識到，屏氣因為可導致體內二氧化碳瀦留，而二氧化碳增加回強烈擴展腦血管，不僅不會降低氧氣毒性，還會促進中樞氧中毒的發生，因此在吸高分壓氧或潛水的時候嚴格禁止屏氣。後來一直沒有找到這個學生，成為教學歷史上的一次遺憾。不過後來我將這個作為反面教材用於課堂，也增加了授課效果，也算是一種安慰。

氧中毒的臨床表現（來自陶恒沂 孫學軍主編教材《潛水醫學》）

呼吸氧氣分壓60~100kPa已時，其毒性突出地表現在視覺器官；100~200kPaO₂時，主要表現在呼吸系統；300kPaO₂以上時，主要出現中樞神經系統症狀體征。以上3種情況分別稱為：眼型、肺型、腦型氧中毒。這主要是從臨床角

度根據不同氧壓和主要表現人為地加以劃分的，並不是說某型氧中毒只有某器官的病理變化而無其他異常，事實上在較高氧壓和較長暴露時程後，幾乎全身各類組織都可遭受相應的損害。之所以特別提出某某型，只是強調該器官的病變和症狀比較突出而已。

擴展閱讀來自網路資料：氧的發現簡史

氧氣的發現經歷過一段曲折的歷史。18世紀初，德國化學家施塔爾(Stahl G E, 1660—1734)等人提出“燃素理論”，認為一切可以燃燒的物質由灰和“燃素”組成，物質燃燒後剩下的是灰，而燃素本身變成了光和熱，散逸到空間去了。這樣一來，燃燒後物質的品質應當減輕，但人們發現，煉鐵時燃燒過的鐵塊的品質不是減輕，而是增加了，錫、汞等燃燒後，也都比原先重。為什麼燃素跑掉後，物質反而會增加呢？隨著歐洲工業革命的發展，金屬的冶煉和煅燒在生產實踐中給化學提出了許多新問題，衝擊著燃素理論。

1771—1772年間，瑞典化學家舍勒(Scheele K W, 1742—1786)在加熱紅色的氧化汞、黑色的氧化錳、硝石等時制得了氧氣，把燃著的蠟燭放在這個氣體中，火燒得更加明亮，他把這個氣體稱為“火空氣”。他還將磷、硫化鉀等放置在密閉的玻璃罩內的水面上燃燒，經過一段時間後，鐘罩內的水面上升了 1/5 高度，接著，舍勒把一支點燃的蠟燭放進剩餘的“用過了的”空氣裡去，不一會兒，蠟燭熄滅了。他把不能支持蠟燭燃燒的空氣稱為“無效的空氣”。他認為空氣是由這兩種彼此不同的成分組成的。

1774年8月，英國科學家普利斯特裡(Priestley J, 1773—1804)在用一個直徑達一英尺的聚光透鏡加熱密閉在玻璃罩內的氧化汞時得到了氧氣，他發現物質在這種氣體裡燃燒比在空氣中更強烈，他稱這種氣體為“脫去燃素的空氣”。

舍勒和普利斯特裡雖然先後獨立地發現了氧氣，但由於他們墨守陳舊的燃素學說，使他們不知道自己找到了什麼。

詳細資料請下載後閱讀[氧氣相關資料](#)

氧氣毒性強弱決定於劑量，高劑量可致命，低劑量會缺乏，合適劑量才是存活的必需。這與任何有毒物質是一樣的，這個例子也告訴我們，許多有毒的物質，當劑量適當的時候可能是藥物，甚至是必需物，唯一重要的是劑量，是劑量決定後果。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-400162.html>

2-11 氫氣的毒理學資料

已有 1173 次閱讀 2012-9-6 12:59 |個人分類:氫氣效應基礎|系統分類:科普集錦|關鍵字:氫氣 的 毒理學 生物學 資料

氫氣生物學效應研究比較關心的一個問題是氫氣是否存在毒性，根據目前的研究資料，沒有發現任何氫氣的毒性作用。當然，這並等於說氫氣是絕對沒有毒性的物質。這裡將氫氣的毒性研究資料進行匯總，以方便查閱。關於氫氣對人體的毒性主要來自潛水醫學的研究

一、高濃度氫氣無特異性毒性效應。

根據危險物質研究資料資料庫，可以檢索到來自《默克索引》的資料顯示。氫氣對人體的危害性主要是在呼吸高濃度氫氣可以引起窒息，其原因是由於氧氣濃度的相對減少，氫氣本身並不具備這一作用。這種情況類似氮氣的作用。

二、接觸液氫可導致凍傷或嚴重皮膚燒傷

主要是因為液體氫的極端低溫作用和燃燒導致的燒傷效應。任何超低溫液化氣體都可能導致這類傷害。例如液態氮、甲烷等。

三、中樞麻醉作用。

高分壓氫氣具有一定麻醉作用，但許多惰性氣體都具備這樣的作用，同樣壓力條件下，氫氣的麻醉作用只相當於氮氣的 0.26 倍。潛水呼吸氫氣的原因之一正是利用氫氣的麻醉比較小這一特點。

四、對眼睛的作用

曾經有報導，在兔子的前房內注射氫氣氣泡，三天后消失，對眼睛無明顯傷害作用。

參考文獻

來源

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+1333-74-0>

Human Toxicity Excerpts:

NO SPECIFIC TOXIC ACTION. IN HIGH CONCN CAN ACT AS A SIMPLE ASPHYXIAN.

[The Merck Index. 10th ed. Rahway, New Jersey: Merck Co., Inc., 1983. 695]**PEER REVIEWED**

Contact with liquid will cause frostbite or severe burns of the skin. Simple asphyxiant. [Fire Protection Guide to Hazardous Materials. 12 ed. Quincy, MA: National Fire

Protection Association, 1997.,p. 49-76]**QC REVIEWED**

The relation between the /CNS depressant/ effect of nitrogen and that of hydrogen is 1:0.26.

[International Labour Office. Encyclopedia of Occupational Health and Safety. Vols. I&II. Geneva, Switzerland: International Labour Office, 1983. 1087]**PEER REVIEWED**

HYDROGEN HAS NO KNOWN TOXIC EFFECT ON THE EYE.

[Grant, W. M. Toxicology of the Eye. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1974. 559]**PEER REVIEWED**

Animal Toxicity Studies:

Non-Human Toxicity Excerpts:

A LARGE BUBBLE OF THE GAS INJECTED INTO ANTERIOR CHAMBER OF RABBIT EYES WAS ABSORBED WITHIN THREE DAYS & CAUSED NO INJURY.

[Grant, W. M. Toxicology of the Eye. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1974. 559]**PEER REVIEWED**

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-609768.html>

2-12 電解水確實能治病

已有 2536 次閱讀 2010-4-28 17:38 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣

電解水確實能治病？與酸鹼性無關，與活性氫也沒有關係

實際上，關於電解水能治病的研究已經有很多年了，今年 315 有許多關於電解水的電視批判資料，現在說電解水能治病好象是都偽科學一樣。實際上，從現象到道理，電解水能治病都有許多證據。電解水能治療疾病的真正原因是電解後可以產生氫氣，如果氫氣釋放掉，可能就沒有作用了。

目前關於電解水治療疾病的研究基本已經放棄了過去認為酸鹼平衡的觀點，因為把水調整為中性甚至酸性，治療疾病的效果仍然存在。只不過在開始研究階段，人們對這個現象不理解，有學者提出這樣的假說。所以後來許多生產這類產品的產家就利用“酸性體質”這個概念大肆炒作，很多產品因此大賺了許多錢，結果也給留下小辮子。關於酸性的另一種來源是日本在這方面有比較多的研究，在日語中“氧氣”是“成酸氣體”是從英語直接翻譯過來的，而氧化的日語就是“酸化”，許多人對這個不瞭解，結果經常把抗氧化翻譯成抗酸化。這更加導致了混亂。

對抗氧化作用的解釋也值得推敲，目前電解水研究的領域的學者大部分仍延續過去的解釋：是活性氫原子，氫原子現在已經證明是輻射損傷的重要介質，氫原子是還原性特別特別強的物質可以與氧氣直接反應產生超氧陰離子，就是說不能產生還原性作用。

另外，也有關於小分子水的解釋，我對這個仍不理解，到底是否是有一定意義，我基本不太支持這個說法。

我個人的觀點是，電解水是能治療疾病的，這不是從簡單幾個病人觀察的，是已經有許多系統的臨床研究結果。電解水治療疾病的根本原因是水中含有氫氣，氫氣是電解水治療疾病的原因。當然最終仍大家接受仍需要很長的路要走。

這裡是剛剛發表的關於電解水治療疾病的研究，來自臺灣和日本合作的一個工作，他們發現飲用一年電解水能有效治療腎病患者長期透析引起 T 淋巴細胞凋亡，是地道的人體實驗，這是該小組的一個系列研究，過去他們曾經發表許多相關動物和人體實驗研究結果。可以設想，這樣的研究十分有應用前景，如果只喝一些水就能有效減輕長期透析引起 T 淋巴細胞凋亡，可能對這類患者的生活品質有很大影響，對有效減少透析費用也有想像的空間。

Electrolysed-reduced water dialysate improves T-cell damage in end-stage renal disease patients with chronic haemodialysis

Kuo-Chin Huang^{1,*}, Shih-Ping Hsu^{2,3,*}, Chih-Ching Yang^{4,5,*}, Pu Ou-Yang², Kun-Tai Lee⁶, Shinkatsu Morisawa⁷, Kazumichi Otsubo⁷ and Chiang-Ting Chien²

¹ Department of Family Medicine, National Taiwan University College of Medicine and National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan ² Department of Medical Research, National Taiwan University College of Medicine and National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan ³ Department of Internal Medicine, Far Eastern Memorial Hospital, Taipei, Taiwan ⁴ Department of Health, Internal Medicine, Far Eastern Memorial Hospital, Taipei, Taiwan ⁵ Department of Internal Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan ⁶ Wan-Hua Regional Hospital, Taipei, Taiwan ⁷ Nihon-Trim Co., Ltd, Osaka, Japan

Correspondence and offprint requests to: Chiang-Ting Chien;

E-mail: ctchien@ntuh.gov.tw

Abstract

Background. T-cell damage by increased oxidative stress in end-stage renal disease (ESRD) patients undergoing chronic haemodialysis (HD) led to the increased T-cell apoptosis and the alteration of surface markers and Th1/Th2 ratio in CD4⁺ T lymphocytes. Antioxidant electrolysed-reduced water (ERW) was used as the dialysate in ESRD patients undergoing chronic HD to test for improved oxidative stress-related T-cell apoptosis, alterations of surface markers and intracellular cytokine profile.

Methods. We evaluated apoptosis formation by annexin V, CD25-related surface markers, and cytokine ratio of Th1/Th2 in CD4⁺ T lymphocytes and Tc1/Tc2 in CD8⁺ T lymphocytes of 42 ESRD patients haemodialysed with ERW for 1 year.

Results. In comparison to 12 healthy individuals, the ESRD patients had more T-cell apoptosis and less CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ T cells and CD25/CD69/CD94/CD3⁺ phenotypes at baseline. Lower intracellular IL-2 and IFN- levels in the Th1/CD4⁺ and Tc1/CD8⁺ cells and higher intracellular IL-4, IL-6 and IL-10 levels in the Th2/CD4⁺ and Tc2/CD8⁺ cells were also noted in the ESRD patients. After a 1-year ERW treatment, the patients had a decrease in T-cell apoptosis and increases in CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ cell numbers and CD25/CD69/CD94/CD3⁺ phenotypes in the T cells. The intracellular IL-2 and IFN- levels in the Th1/Tc1 cells significantly ($P < 0.05$) increased and the intracellular IL-4, IL-6 and IL-10 levels in the Th2/Tc2 cells decreased. Furthermore, the Th1/Th2 and Tc1/Tc2 cytokine ratios were improved toward a normal status.

Conclusion. One-year ERW treatment effectively ameliorated T-cell apoptosis, altered CD25-related surface markers and intracellular cytokine profile in the HD patients.

Keywords: apoptosis; electrolysed reduced water; end-stage renal disease; oxidative stress; T-lymphocyte

* These authors contributed equally to this work.

關於電解水的 Medline 論文檢索, 注意有一些是具有消毒作用的電解水研究。

全文

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-317174.html>

2-13 氫氣是電解水治療疾病的真正原因

已有 4550 次閱讀 2009-8-6 12:53 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣, 氫分子醫學

現在關於電解水的廣告有很多，大部分都聲稱是弱鹼水可糾正酸鹼平衡，這是站不住腳的荒唐理論。希望商業廣告不要為了經濟效益而愚弄百姓，多講一些科學證據，在掙錢的同時普及科學知識，不要繼續把百姓看成弱智。

市場上的電解水有兩類，一是用直流電電解，另一種是用金屬鎂與水反應，兩種方法都能產生弱鹼性水，都同時可產生氫氣，區別是後者可釋放 Mg^{2+} ，使用更方便，例如日本的水素水棒就是這類產品，要注意這兩類水都是因為氫氣能溶解在水中，才是發揮治療作用的關鍵。治療作用與酸鹼平衡沒有絲毫關係，因為只

要把水用酸中和，效果應該是同樣，沒有這樣的對照實驗，不能隨便下結論。儘管在日本和東南亞已經有很多人使用了這種保健水，但關於這個水的研究目前仍不是非常充分，特別是長期使用是不是可對人體產生不利影響，儘管從理論上分析，產生副作用的可能性比較小，但不能說沒有，因為目前尚沒有任何實驗證據。這方面絕對是需要我們警惕的。

這是 2004 年關於這類水的研究，儘管本人認為有些觀點不正確，但仍是一個比較嚴禁的論文。希望對想瞭解電解水的人有所幫助。

Studies on the Properties and Real Existence of Aqueous Solution Systems that are Assumed to Have Antioxidant Activities by the Action of Hydrogen

Atsushi Hiraoka,*^a, Masumi Takemoto,^a Takahiro Suzuki,^a Atsuko Shinohara,^b Momoko Chiba,^b Mika Shirao,^c and Yoshihiro Yoshimura^d
(Received March 2, 2004; Accepted June 9, 2004)

We evaluated the properties and real existence of an electrolyzed-reduced water, which we prepared, and three commercially purchased water goods, that are advertised to have antioxidant activities by the action of “active hydrogen,” on the basis of the results of examinations for inhibitory effects on the oxidative reactions of biomolecules, quantitative analyses of the minerals, and the ESR spectral data in measurement of the scavenging ability for reactive oxygen species. The results suggested that all of the examined aqueous solution systems undoubtedly have antioxidant activities in vitro and that such effects are derived from ordinary molecular hydrogen (hydrogen gas) and/or (a) reductive vanadium ion(s). “Active hydrogen” seems to be absent as an effective component of the antioxidant activities of these aqueous solution systems.

全文可下載：1212

另一篇 08 年的文章更明確地證明，中性電解水可以抑制腫瘤生長。

: [Oncol Res. 2008;17\(6\):247-55. Links](#)

Neutral pH hydrogen-enriched electrolyzed water achieves tumor-preferential clonal growth inhibition over normal cells and tumor invasion inhibition concurrently with intracellular oxidant repression.

Saitoh Y, Okayasu H, Xiao L, Harata Y, Miwa N.

Cell-Death Control BioTechnology Laboratory, Faculty of Life and Environmental Sciences, Prefectural University of Hiroshima, Hiroshima 727-0023, Japan.

The properties and effects of neutral pH hydrogen-enriched electrolyzed water (NHE water) on tumor cells were examined. NHE water diminished hydroxyl

radicals as demonstrated by ESR in a cell-free system. Human tongue carcinoma cells HSC-4 were inhibited for either colony formation efficiencies or colony sizes by NHE water without significant inhibition to normal human tongue epithelial-like cells DOK. Furthermore, NHE water caused growth inhibition, cell degeneration, and inhibition of invasion through the reconstituted basement membrane to human fibrosarcoma cells HT-1080. Intracellular oxidants such as hydroperoxides and hydrogen peroxides were scavenged in HSC-4 or HT-1080 cells by NHE water. In the human oral cavity, a dissolved hydrogen concentrations (DH) of NHE water was drastically declined from 1.1 to 0.5 ppm, but settled to 0.3-0.4 ppm until 180 s, upon static holding without gargling. Thus, NHE water was shown to achieve tumor-preferential growth inhibition and tumor invasion together with scavenging of intracellular oxidants, and is expected as a preventive material against tumor progression and invasion

文中提供了製備中性電解水的裝置圖，可以供電解水機的廠家參考使用。

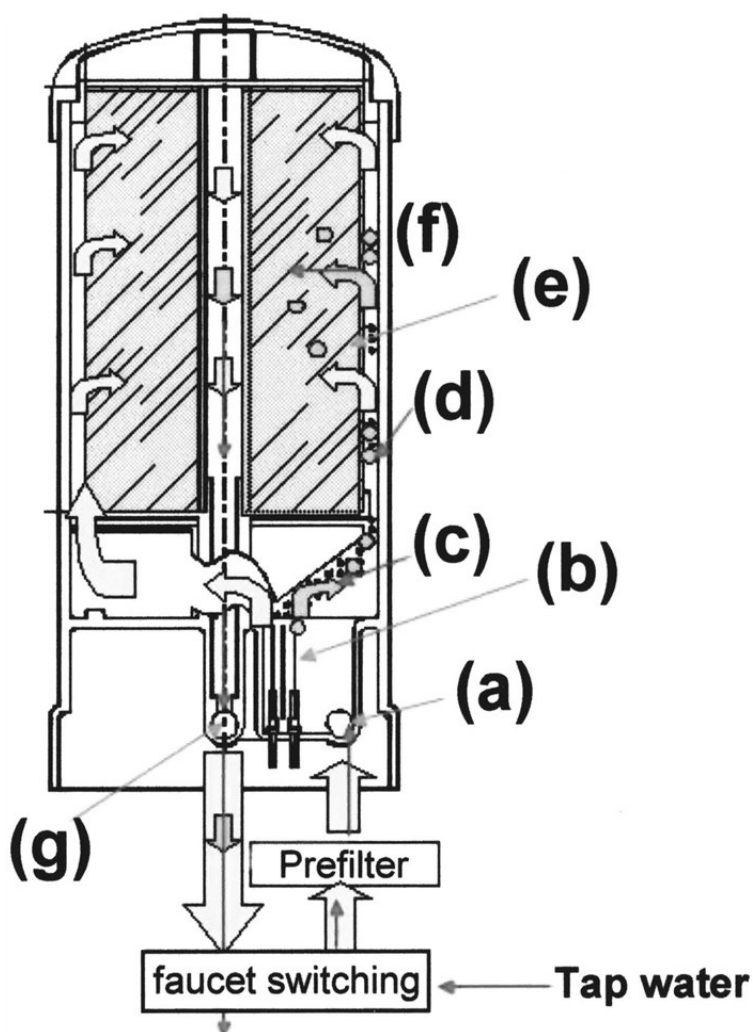


Figure 1. A structure of an NHE water production device. (a) Tap water inlet; (b) electrolysis tank equipped with three

platinum-plating titanium electrodes; (c) electrolysis gas; (d) electrolytically produced hydrogen gas is collected; (e) high pressure compressed activated carbon block, (f) the hydrogen gas that is dissolved in water is once stored up in a high-pressure compressed activated carbon block; (g) NHE water is taken out.

全文中性電解水

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-247790.html>

2-14 氫氣通過調節氧化還原酶發揮作用

已有 3060 次閱讀 2010-6-25 22:28 |個人分類:氫氣效應基礎|系統分類:觀點評述|關鍵字:氫氣

氧化還原酶是能催化兩分子間發生氧化還原作用的酶的總稱。其中氧化酶 (oxidase; oxydase) 能催化物質被氧氣所氧化的作用，脫氫酶 (dehydrogenase) 能催化從物質分子脫去氫的作用。主要存在於細胞中。氧化還原酶催化底物的氧化或還原，反應時需要電子供體或受體。以氧為受體的稱為氧化酶。尚有伴隨著氧化而脫羧的酶，或產生的羧酸和磷酸結合成混合酸無水化合物的酶。它們都包括在氧化還原酶中。還有分別分類為以過氧化氫作為受體的過氧化物酶、過氧化氫酶 (酶編號第 2 位 11)，以氫作為供體的氫化酶 (第 2 位：12)、加氧酶 (第 2 位 13, 14)。

氫化酶是自然界厭氧微生物體內存在的一種金屬酶，它能夠催化氫氣的氧化或者質子的還原這一可逆化學反應 (圖 1)。根據氫化酶活性中心所含金屬的不同，可以分為鎳鐵氫化酶，鐵鐵 (唯鐵 Iron-only) 氫化酶等。

氫氣是氫化酶的產物，那麼就非常有可能具有催化這種酶活性的作用。最近的文獻就是證明了這種效應 (見後)，氫氣生物學效應的一種可能，抑制高等生物氫化酶活性。在低等生物氫化酶的作用是合成氫氣，但在高等生物仍有氫化酶的同類，而且有很多種類，這些酶的作用不在是產生氫氣 (也許仍能產生)，而是具有催化氧化還原反應的作用，例如細胞色素 C 氧化酶酶，這個酶在氧化磷酸化的末端，是高等生物利用氧氣的最重要過程的最關鍵位置。我一直感覺這個酶應該會受到氫氣的影響，即使屬於氫化酶，也應該具有類似的特點，另外在氧化磷酸化過程的其他酶，也有可能受到氫氣的影響，他們是傳遞氫原子的，氫氣也有可能影響他們的活性，如果真是這樣，氫氣的意義就大了，實在是太大了。

Potential Hydrogen Bottleneck in Nickel-Iron Hydrogenase.

Keith JM, Hall MB.

Department of Chemistry, Texas A&M University, College Station, Texas 77843.

Abstract

The role of two-state reactivity at the enzyme active site with respect to binding of molecular H(2) for the high- and low-spin of [NiFe] hydrogenase (Ni-SI forms) is examined by density functional theory. In addition to examination of a single H(2) molecule binding at either the Ni or Fe of the active site, the possibility that H(2) binds simultaneously at each metal center in the active site of this enzyme is examined. The concurrent binding of two molecules of H(2) suggests a potential hydrogen bottleneck in which high concentrations might lead to a decrease in the rate of hydrogen oxidation.

Inorg Chem. 2010 Jun 17. [Epub ahead of print]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-338829.html>

2-15 氫為什麼那麼牛

已有 1804 次閱讀 2011-3-7 15:19 |個人分類:氫氣效應基礎|系統分類:科研筆記|關鍵字:office style

最近與一些商業領域的朋友交流過程中，大家希望我能對氫氣的有關文章進行整理一下，以彙編成冊，我回頭看了一下，覺得寫的比較凌亂，就先把這些文章匯總了一下，以方面將來重新整理成冊。覺得這個目錄对大家可能有一些參考價值，就貼出了。主要是希望幫助有興趣的老師能方便查閱。這就是昨天的《氫氣生物學文章大全》的來由，實際是把最近3年在科學網上所有關於氫氣的文章進行了匯總。剛才看到一個匿名網友提出這樣的問題：怎麼看起來都好象是遇到了當年的“氣功”“特異功能”包醫百病呢？老實說，有部分專業同行可能是明知有問題而又不想傷害博主的熱情而只能沉默吧。博主回復：首先我認為世界上肯定不存在包治百病的神藥。至於是否有“有部分專業同行可能是明知有問題而又不想傷害博主的熱情而只能沉默吧”，我估計可能有這方面的考慮吧，常言說的話，旁觀著清，因此我很希望大家能直言相告，就象這個網友一樣。

為什麼會產生氫氣是萬能藥這樣的感覺？我覺得可能原因是沒有從細節上考慮，因為從目前的許多研究題目和疾病類型上看，容易讓大家產生氫氣是包治百病的藥物這樣的嫌疑。如果對氫氣的效應的細節有一定深入瞭解，就可以很容易發現，實際情況並不是那麼樂觀。氫氣只不過只有幾種有限病理生理過程有一定效果：具有抗炎症、抗氧化，以及相關的抗調亡。具有這樣效應的手段有許多，不只是氫氣才有。從目前確認的氫氣具有“抗炎症、抗氧化，以及相關的抗調亡”

角度考慮，氫氣的生物學效應是非常有限的。炎症、氧化損傷和調亡確實在大部分疾病中具有重要地位，因此氫氣效應的廣泛性也不奇怪。由於氫氣獨特的優點，可能成為將來非常值得期待的綠色藥物。

炎症、氧化損傷和調亡只是在多種疾病進展過程具有比較重要地位，因此氫氣也只能在許多疾病進展過程中發揮作用，就是說對同一種疾病也不會在所有階段都能產生治療效果。例如氫氣對中風的治療效果，目前證明在急性期使用有效，但沒有證據發現對慢性恢復期也有效果。而且我認為，基本上不可能有效，因為恢復階段主要是功能重新建立，炎症、氧化損傷和調亡等損傷過程已經不是主要矛盾，氫氣就無能為力了。對一種疾病都不是萬能藥，更別說對各種疾病了。

為什麼會出現現在對各類疾病治療效果的研究？主要是因為氫氣的效應剛剛開始，大家都是在探索階段。許多新的生物學效應早期都是這樣，例如一氧化氮、一氧化碳，如果你看過去的研究性文章，也會發現同樣的熱鬧景象。因此這也是醫學生物學研究的普遍現象。這些物質和藥物最終有沒有效果，需要嚴格的藥物學研究，過程相當複雜。一氧化氮儘管作用十分廣泛，但臨床上一些通過一氧化氮產生作用的藥物使用範圍都是非常局限的。例如硝酸甘油用在心臟血管痙攣，偉哥用在男性功能障礙和肺動脈高壓。氫氣目前雖然有幾個臨床效果的觀察，例如發現對糖尿病和肝癌放療引起的氧化損傷有效果，但這些都是屬於初步觀察，都不足以證明其確定的臨床治療效果。因此，至於氫氣是否真正有沒有臨床治療效果，能不能成為臨床藥物，必須最終決定於臨床人體實驗的證據。我相信開始階段不可能作為一個廣泛適用的藥物。儘管很久以後，也許就象糖皮質激素那樣，應用於各種疾病的輔助治療，造福人類。

雖然沒有萬能藥物，但臨床實際也有一些具有萬能特點的藥物。例如例如阿司匹林和糖皮質激素。只不過在藥物手冊和臨床使用時並不強調這一點。糖皮質激素幾乎對所有疾病有效果，但因為副作用比較大，針對性不強，不可能在所有疾病中使用。

友情大放送：氫氣的神奇效應圖片



Himalayan Age: 9 Gender: female
Part: face
Use: twice a day (180ml x 2)

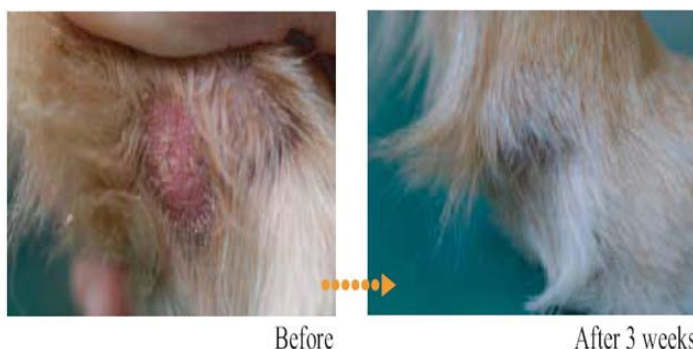
From around one year after birth, dermatitis around the eyes developed repeatedly. Although drug therapy transiently ameliorated the symptoms, the lesion gradually expanded. Hair growth was observed with the use of hydrogen-containing water and steroid.



《Case 1》

Golden retriever Age: 11 Gender: male
Part: front leg
Use: twice a day (180ml x 2)

Two years previously, hypertrophic dermatitis developed on the inner aspect of the left anterior limb. Since then, this condition had recurred repeatedly. Nearly complete healing was achieved after three weeks of use of hydrogen-containing water alone.



《Case 3》 Volunteer C Age: 29 Gender: Female



每天喝氫水330毫升，直接用氫水反复喷撒皮肤

Patient with atopic dermatitis received both of the following 2 types of treatments for 2 weeks. Then, appearances of eczema and dermatitis before and after treatment were compared.

1. Drink hydrogen-containing water (330ml three times a day)
2. Direct apply hydrogen-containing water (330ml a day)

《Case 1》 Volunteer A Age: 34 Gender: Male



圖片品質不是非常好，這裡是原文，可以下載後仔細看細節和文字描述。

[氫對動物疾病的治療作用觀察 1.pdf](#) [氫水對人體無毒副作用 1.pdf](#)

[氫治療皮膚病 1.pdf](#) [氫治療糖尿病和丙肝 1.pdf](#)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-419720.html>

2-16 氫氣是一種新的治療手段

已有 1219 次閱讀 2012-2-16 02:53 |個人分類:[氫氣效應基礎](#)|系統分類:[論文交流](#)

[A Review of Hydrogen as a New Medical Therapy.pdf](#)

來自西安交通大學附屬第一醫院肝膽外科的綜述論文最近被 Hepatogastroenterology 接受並線上發表。

文章對氫氣醫學的研究進行了比較詳細的分析，並提出一些新的思路和看法，例如把氫氣作為第四種氣體信號分子等，提出一些信號通路是氫氣作用的重要途徑。詳細內容可以看全文：

<https://www.hepato-gastroenterology.org/?p=3733>

<https://www.hepato-gastroenterology.org/wp-content/uploads/2012/02/11883.pdf>

摘要：最近幾年一些基礎和臨床研究表明氫氣是一種重要的生理調節因數，在細胞和器官水準上，具有抗氧化、抗炎症、抗凋亡等作用。許多可以使用氫氣的途徑，例如經過呼吸、注射飽和氫氣水，飲用氫氣水等。本綜述針對最近氫氣的一些保護效應和可能的機制，例如作為信號作用的抗氧化能力，抗腫瘤能力等。內源性氫氣的效應。並提出一些該領域需要關注的問題和看法。

Hepatogastroenterology. 2012 Feb 10;59(116). doi: 10.5754/hge11883. [Epub ahead of print]

A Review of Hydrogen as a New Medical Therapy.

Zhang JY, Liu C, Zhou L, Qu K, Wang R, Tai MH, Lei JC, Wu QF, Wang ZX.

Abstract

In the past few years many initial and subsequent clinical studies have demonstrated that hydrogen can act as an important physiological regulatory factor to cells and organs on the antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic and other protective effects. So far several delivery methods applied in these studies have proved to be available and convenient, including inhalation, drinking hydrogen-dissolved water and injection with hydrogen-saturated saline. This study reviews recent studies on the protectiveness of

hydrogen and discusses the possible mechanisms including antioxidant ability as a gaseous signaling molecule, anti-cancer capability and others. It also tries to reveal whether endogenous hydrogen has an important role in the protective system. Nevertheless, there are still many remaining questions in the domain of hydrogen medicine and much work needs to be carried out in the future.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-537865.html>

2-17 氫氣對缺血再灌注損傷的治療價值 (2 篇評述)

已有 1027 次閱讀 2012-3-11 08:36 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:class 氫氣 black color style

[評論性文章對華西麻醉.pdf](#)

[The challenge behind brain death organ transplantation in liver ischemia and rep.pdf](#)

針對本期刊的論文撰寫評述是審稿人和編輯經常需要做的工作，這樣的文章對提高本雜誌論文的關注度非常有好處。當然對受到評述的論文也是一種重要的宣傳，這不僅是對該論文的一次性引用，而且因為受到更多關注而增加引用。特別重要的是，這類評述是一種非常具有針對性的學術交流和討論，評述作者不僅會描述論文的主要發現，並給出評論，而且會根據自己的理解提出一些看法甚至設想。寫評述性文章一般都針對一些足夠有新意的研究論文和思想，並不是所有的論文都能享受到此待遇。因此在某種意義上上，論文被評述也是論文作者的一種榮耀。這裡是我們關於氫氣治療方面第 2 篇評述性論文（國際上這個領域共有 4 篇）。

氫氣生理鹽水抗氧化、抗炎症性能在各種動物模型中的被廣泛研究。氫氣作為一種生物化學抗氧化劑，飽和氫氣的生理鹽水溶液在肺缺血再灌注損傷中的作用被（中國華西醫科大學）劉等闡明，其文章 Li H, Zhou R, Liu J, Li Q, Zhang J, Mu J, Sun X. Hydrogen-Rich Saline Attenuates Lung Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits. J Surg Res. 2011 Oct 25. 最近發表在 Journal of Surgical Research。使用氫氣生理鹽水治療兔模型，劉等證明氫氣可以降低氧化和炎症指標 MDA 和 MPO。同時可以提高缺血再灌注中降低的抗氧化酶 SOD。這些效應符合其他一些研究氫氣生理鹽水在各類器官，如肺、心臟、肝臟、腎臟、小腸和腦等的研究結果。儘管在細胞指標不同，這些研究都證明氫氣對氧化應激的降低效益功能和對缺血再灌注後器官損傷的保護效應。

活性氧和炎症因數如 TNF-a 和 IL-8 增加關係密切。活性氧可以和細胞膜雙脂

結構發生很強的反應，因此氧化應激誘導的脂質過氧化經常作為評價氧化損傷和缺血再灌注損傷的指標。劉等發現氫氣生理鹽水治療後治療組 TNF-a 和 IL-8 水準降低。儘管氫氣降低 TNF-a 和 IL-8 的作用很明顯，但具體的機制仍沒有闡明。

氫氣（生理鹽水）治療疾病可能存在多種機制。首先，使用相對安全，操作簡單。氫氣生理鹽水不象氫氣本身那樣容易燃燒和爆炸，因此非常適合臨床應用。其次，由於氫氣容易獲得，儲存方便，比其他抗氧化物質更便宜更容易獲得。最後，氫氣分子非常小，穿透力強，很容易達到細胞各個部位發揮作用。這使氫氣在避免細胞器發生氧化損傷中很容易發揮作用。從分子角度考慮，尋找細胞信號分子方面找到氫氣的作用方式將對該研究提供重要資訊。

傳統上，缺血再灌注損傷常常在急性出血、燒傷、休克、膿毒症、動脈栓塞、器官移植等疾病和狀態中發生。考慮到病因和方便性，系統炎症綜合征或繼發的多器官功能衰竭將是氫氣生理鹽水治療首先考慮的細胞保護劑。

作者針對這個問題連續發表 2 篇評論,這種情況十分罕見,顯然表現出對這個問題重視程度之大!!

評述題目：

The potential benefits of hydrogen-rich saline in ischemia and reperfusion injury

Wilson J. Chang, Luis H. Toledo-Pereyra

Department of Research and Department of Surgery, Michigan State University,
Kalamazoo Center for Medical Studies, Kalamazoo, Michigan

J Surg Res. 2012 Apr 2. [Epub ahead of print]

The challenge behind brain death organ transplantation in liver ischemia and reperfusion injury.

Chang WJ, Chang YH, Toledo-Pereyra LH.

被評述論文來自華西醫科大學麻醉系

J Surg Res. 2011 Oct 25. [Epub ahead of print]

Hydrogen-Rich Saline Attenuates Lung Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits.

Li H, Zhou R, Liu J, Li Q, Zhang J, Mu J, Sun X.

Source

Department of Anesthesiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu,
Sichuan Province, P.R. China.

AbstractBACKGROUND:

Hydrogen gas, an antioxidant agent, was found to protect against cerebral and myocardial ischemia-reperfusion (I/R) injury. In the present study, we investigated the effect of hydrogen-rich saline (HRS) on the I/R-induced lung injury.

METHODS:

Left lung of male New Zealand White rabbits rendered normothermic ischemia for 60 min and reperfused for up to 240 min. Treated animals received intraperitoneal injection of 5 mL/kg HRS or the same volume of normal saline 10 min before the start of reperfusion. Blood and lung tissue samples were obtained for blood gas and biochemical analyses. The tissues obtained from lower lobe of left lung were used for histologic examination.

RESULTS:

After 240 min of reperfusion, intraperitoneal administration of HRS increased PaO₂/FiO₂ ratio and superoxide dismutase activities, and decreased malondialdehyde contents, proinflammatory cytokines expression, and myeloperoxidase activities, along with reduced wet/dry ratio and histologic injury scores ($P < 0.05$ versus I/R group).

CONCLUSIONS:

These results suggest that intraperitoneal administration of HRS before reperfusion protects the lung from I/R injury. The protective effect seems to be closely related to regulating oxidative damage and antioxidant enzyme activities and neutrophil infiltration.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-546395.html>

2-18 氫氣是新的鎮痛物質

已有 2951 次閱讀 2010-7-16 07:09 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 論文交流 | 關鍵字: 氫氣, 氫氣生物學, 論文

本文章來自上海長征醫院麻醉科袁紅斌教授課題組（該組已經發表氫氣相關論文 3 篇，分別是關於小腸缺血、脊髓創傷和疼痛方面），是關於氫氣與疼痛關係的研究，已經被 Brain res 接受。也是國內氫氣領域在國際上發表的第 19 篇論文和第 17 篇論著（日本現在是 18 篇）。

活性氧參與神經病理性和炎症性疼痛的發生與發展。氫氣可通過減少活性氧發揮對心臟、肝臟等器官缺血再灌注損傷的保護作用。本研究提出並驗證氫氣能減輕神經病理性疼痛的假說，採用慢性壓迫性疼痛模型，在模型製備前 1 天和後 7

天通過椎管內連續給含氫氣生理鹽水。我們研究發現，含氫氣生理鹽水能顯著提高神經病理性疼痛的痛閾，能降低模型第 14 天后脊髓中 MPO、MDA 和蛋白羰基化產物，而且能抑制 p38 MAPK 和 BDNF 的表達，但對 ATP 受體 P2X4R 表達沒有明顯影響。研究提示，椎管內給含氫氣生理鹽水能通過抑制氧化應激和 p38 MAPK 和 BDNF 的表達發揮提高動物神經病理性疼痛痛閾的作用。

氫氣抗氧化目前最主要的發現是對組織器官的缺血和炎症具有明顯對抗作用，這種作用與氫氣的抗氧化作用關係密切。實際上人類的許多疾病都與氧化損傷關係十分密切，例如影響人類健康的最常見疾病高血壓、糖尿病、動脈硬化、腫瘤、心腦血管疾病、創傷、腎臟和肝臟功能異常等，都與氧化損傷有關。神經系統疾病除了急性損傷和慢性退行性改變以外，疼痛也是一大類影響人類健康的重要疾病，儘管人類對疼痛的研究有非常長的歷史，也找到許多能治療和緩解疼痛的藥物和手段，但仍存在許多問題沒有克服，例如成隱性、耐受性、對其他器官毒性作用等問題，因此一直是人們十分關注的課題。人們一直希望能找到有效而副作用小的鎮痛物質，最近幾年，人們逐漸重視炎症和氧化應激在疼痛發生發展中的重要作用，已經成為該領域的一個研究熱點。氫氣抗氧化和抗炎症作用的發現，給人一種新的提示，也許氫氣是我們尋找的理想鎮痛物質。但是，疼痛的機制非常複雜，單獨使用氫氣恐怕難以實現目前，更有可能的是把氫氣與其他一些藥物和手段的聯合使用，在降低藥物副作用，維持療效或預防疼痛發生中具有更大的意義。

點評：儘管本研究初步證明氫氣的鎮痛作用，並初步觀察了抗氧化與細胞信號分子的改變，但是其作用的強度、作用的細胞機制、甚至是否確定與抗氧化和這些信號分子的關係都非常不明確。因此，儘管該研究首先研究了氫氣的鎮痛作用，非常有新意。但研究這個課題的詳細過程仍需要大量的工作去作。例如，這種作用的細胞類型，是神經細胞還是其他細胞，是通過炎症抑制還是通過細胞功能調節，是什麼細胞途徑發揮重要作用，甚至是否影響經典的細胞外激素或神經調節物質等等。這些都是值得考慮的問題。

Hydrogen-rich saline attenuated neuropathic pain by reducing oxidative stress and BDNF in spinal cord in a chronic constriction injury rat model pdf

QIAN-BO CHEN^{1*}, CHENG-WEN CHEN^{1*}, SHUANG-QIONG ZHOU¹,
XIAO-DI YAN¹, XUE-YIN SHI¹, JOHN H. ZHANG², CHUN-YAN XIA³, WEI
ZHANG⁴, HONG-BIN YUAN¹, & XUE-JUN SUN⁴

Department of Anesthesiology¹, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, PR China; Department of Neurosurgery², Loma Linda University, Loma Linda, California, CA, USA; Department of Pathology³, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, PR China; Department of Diving

Medicine⁴, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai, PR China.

*Qianbo Chen and Chengwen Chen contributed equally to this work

Correspondence to Dr. HONG-BIN YUAN, Department of Anesthesiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200003, PR China. Tel: (86)2181885822. Fax: (86)2163610109. E-mail: jfjczyy@yahoo.cn

Dr. Xuejun Sun, Department of Diving Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, PR China.
Tel:(86)2125070349.Fax:(86)2165492382.Email:sunxjk@hotmail.com

Abstract

Reactive oxygen species (ROS) are involved in persistent pain, including neuropathic and inflammatory pain. Hydrogen gas reduces reactive oxygen species and alleviates cerebral, myocardial, and hepatic ischemia/reperfusion injuries. In the present study, we tested the hypothesis that hydrogen-rich saline reduces neuropathic pain in a rat model of chronic constriction injury. Hydrogen-rich saline was administered by intrathecal injection in a dose of 100ul/kg once daily at before and 1-7 days after chronic constriction injury. We observed that hydrogen-rich saline increased significantly the mechanical thresholds of neuropathic pain when compared to vehicle (physiologic saline) treatment after chronic constriction injury. Hydrogen-rich saline decreased the level of myeloperoxidase (MPO), maleic dialdehyde (MDA), and protein carbonyl at 14th day in spinal cord after chronic constriction injury. In addition, hydrogen-rich saline suppressed the expression of p38 MAPK and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not an ATP receptor P2X4R in the spinal cord. In conclusion, our observation suggested that intrathecal injection of hydrogen-rich saline decreased oxidative stress and the expression of p38MAPK and BDNF which may be responsible for the enhanced threshold of neuropathic pain in this chronic constriction injury rat model.

KEY WORDS: hydrogen-rich saline, brain-derived neurotrophic factor, p38MAPK, reactive oxygen species, chronic constriction injury

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-344109.html>

2-19 氫氣是否可以影響微循環？

已有 791 次閱讀 2013-3-11 12:50 |個人分類:氫氣效應基礎|系統分類:科研筆記|關鍵字:的 氫氣 微循環 生物學 style

這裡介紹一篇來自《休克》的讀者來信，來信中針對氫氣的生物學效應機制提出一種理論，認為氫氣可以通過影響微循環發揮生物學效應，如果說從微循環角度探討氫氣對一些疾病的治療作用值得考慮，但把這種尋找證據的說法上升到理論的說法並不妥當。

2007 年 Nature Medicine 上一篇關於氫氣治療疾病的研究啟動了氫氣生物學效應的研究。Ohsawa 等同時提供了研究模式，吸引了大量學者的跟蹤研究。他們的研究中發現氫氣具有保護腦缺血再灌注損傷，可以通過選擇性清除毒性自由基，特別是羥自由基和亞硝酸陰離子，這些毒性自由基是活性氧中作用最為強烈。隨後的研究證明氫氣不僅是抗氧化作用，還具有抗炎症、凋亡等效應，在各類器官如肝、肺、心、腎、小腸等損傷和疾病中均可發揮保護作用。使用氫氣至少可以通過呼吸、飲用和注射氫氣溶液的手段，謝等發現呼吸氫氣可以通過降低 HMGB1，減少氧化損傷對膿毒症具有治療作用。Nagatani 最近發現氫氣可以通過影響細胞自噬保護全腦缺血損傷，提高動物生存率。

關於氫氣醫學的研究，現在顯然遇到瓶頸。儘管越來越多的疾病被證明可以用氫氣治療，但沒有一項研究清楚這種效果的本質。經典的解釋也遇到質疑和挑戰。因此非常需要新的理論來解釋。本文作者曾經提出一種新的概念，認為氫氣和一氧化氮、一氧化碳和硫化氫一樣，也屬於一種氣體信號分子。

顯然這也不能完全解釋這種小劑量氣體分子的效應。這裡作者對這一概念重新考慮，無論是呼吸，還是注射等給氫氣手段，氫氣必須首先進入血管，這意味著氫氣可以直接進入循環系統。但是沒有人注意到微循環和氫氣分子是否存在關係（這裡邏輯上不通，可進入迴圈或微循環不一定就會有作用）。微循環是一種複雜的系統，對多種生理或病理生理過程具有重要作用。其中存在大量信號分子或蛋白之間的相互作用。那麼，為什麼不可以預測氫氣分子對微循環可以產生影響。如對一些相關生物分子如抗氧化酶、自由基和炎症分子（這些已經都非常明確）。如果這個理論被證明存在，將是對經典理論的很好補充。許多研究已經證明氫氣是一種新的治療手段，對機體沒有任何傷害性作用。我們應該努力將這一手段從基礎研究推向臨床。另一方面，探索分子機制也十分必要。我們相信氫氣對微循環效應的研究將可以打破僵局，促進氫氣生物學效應機制的深入開展。

個人看法，氫氣的生物學效應比較明確，對各類疾病過程中的氧化損傷、炎症和細胞壞死等具有很好的治療效果，微循環是許多器官組織中具有重要功能的單位，氫氣在器官水準和細胞水準上的作用自然可以推廣到微循環水準上。因此，從這個角度考慮問題並沒有突破過去的研究思路，只是在不同側面對同一個問題的描述。因此尚不足以構成理論或假說。

Effect of Hydrogen Gas on the Survival Rate of Mice Following Global Cerebral Ischemia (Shock 37(6), 645–652, 2012)

Zhang, JingYao; Liu, Chang; Tai, MingHui; Qu, Kai

Author Information

Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, China

[Back to Top](#)

Effect of Hydrogen Gas on the Survival Rate of Mice Following Global Cerebral Ischemia. *Shock* 37(6):645–652, 2012

[To the Editor](#)

In 2007, an article about hydrogen acting as a miracle therapy was published in *Nature*, it symbolized that a new field of medicine was created. At the same time, Ohsawa et al, (1) provided a template of such a study, which attracted hundreds of followers. In the research, they discovered that hydrogen gas has the ability to protect the brain against ischemia-reperfusion injury, through selectively eliminating the toxic oxygen radicals, especially the hydroxyl radicals and peroxynitrite, which are two of the strongest of the oxidant species. The follow-up studies proved that hydrogen really has the ability of antioxidant, anti-inflammatory, antiapoptotic, and other protective effects in various organ systems, including the lung, liver, heart, kidneys, intestines, and brain. And the way of delivery developed from inhalation to drinking and at last the injection of the hydrogen-rich saline (2). Two of such studies were published in *Shock*. Xie et al. (3) found that inhalation of hydrogen had a good effect on the murine polymicrobial sepsis via reducing oxidative stress and HMGB1 release. Recently, Nagatani et al. (4) first reported that hydrogen gas could increase the survival rate of mice following global cerebral ischemia by impacting the autophagy. It proved again the magic effect of the hydrogen therapy.

When we reviewed the articles about hydrogen medicine, we had to admit that this field had met the bottleneck. Although more and more diseases were proven effective by using hydrogen therapy, no one could reach the essence of such miraculous phenomenon. Now the traditional mechanism is questioned and challenged; it is badly in need of the new blood, which can enrich the theory systems. In my previous article, I submitted a concept that the hydrogen acted as the fourth gaseous signaling molecule after nitric oxide, carbon monoxide, and hydrogen sulfide (2).

Obviously, it could not explain completely the huge effect under such small doses. So when we rethought the process of the hydrogen admitted into the organisms, whatever inhalation or injection into the abdomen, the hydrogen first contacted with the vessels, meaning the hydrogen molecule can penetrate into the microcirculation straightforward. Unfortunately, no one paid attention to the relationship between the microcirculation

and the hydrogen molecule. The microcirculation is a complex system that has a lot of important effects on the whole physiology and pathology processes (5). One of these is the amplification of some signal molecules or some proteins—the cascade reaction (6). So, why can we not predict that the hydrogen molecule has a positive effect on the microcirculation, and through the amplification effect, the organism can produce a remarkable variation of the biochemical indicator, including the increase of the antioxidant enzyme and elimination of the reactive oxygen species or some inflammatory factors? If this theory can prove that it really existed, it will be a perfect complement to the traditional theory.

Thus, many researches have demonstrated that hydrogen is a new miracle medical therapy with almost no harm to the organism. We should try our best to make it bench-to-bed. On the other hand, the exploration of the mechanism is also an eager necessity. We believe the effect of hydrogen on the microcirculation can be a breakthrough in this field in the future.

JingYao Zhang

Chang Liu

MingHui Tai

Kai Qu

Department of Hepatobiliary Surgery

The First Affiliated Hospital of

Xi'an Jiaotong University

Xi'an, China

[Back to Top](#)

REFERENCES

1. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 13: 688–694, 2007. [Bibliographic Links Library Holdings \[Context Link\]](#)
2. Zhang JY, Liu C, Zhou L, Qu K, Wang R, Tai MH, Lei Lei JC, Wu QF, Wang ZX: A review of hydrogen as a new medical therapy. *Hepatogastroenterology* 2012 Jun;59(116): 1026–32. [\[Context Link\]](#)
3. Xie K, Yu Y, Pei Y, Hou L, Chen S, Xiong L, Wang G.: Protective effects of hydrogen gas on murine polymicrobial sepsis via reducing oxidative stress and HMGB1 release. *Shock* 34 (1): 90–97, 2010. [\[Context Link\]](#)

4. Nagatani K, Wada K, Takeuchi S, Kobayashi H, Uozumi Y, Otani N, Fujita M, Tachibana S, Nawashiro H: Effect of hydrogen gas on the survival rate of mice following global cerebral ischemia. Shock 37 (6): 645–652, 2012. Ovid Full Text Bibliographic Links Library Holdings [Context Link]
5. Lafont C, Desarménien MG, Cassou M, Molino F, Lecoq J, Hodson D, Lacampagne A, Mennessier G, El Yandouzi T, Carmignac D, et al.: Cellular in vivo imaging reveals coordinated regulation of pituitary microcirculation and GH cell network function. Proc Natl Acad Sci U S A 107 (9): 4465–4470, 2010. [Context Link]
6. Dahl KN, Kalinowski A, Pekkan K. Mechanobiology and the microcirculation: cellular, nuclear and fluid mechanics. Microcirculation 17 (3): 179–191, 2010. Bibliographic Links Library Holdings [Context Link]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-669249.html>

2-20 一種具有治療缺血再灌注損傷功能的含氫注射液

已有 2799 次閱讀 2010-3-14 13:21 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|
關鍵字:氫氣

技術領域

本發明涉及醫藥技術領域，是一種可用於治療缺血再灌注損傷的含氫注射液。

背景技術

缺血是臨床疾病中最常見原因之一，缺血再灌注損傷是腦缺血等最重要病理生理過程，缺血性疾病通常可在早期採用溶栓和抗自由基損傷等技術來防治。氫氣目前僅作為保健品使用，尚未應用於臨床，如日本和我國有學者用呼吸氫氣治療腦、肝、心缺血再灌注損傷，日本有公司用含有氫氣的飲用水作為美容保健品，至今未見有關採用含氫注射液防治缺血再灌注損傷的相關報導。

發明內容

本發明提供一種含氫注射液，用於防治腦缺血等導致的組織損傷和器官功能障礙。其為一種含有濃度為 0.2~1.0 mM 氫氣的注射液。

製備方法如下：

1.脫氣處理

生理鹽水、糖鹽水或碳酸氫鈉注射液等醫用注射液軟包裝袋，如含氫生理鹽水

等，用低壓艙 0.4~0.8 個絕對壓大氣壓減壓處理 2~24 小時，再在常壓下放置 4~12 小時使超飽和部分的氣體充分析出，將析出的氣體抽除；

2.低溫預處理

將脫氣處理後的注射液軟包裝袋置於 2~10℃ 充分冷卻，以便注入氫氣後增加對氫氣的溶解度；

3.注入純氫氣

從低溫處理後的注射液軟包裝抽取總體積 5~15% 的生理鹽水，注入與抽出液體體積相同的該溫度下的純氫氣（常壓）；

4.加壓助溶

將注入氫氣後的注射液軟包裝放入加壓艙，1~5℃ 下持續加壓 12~24 小時，使氫氣充分溶入注射液，減壓後取出置 0~5℃ 保存備用，穩定 24 小時後即可使用。按本方法製備的含氫注射液經中國科學院大連化學物理研究所測氫氣濃度為 1.6-2.0%。

本發明注射液經動物實驗，對大鼠腦缺血再灌注損傷模型，能明顯減少腦梗死體積、減輕組織損傷、減少神經組織細胞凋亡數量、降低海馬和皮層凋亡酶活性，因此可用於治療腦缺血再灌注損傷。另外在心肌缺血再灌注、腎臟缺血再灌注和肝臟缺血再灌注損傷模型中觀察到類似效果。因此本發明含氫注射液可用作治療缺血再灌注損傷的藥物。

附圖說明

圖 1 為大鼠腦缺血再灌注後梗死體積的比較圖譜。

圖 2 為大鼠腦缺血再灌注後尼氏染色圖譜。

圖 3 為大鼠腦缺血再灌注後細胞凋亡圖譜。

圖 4 為大鼠腦缺血再灌注後皮層和海馬凋亡酶活性檢測圖譜。

具體實施方式

現結合附圖和實施例對本發明作詳細描述。

實施例 1. 製備含氫生理鹽水注射液

1.脫氣處理

生理鹽水注射液 500 mL，用低壓艙 0.4 個絕對壓大氣壓下減壓處理 2 小時，取出後常壓下放置 4 小時，將析出氣體用注射器抽除；

2.低溫預處理

將上述脫氣處理後的注射液軟包裝袋置 2℃ 常壓下 2 個小時充分冷卻；

3. 注射純氫氣

從上述低溫處理後的軟包裝抽取 50 mL 的生理鹽水，注入 2℃ 常壓下 50 mL 的純氫氣（上海基量標準氣體有限公司氫標準氣產品，下同）；

4. 加壓助溶

將注入氫氣後的注射液軟包裝放入加壓艙，5℃ 下持續加壓 12 小時，使氫氣充分溶入注射液，減壓後取出置 5℃ 常壓下保存 24 小時後即可使用。

實施例 2. 製備含氫葡萄糖鹽水注射液

注射液為葡萄糖鹽水注射液、加壓助溶後置 4℃ 常壓保存備用，其餘同實施例 1。

實施例 3. 製備含氫生理鹽水注射液

脫氣處理時，注射液軟包裝袋置於低壓艙，在絕對壓 0.5 個大氣壓減壓處理 14 小時，取出後常壓下放置 5 小時；低溫預處理時，將脫氣處理後的注射液軟包裝袋置 4℃ 冰箱冷卻 56 小時；加壓助溶時，將注入氫氣後的注射液軟包裝袋 4℃ 下持續加壓 15 小時；取出後置 4℃ 常壓保存備用，其餘同實施例 1。

動物實驗

實驗動物：SD 雄性大鼠，體重 220~250 克，購買自第二軍醫大學實驗動物中心。

取大鼠 65 只，雄性，隨機分成 5 組：正常對照組、陰性對照組、實施例 1 製備的注射液低、中、高劑量治療組，每組 13 只。除正常對照組外，其餘各組大鼠先製備成腦缺血再灌注損傷模型，再灌注後 10 min，分別腹腔注射生理鹽水和本發明實施例 1 製備的注射液。其中，本發明注射液低劑量組按體重注射 0.3 ml/100g，本發明注射液中劑量組注射 0.6 ml/100g，本發明注射液高劑量組注射 0.9 ml/100g，陰性對照組和正常對照組各注射生理鹽水 0.6 ml/100g。

大鼠腦缺血再灌注損傷模型製備方法為：

1. 參照 Longa、Kuge 等（詳見參考文獻：Kuge Y, Minematsu K, Yamaguchi T, et al. Nylon monofilament for intraluminal middle cerebral artery occlusion in rats. Stroke, 1995,26:1655-58）報導的方法，採用頸外動脈插入線栓法造模。SD 大鼠用笑氣/氧（70:30）加 1% 七氟烷麻醉，仰臥固定，頸正中切口，鈍性分離暴露右側頸總動脈、頸外動脈與頸內動脈，結紮頸外動脈遠端，游離其主幹備用。尼龍線長 40 mm，直徑 0.20~0.23 mm，一端約 0.5 cm 長度上均勻塗布聚胺酯輕漆，使其頭端成一光滑的錐型，頭端直徑小於 0.25 mm，從右側頸外動脈入口，至右

頸總動脈後，轉向右頸內動脈入顱推進 17~19 mm，微遇阻力時停止，完成一側大腦中動脈的阻塞。再灌注時緩慢地輕拉線栓使其頭端回到頸外動脈內，可實現大腦中動脈再灌注。本實驗採用的動物模型均為缺血 90 分鐘後再灌注。

上述各組大鼠在腹腔注射 24 小時後處死，分別取腦組織進行 TTC、HE、尼氏、細胞凋亡染色，並提取海馬和皮層腦區測定凋亡酶活性。實驗結果如下：

1. 觀察對大鼠腦缺血再灌注後腦梗死體積的影響：

取各組動物腦組織，進行 TTC 染色，TTC 染色是檢測組織缺血梗死體積的經典方法，染色後缺血區顯示為白色，正常組織為紅色。結果見圖 1，圖 1 中，A. 正常對照組；B. 陰性對照組；C. 本發明注射液中劑量治療組。圖 1 顯示，陰性對照組梗死範圍分佈在缺血側皮層、海馬和尾核，本發明中劑量治療組梗死範圍僅出現在缺血側部分皮層，表明本發明注射液可明顯減少腦梗死體積。

2. 觀察對大鼠腦缺血再灌注後 24 小時腦皮層與海馬神經元數量的影響：取各組動物腦組織，石蠟固定並切片，採用經典的尼氏染色（詳見參考文獻：Li Z, Liu W, Kang Z, Lv S, Han C, Yun L, Sun X, Zhang JH. Mechanism of hyperbaric oxygen preconditioning in neonatal hypoxia-ischemia rat model. Brain Res. 2008; 1196(2): 151-156），結果見圖 2。由圖 2 可見：與正常對照組相比，陰性對照組腦皮層與海馬神經元明顯減少，說明腦缺血再灌注後腦皮層與海馬神經元出現明顯損傷，本發明注射液低、中、高劑量對腦缺血再灌注後腦皮層與海馬神經元均有改善，其中以中劑量 0.6 ml/100g 組作用最明顯，神經元細胞數量和組織結構均接近正常對照組。結果表明，本發明注射液可減輕大鼠腦缺血再灌注後神經元損傷。

3. 觀察對大鼠腦缺血再灌注後 24 小時腦皮層與海馬細胞凋亡數量的影響：取各組動物腦組織，石蠟固定並切片，採用 Tunel 染色（詳見參考文獻：Li Z, Liu W, Kang Z, Lv S, Han C, Yun L, Sun X, Zhang JH. Mechanism of hyperbaric oxygen preconditioning in neonatal hypoxia-ischemia rat model. Brain Res. 2008; 1196(2): 151-156），結果見圖 3，圖 3 中分組同圖 2。由圖 3 可見：本發明注射液低、中、高劑量對腦缺血再灌注後腦皮層與海馬細胞凋亡數量減少，其中以中劑量組 0.6 ml/100g 作用最明顯，接近于正常對照組水準。結果表明，本發明注射液可減輕大鼠腦缺血再灌注後細胞凋亡。

4. 觀察對大鼠腦缺血再灌注後 24 小時腦皮層與海馬凋亡酶活性的影響：取各組動物新鮮腦組織，採用螢光酶活性檢測（詳見參考文獻：Li Z, Liu W, Kang Z, Lv S, Han C, Yun L, Sun X, Zhang JH. Mechanism of hyperbaric oxygen preconditioning in neonatal hypoxia-ischemia rat model. Brain Res. 2008; 1196(2): 151-156），結果見圖 4。由圖 4 可見：本發明注射液低、中、高劑量對腦缺血再灌注後腦皮層與海馬凋亡酶活性明顯減小，其中以中劑量組 0.6 ml/100g 作用最明顯，接近于正常對照組水準。結果表明，本發明注射液可降低大鼠腦缺血再灌注後凋亡酶活性。

上述實驗結果表明，本發明注射液可減少大鼠局灶性腦缺血後腦梗死體積、保護神經細胞損傷、減少細胞凋亡數量、降低皮層和海馬凋亡酶活性，在心肌缺血再灌注、腎臟缺血再灌注和肝臟缺血再灌注損傷模型中觀察到類似效果。所以本發明可用於治療腦、心、腎等重要器官缺血再灌注損傷。

10 年前德國關於含氫氣藥物的專利：德國

日本關於氫氣抗氧化的專利

日本關於氫氣用於肥胖治療的專利

日本氫水製備專利

日本氫水棒專利

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-302861.html>

2-21 關於自由基的一點看法

已有 3824 次閱讀 2008-3-29 11:02 | 個人分類:氫氣效應基礎 | 系統分類:科普集錦

所謂的 SOD 蜜，各種抗氧化物質，這些東西真的是我們人體必要的嗎。我看未必。請聽我詳細說明情況。

首先，氧化代謝是人體產生能量的必要過程，氧化磷酸化過程都是自由基反應，因此沒有自由基就沒有生命才是正確的。

那麼為什麼會產生談自由基而色變的情況，這要從自由基被發現的歷史來看這個問題。

最早研究自由基的是化學領域，是化學反應的中間產物。後來一些放射生物學家發現，輻射可以造成自由基增加從而產生損傷效應。後來人們證明，組織內含有 SOD（因此獲得諾貝爾獎），才明確體內也能自己產生自由基。隨著研究的深入，人們逐漸對自由基有了更多瞭解。後來，大量的實驗研究發現，各種疾病有自由基的參與。

從這些過去的情況看：自由基確實有比較恐怖的歷史。但自由基礎真的恐怖嗎。沒有自由基可以嗎？

實際情況是，沒有自由基是萬萬不行的。剛才說了，自由基反應是機體能量代謝的重要保障。沒有自由基就沒有能量代謝，這一條就夠了。

那麼有人會說，能量代謝的自由基是限制在線粒體內的過程，我們平時說的自由基是指那些沒有限制的自由基，或者說是從線粒體逃出來的自由基，他們是有毒的，而且體內存在抗自由基的系統就是證據。如果沒有害，要這些抗自由基的東東有什麼用？我們仔細分析這個問題。

這裡提出了一個問題：體內存在毒害我們的自由的自由基，我們體內存在對抗系統。所謂生物體系，就是一個可以控制或者說緩衝的系統。大家可想想酸鹼平衡。酸好還是鹼好？應該說平衡才好，任何一個方向失去平衡都是病。其實對自由基來講，也是這個理兒。人體本來有一套這樣的緩衝體系，你人為給破壞，不壞事才怪。實際情況是，我們人體只要在健康情況下，自由基的生成和破壞保持一個動態平衡，這種平衡是對抗自由基的最好緩衝體系，如果任意增加任何方面的力量，這種平衡被破壞，都有可能導致疾病。

例如，當發生組織缺血在灌時，自由基大量出現，超過組織抗自由基能力，過多自由基就產生破壞作用。這個時候，我們給一些抗自由基的藥物是有積極意義的。那麼在正常情況下，我們有必要干擾這個平衡嗎。

例如我們平時不斷吃一些抗氧化藥物：例如腦白金、黃金搭檔、葡萄籽提取物等。這些東西以抗自由基的名義讓我們大量吃。結果無非有兩個：一是體內出現抗自由基物質過多，長時間引起機體調節，使攝取這些物質的能力下降或者排泄能力增強。為保持健康，你必須不停地增加抗自由基物質。類似於藥物依賴，說的嚇人點，就象吸毒一樣。（這段內容沒有仔細看文獻，屬於我的推斷，研究生千萬別把這個當參考文獻了，屬於個人觀點）。二是體內自由基被抗下去了，實際上自由基是有很多生物學效應的，這些生物功能下降，本身就是疾病。比較熟悉的是，炎症細胞的呼吸爆發過程，如果體內抗自由基物質太多，呼吸爆發是否會受到影響？自由基的一個重要代表 H_2O_2 本身就是一種重要的資訊分子，它的水準依賴於細胞內氧化還原水準，就是說整個氧化和抗氧化水準，如果體內抗氧化物質朵拉，這個水準肯定受到影響。最近許多研究發現，氧化還原本身就是調節生物效應的重要資訊，例如可以調節 NMDA 受體功能、GABA 受體，酸依賴的鈣通道等重要的信號途徑，這些過程受到干擾，能不出現問題嗎。

最近的英國研究發現，長期攝取維生素 E 和 A，容易導致致死性疾病的發生，包括腫瘤和心腦血管疾病。為了你的健康，請注意健康的生活方式，注意這裡是健康的生活方式，不是靠藥物和補品，這才是健康的正確方法，別相信什麼腦白金，什麼黃金搭檔。跟我一起大聲說：我沒病，幹什麼吃藥。

我本人的理解，自由基是人體不可缺少的東西，就象水和陽光一樣，我們不要談自由基而色變，實際上確實有部分自由基在體內發揮不好的作用，是我們的敵人，但不代表大多數自由基都是我們的朋友，我們不能不加區別地對待他們，應該根據情況具體分析，具體對待。

尋找有特異性的抗自由基手段，針對有毒的自由基才是將來正確的方向。我們應該致力於此/。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-19791.html>

2-22 自由基和氣體信號分子

已有 1824 次閱讀 2012-2-17 00:10 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字: class 氣體 流行病學 基因突變 自由基

一談到自由基，許多人總會聯想到自由基是造成細胞損傷、基因突變和衰老的元兇，使用抗自由基的物質可以對抗上述損傷，實現治療疾病和長壽的目的。但大量的研究和流行病學調查的結果表明，使用許多抗氧化物質並不能獲得上述效果，甚至可以造成相反的後果。那麼自由基到底是敵是友，是有益還是有害？這需要我們好好認識自由基。另外我同意只有用化學理解生物學現象的本質最有價值。最近看到一篇關於自由基的化學本質相對比較全面的綜述，覺得對理解上述這些問題很有幫助，結合個人的理解介紹一下。

文章是關於氣體信號分子的介紹，但其中關於自由基的描述最為精彩。題目為：Small Molecule Signaling Agents: The Integrated Chemistry and Biochemistry of Nitrogen Oxides, Oxides of Carbon, Dioxygen, Hydrogen Sulfide and Their Derived Species。文章發表在 Chemical Research in Toxicology。有興趣可以閱讀以下全文。

氣體信號分子的化學生物學.pdf

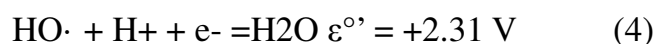
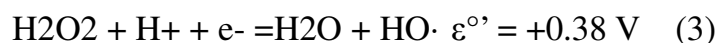
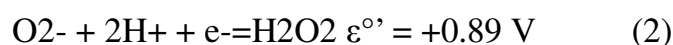
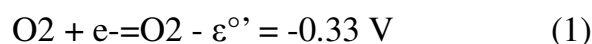
作者回顧了一氧化氮的信號作用被發現後先後，人們又先後證明一氧化碳、硫化氫也屬於氣體信號分子。關於氣體信號分子 gasotransmitter 的概念，作者提出不同看法。作者們認為，這個名字並不十分準確，因為這些所謂的氣體分子是完全溶解在生物體液中，已經失去了作為氣體的特點，他們和其他的溶劑在發揮生物學作用上是等價的，這樣的名稱很容易讓人產生誤解。由於這些氣體分子對細胞內的氧化還原可產生影響，作者重點從氧化還原性質角度分析這些氣體的生物學作用。

作者首先分析了氧氣的化學性質和生物學作用特點。氧氣實際上被研究最多的氣體信號分子，被不同程度地還原，這個分子可以產生多種類型的活性氧：超氧陰離子、過氧化氫和羥基自由基。為理解氧氣的性質，需要首先瞭解自由基的概念。自由基是指擁有不成對電子的原子或集團。因為電子具有成對的趨勢，所以自由基就具有和其他自由基或非自由基的電子形成成對電子的趨勢，也就是說往往有相對強的化學反應趨勢。當然也不完全是這樣，有的自由基可能很穩定。更要注意的是，有一些金屬離子（如鐵離子）也有一個或多個非成對電子，但又不被成為為自由基。而氧氣分子有兩個非成對電子，化學上一般把氧氣作為雙自由基。氧氣是一個非常非常特殊的自由基分子。總之，關於自由基的概念，讓人容易引起誤會。自由基定義不嚴格，我覺得把一些金屬離子看作自由基可能更好，許多金屬離子無論是化學性質和生物學性質都類似自由基的作用。

為什麼會這樣？因為開始在生物學領域，對自由基的認識是強調其破壞性，強調起氧化性，強調其反應活性。現在已經十分清楚，自由基在生物體系內，不

僅具有氧化性，而且具有還原性。不過，生物體系確實主要利用自由基的強氧化性來實現許多難以用其他物質來完成的化學反應。這符合生命進化的最優化原則。例如，羥基自由基（2.31 V）是生命體系的最強氧化劑，幾乎無堅不摧，可以和水以外的任何生物分子發生快速化學反應。相對來講，氧氣（-0.33）是一個弱氧化劑，氧氣獲得一個電子需要一個相對比較強的還原劑才可以發生。氧氣瓶上標記“強氧化劑”，容易讓人誤解氧氣的溫和化學性質。

表面上看，氧氣在生物體系中是最重要的氧化劑，是生物體系能量供應的基礎，這和氧氣自身是弱氧化劑的實質似乎是矛盾的。



上述反應顯示，儘管氧氣獲得一個電子相對困難，但一旦開始反應，後續的反應就可以表現出更大的氧化性，獲4個電子的總體氧化能力可以達到+0.81 V，這就相當可觀了。生物學進化的最重要事件就是具備把4個電子直接給氧氣的能力，這個能力就是在氧化磷酸化過程的最關鍵步驟。而氧氣獲得一個電子是氧氣發生上述反應最困難的步驟，也保障了氧氣是不容易獲得一個電子，這是大自然給生命的進化提供的重要化學基礎。否則，大量氧氣被隨意還原，產生海量的自由基，那確實是災難性的。生物體系記憶體在大量還原性物質，例如蛋白質脂肪等存在許多羥基或烴基，氧氣和羥基或烴基反應可以產生47kcal/mol，而羥基或烴基斷裂平均需要大於80 kcal/mol的能量，這一特點保證了氧氣在生物體系內的情性性質。也就是難以直接和其他生物分子發生氧化還原反應。這一化學性質保證了氧氣需要在一定的酶催化下才可以被利用的生物學特點。

當然，氧氣也不是完全惰性的生物分子，如果生物體系記憶體在強還原劑，氧氣仍可以發生直接自由基反應。這種情況可見於擁有多不飽和脂肪酸的細胞膜，這種反應過分的化，就會出現脂質過氧化現象。這是氧氣可導致直接氧化損傷的唯一生物學部位。但這個反應需要有啟動步驟，也就是說需要許多脂肪被其他氧化劑或自由基大量攻擊為前提。否則氧氣仍不能直接發生這樣的破壞作用。

然後作者分析了另一個重要活性氧超氧陰離子。超氧陰離子是氧氣獲得一個電子的還原產物。超氧陰離子是非常不穩定的分子，在生物體系內可以發生自身氧化還原（歧化）反應，產生過氧化氫和氧氣。而且更重要的是，生物體系記憶體在大量可以催化這個反映的酶SOD，這導致生物體系內超氧陰離子濃度極低的狀態。超氧陰離子有一個不成對電子，氧化性很強，而且如果在酸性（pH4.7）環境有質子存在，可變成氧化作用更強的 HOO^- 。值得慶倖的是，細胞內接近中性的環境限制了這一惡魔的產生。需要強調的是，超氧陰離子不僅是強氧化物質，也

是強還原物質。 Fe^{3+} 或 Cu^{2+} 可以把超氧陰離子氧化成氧氣。(這裡提示， Fe^{3+} 或 Cu^{2+} 就是發揮一種還原性自由基的作用。)

過氧化氫本質上不是自由基，因為沒有不成對電子。由於不是自由基，過氧化氫不會發生直接的自由基反應。但是，過氧化氫可以發生自己的獨特氧化性質，可以獲得一對電子氧化反應。例如可以把巰基-SH 氧化成次磺酸-SOH，這一過程不涉及自由基中間產物。不過在生物體系中，這一反應的可能性很小。或許，過氧化氫作為信號分子，在一些蛋白酶的協助下，氧化某些分子集團，發揮信號調節作用。這需要研究來證實。過氧化氫的另一個重要特徵是，當遇到還原性自由金屬離子如二價鐵和一價銅，可以發生 fenton 反應產生強氧化物質羥基自由基。這可能是過氧化氫發揮破壞性生物學活動的重要基礎。為什麼說是破壞性生物學活動，因為有一些生物過程需要這樣的破壞行為，例如一些外來的異物分子需要被攻擊，外來的毒素需要被迅速破壞，細胞內的不守規矩的分子需要被清除等。當然，這也可能是自由基損傷正常組織細胞的重要步驟。由於羥基自由基的強大氧化性，它一旦產生就迅速消失，消失的速度幾乎和擴散速度一致。因此作用範圍非常局限，甚至在生物體系中羥基自由基是否真實存在都有疑問。許多破壞性作用直接由過氧化氫和金屬離子參與下直接完成，似乎沒有羥基自由基影子。

關於羥基自由基，一個它的代理需要注意，就是羥基自由基可以和二氧化碳反應產生 $\text{HCO}_3\cdot$ ，雖然後者的氧化性相對弱一些，但由於它穩定性比較好，可以擴散到其他部位，因此它可能是羥基自由基產生細胞損害的代理，這需要引起我們特別的關注。不過現在關於這個自由基的生物學研究十分稀少。

一氧化氮是典型的自由基，氮原子上擁有一個不成對電子。在氧化性上，一氧化氮十分接近氧氣分子，是一個弱氧化劑，與氧氣不同的是，一氧化氮具有一定的還原性。由於具有還原性，在生物體系中很容易被其他氧化物質氧化，例如可以和氧氣反應產生二氧化氮。二氧化氮也是擁有一個不成對電子的自由基。可以和同樣是自由基的一氧化氮發生自由基反應，產生 N_2O_3 。 N_2O_3 和水反應產生兩個亞硝酸 nitrite。目前經常採用檢測 nitrite 來間接反應生物體系內一氧化氮的水準。需要注意的是，上述反應是可逆的，也就是說 nitrite 可以轉化為一氧化氮，這可能是一氧化氮在生物體內發揮長距離作用的重要方式。而且上述反應的條件是一氧化氮水準非常高的酸性條件，這往往是 iNOS 才會發生的情況。由於一氧化氮可以和一些過氧化物反應，在身體內可以說是一種非常優質的抗氧化物質。關於一氧化氮不得不說的是和另一個自由基的反應，那就是和超氧陰離子，非常容易發生反應產生毒性非常強大的亞硝酸陰離子（這一個物質和亞硝酸完全不同）。這種情況多見於一些炎症細胞，他們再呼吸爆發時具有同時大量產生兩個自由基的特點。

關於一氧化氮的信號作用，除經典作用外，現在認為氨基酸的硝基化也是一種重要的信號調節模式。

一氧化碳的特點和一氧化氮不同。在細菌層次，一氧化碳可以作為能量的供應物質。儘管這樣，在高等生物，一氧化碳被降解的速度非常緩慢，幾乎可以不計其能量價值。在生物學上，一氧化碳的最突出特點是可以和金屬離子結合，從而影響金屬離子的生物學作用。從化學角度看，一氧化碳的生物學作用本質可能是影響到氧氣和一氧化氮和金屬蛋白的作用。至少一氧化碳中毒的本質就是這樣。

雖然有證據表明，一氧化碳可以和羥基自由基發生反應（考慮到氫氣的類似特點），但這種反應在生物體系中發生的幾率非常低，因此總體上認為一氧化碳在生物體內相對惰性。這一特點和氧氣、一氧化氮、硫化氫完全不同，其他這些氣體分子在生物體系內非常容易轉變成其他物質，而一氧化碳則相對穩定。

硫化氫的特點。硫化氫在生物體系中的一個重要特徵是可以發生電解，產生HS⁻離子。H₂S的pKa是6.8，HS⁻的pKa是14.1。因此在生物體系中比例最多的硫化氫存在形式是HS⁻。在生物體系中，硫化氫的作用實質是導致蛋白二硫鍵的斷裂。和其他氣體分子的共同特點是硫化氫也可以和金屬離子結合，而且結合能力超強，這也是硫化氫毒性的重要基礎。另外值得注意的是FeS是一些蛋白的活性中心。硫化氫可能對這些蛋白具有重要影響。

作者最後對自由基和氣體分子之間的相互作用進行了深入分析。主要包括1) 相互作用中斷活性；2) 相互反應增強活性；3) 產生其他不同分子；4) 競爭活性部位；5) 通過化學修飾目標分子相互增強或抑制；6) 具有類似作用，但活性持續時間作用範圍等不同。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-538214.html>

2-23 生物學領域被遺忘的自由基

已有 3125 次閱讀 2009-2-21 16:40 | 個人分類:[氫氣生物學](#) | 系統分類:[科研筆記](#) | 關鍵字:[氫氣](#),[論文](#),[氫分子醫學](#)

本文提到氫的問題,從自由基的角度分析氫的生物學效應

Forgotten Radicals in Biology

Rochette Luc, Catherine Vergely

Laboratoire De Physiopathologie Et Pharmacologie Cardiovasculaires Experimentales,
Facultes De Medecine Et Pharmacie, Dijon Cedex, France

Abstract

Redox reactions play key roles in intra- and inter-cellular signaling, and in adaptative processes of tissues

towards stress. Among the major free radicals with essential functions in cells are

reactive oxygen species

(ROS) including superoxide anion ($O_2^{\bullet-}$), hydroxyl radical ($\bullet OH$) and reactive nitrogen species (RNS) such as

nitric oxide ($\bullet NO$). In this article, we review the forgotten and new radicals with potential relevance to cardiovascular

pathophysiology. Approximately 0.3% of O_2

present in cytosol exists in its protonated form: hydroperoxyl radical ($HO_2^{\bullet}$)

Water (H_2O) can be split into two free radicals: $\bullet OH$ and hydrogen radical ($H^{\bullet}$).

Several

free radicals, including thiyl radicals ($RS^{\bullet}$) and nitrogen dioxide ($NO_2^{\bullet}$)

are known to isomerize double

bonds. In the omega-6 series of poly-unsaturated fatty acids (PUFAs), cis-trans

isomerization of γ -linolenate

and arachidonate catalyzed by $RS^{\bullet}$ has been investigated. Evidence is emerging that hydrogen disulphide

(H_2S) is a signaling molecule in vivo which can be a source of free radicals. The Cu-Zn superoxide dismutase

(SOD) enzyme can oxidize the ionized form of H_2S to hydro-sulphide radical: $HS^{\bullet}$.

Recent studies suggest

that H_2S plays an important function in cardiovascular functions. Carbonate radical, which can be formed

when $\bullet OH$ reacts with carbonate or bicarbonate ions, is also involved in the activity of Cu-Zn-SOD. Recently,

it has been reported that carbonate anion were potentially relevant oxidants of nucleic acids in physiological

environments. In conclusion, there is solid evidence supporting the formation of many free radicals by cells

leading which may play an important role in their homeostasis. (Int J Biomed Sci 2008; 4(4):255-259)

全文

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-216403.html>

2-24 自由基生物醫學發展方向

已有 4305 次閱讀 2008-4-28 12:56 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:自由基, 氫氣, 氫分子醫學

從自由基被發現到現在, 經歷了幾個重要階段:

1775 –Priestley: discovery of O₂ observation of toxic effect of O₂
1900 年確認化學領域自由基，產生自由基化學；
1900 - Gomberg: discovery of triphenylmethyl radical 三苯甲基的製備，首先確定了自由基的概念。

第一階段：輻射生物學

Until 1950/60: minimal attention was given to biological actions of free radicals and reactive oxygen species

輻射生物學的研究，證明自由基可以導致機體損傷，啟動了自由基生物學。開始沒有認識到體內存在自由基。

第二階段：SOD 和炎症反應

1969 - McKord and Fridovich: discovery of SOD and suggestion of the existence of endogenous superoxide。McKord and Fridovich 發現了 SOD 才認識到自由基是機體的成分。

1973 - Babior et al.: Recognition of the relationship between superoxide production and bactericidal activity of neutrophils 炎症反應與自由基的關係。

第三階段：缺血再灌注損傷

1981 - Granger et al.: recognition of the relationship between local ROS production and ischemia/reperfusion induced gut injury 缺血再灌注損傷與自由基的關係，引起了自由基生物學的一個高峰。這個階段大家認為，使用維生素等抗氧化物質可能是治療疾病的有效途徑。現在已經證明是錯誤的。

第四階段：自由基是重要的資訊分子

時間比較難以具體確認。這個階段早期，大家關注的重點是自由基損傷的效應，後期開始關注正面的作用。已經證明自由基是重要的資訊分子，離開了自由基是不行的，單純清除自由基是沒有意義的。一氧化氮的研究實際上就是這個年代的一個重要工作，後來獲得諾貝爾是自由基生物學領域的最高潮。

第五階段：針對性抗氧化策略

最近，人們在這些研究的基礎上，出現了兩個發展熱點：特異性抗氧化和內源性抗氧化。

特異性抗氧化是用比較特異的抗氧化物質來阻斷那些主要損害機體的自由基，保留正常或好的自由基的方法，日本人發現的一個藥物：衣達拉奉，就是一個典型代表。當然目前在臨床上使用的藥物不多，可能將來有更好的。

另一個方面就是 10 年前，發現有一個重要的抗氧化轉錄系統 NRF2，該因數能激動大部分內源性抗氧化系統：例如 HO-1、硫氧化還原蛋白、GSH 合成等，這些物質是體內抗氧化最有效的系統，不需要補充抗氧化物質，就可以發揮作用，而且不會造成過度抗氧化，實際上氧化還原最重要的是平衡，不是單純抗氧化。

許多天然化合物能激動這個途徑：例如來自十字花植物的蘿蔔硫素、薑黃素等，

作用很強。目前證明，這些藥物是十分有效的抗癌和抗氧化、抗衰老的物質。具有十分光明的前景。

123

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-23257.html>

2-25 金屬元素也屬於自由基

已有 2071 次閱讀 2010-5-19 15:00 |個人分類:[科研思路分享](#)|系統分類:[觀點評述](#)|關鍵字:自由基

自由基是指獨立存在的、具有不成對電子的分子、原子、離子和基團。

生物學上規定這個不成對電子必須是最外層。這個規定需要商榷。因為這樣把許多過渡金屬元素排除在自由基範圍內。在化學領域，沒有這樣的規定，從定義上看許多過渡金屬元素就屬於自由基，這是因為他們的許多性質是類似的。

個人的猜測是，自由基生物學領域開始把自由基作為“毒性分子”的範疇，而許多過渡金屬元素，例如鐵等都是屬於重要的生物活性物質，如果把它們也作為自由基，似乎難以理解。現在看來，許多自由基的作用與多過渡金屬元素沒有什麼區別，大家都是一樣的。因此，我覺得，現在應該重新考慮這個問題了。

幾個證據：

1、從定義上看，過渡金屬元素就屬於自由基。因為它們的原子中含有一個或多個不成對電子。有的金屬例如鋅，最外層就有不成對電子。

2、從生物學效應上看，過渡金屬元素與自由基非常類似，過多有害，不足也不好。

3、體內的許多自由基反應，過渡金屬元素都是重要的參與者。想想氧化磷酸化過程，許多金屬離子，特別是鐵離子，是作為電子傳遞體發揮作用的。電子傳遞，就是自由基反應。

4、fenton 反應，就是一些游離的過渡金屬元素特別是鐵離子與活性氧反應，產生的更毒的自由基。

意義

因為大家都是一樣的，化學性質類似，生物學作用特點類似。有利於理解自由基的雙面作用，特別有利於理解自由基的正面作用；

有利於理解過渡金屬元素雙面作用，特別有利於理解過渡金屬元素毒性作用。這樣就可以把研究一些金屬離子的領域與自由基生物學作為一類來研究和探討。例如，許多研究發現，金屬離子在許多疾病中具有非常重要的作用，而自由基也是這樣。大家都重要，實質上可能就是一回事。例如當，鐵離子過多時，容易發生 fenton 反應，產生毒性自由基。

這屬於回歸自然，本來就是一類物質，過去把它們人為分開，本來就不應該，容易引起混亂。

相關背景閱讀（引自多個網上資料）

一切物質都是由原子組成，原子（atom）指化學反應的基本微粒，原子在化學反應中不可分割。儘管原子的英文名稱（atom）本意是不能被進一步分割的最小粒子，但是，隨著科學的發展，原子被認為是由電子、質子、中子組成，它們被統稱為亞原子粒子。幾乎所有原子都含有上述三種亞原子粒子，但氦沒有中子，其離子（失去電子後）只是一個質子。

電子是構成原子的基本粒子之一，品質極小，帶負電，在原子中圍繞原子核旋轉。不同的電子數目不同，例如，每一個碳原子中含有 6 個電子，每一個氧原子中含有 8 個電子。能量高的離核較遠，能量低的離核較近。通常把電子在離核遠近不同的區域內運動稱為電子的分層排布。

核外電子排布的規律:1.電子是在原子核外距核由近及遠、能量由低至高的不同電子層上分層排布；2.每層最多容納的電子數為 n 的平方的二倍個(n 代表電子層數)；3.最外層電子數不超過 8 個(第一層不超過 2 個)，次外層不超過 18 個，倒數第三層不超過 32 個。4. 電子一般總是儘先排在能量最低的電子層裡，即先排第一層，當第一層排滿後，再排第二層，第二層排滿後，再排第三層。

當最外層電子數為 8，最內層電子數為 2 時，該原子就形成為相對穩定結構了【氦除外，氦的電子數為 2 但也是相對穩定結構】，不易發生化學反應，稀有氣體一般都為相對穩定結構，所以不易發生化學反應，而非稀有氣體能夠通過化學變化實現成為相對穩定結構，金屬元素的最外層電子數一般 <4 ，易失電子，而非金屬元素的最外層電子數一般 >4 ，易得電子。注：電子不能隨意拋給大自然。例如氯化鈉【即食鹽】，氯的最外層電子數是 7，易得電子 1 個電子，鈉的最外層電子數為 1 易失去一個電子，氯和鈉發生化學反應時，鈉將最外層電子給了氯，此時鈉和氯的電子電荷數都不等於原子核的電荷數了，鈉由於丟了一個電子就帶了一個正電荷了，而氯由於得了一個電子，就帶了一個負電荷，此時的氯和鈉都不能算是原子了，只能說是氯離子和鈉離子了。根據物理學，正負相吸，氯和鈉就將吸在一起，形成氯化鈉，大多數的化合物都是這樣結合的。

共價鍵（covalent bond）是化學鍵的一種，兩個或多個原子共同使用它們的

外層電子，在理想情況下達到電子飽和的狀態，由此組成比較穩定的化學結構叫做共價鍵。其本質是原子軌道重疊後，高概率地出現在兩個原子核之間的電子與兩個原子核之間的電性作用。需要指出：氫鍵雖然存在軌道重疊，但通常不算作共價鍵，而屬於分子間力。共價鍵與離子鍵之間沒有嚴格的界限，通常認為，兩元素電負性差值遠大於 1.7 時，成離子鍵；遠小於 1.7 時，成共價鍵；在 1.7 附近時，它們的成鍵具有離子鍵和共價鍵的雙重特性，離子極化理論可以很好的解釋這種現象。

化學變化的本質是舊鍵的斷裂和新鍵的形成，化學反應中，共價鍵存在兩種斷裂方式，在化學反應尤其是有機化學中有重要影響。

當共價鍵在發生均裂時，成鍵電子平均分給兩個原子（團），均裂產生的帶單電子的原子（團）稱為自由基，用“R·”表示，自由基具有反應活性，能參與化學反應，自由基反應一般在光或熱的作用下進行。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-326270.html>

2-26 關於還原損傷和氧化損傷

已有 3291 次閱讀 2008-3-29 15:16 |個人分類:科研思路分享|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣,論文,氫分子醫學

氧化還原是生物體內最常見的化學過程，例如能量代謝就是由一系列氧化還原反應所組成。自由基的發現已經有 100 年了，生物體內自由基的發現首先是在放射生物學領域，發現自由基是放射損傷的基礎，然後在潛水醫學領域，發現高氧分壓對機體造成損傷也是自由基增加，後來由於發現 SOD，確認了自由基是體內一種成分，參與體內的生物過程，隨著缺血再灌注損傷研究的深入，發現缺血再灌注與自由基關係密切，後來發現腫瘤、免疫等各種生命過程都與自由基有關。

在這些研究過程中，開始都是研究自由基對機體的損傷或者不利作用的。後來發現，自由基有很多正面作用，但這些正面作用往往不被大眾接受，甚至很多生物學領域的人也不願意或者故意不承認。

隨著 NO 的發現，特別是獲得了諾貝爾獎後，這個情況有所改觀。但自由基作為毒性分子的觀念一直深入人心。

實際情況如何，自由基是一種重要的活性分子，與信號分子、各種活性物質沒有根本區別，如果一定要區分，就是他們具有獨特的作用，實際上沒有區別。

那麼，出現談自由基色變的責任在誰？

我認為在生物學家，沒有把一些新觀念和進展及時進行宣傳，甚至宣傳一些錯誤的東西，例如研究和誇張各種所謂抗氧化物質，這些事情值得我們深思。

這裡提一個觀念：還原損傷。因為氧化損傷的觀念是不完整的。

首先氧化與還原常是同時進行的，一個蛋白或者核酸等正常生物大分子，可以受到自由基的作用，被氧化，也可能被還原，無論是被氧化，還是被還原，都發生了氧化還原反應，常常被統統叫氧化損傷。這是不對的，一定要區分，正常分子被氧化，還是被還原，來區分兩類完全不同的變化或者損傷形式。因此我認為應該叫，氧化還原損傷，或者叫氧化損傷和還原損傷，我認為後者更理想。只有這樣，才能針對不同的類型採用不同的方法和措施進行治療和預防。而避免發生強調抗氧化，忽視抗還原損傷的情況。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-19806.html>

2-27 再談還原損傷

已有 2908 次閱讀 2008-4-10 09:05 | 個人分類: 科研思路分享

自由基是有自由電子的分子或基團，大部分情況下，人們一直強調其氧化作用，實際上自由電子的作用是雙面，有形成雙電子的趨勢，就是說，可以失去電子，也可以獲得電子。再具體一些就是，自由基有氧化作用，也有還原作用，當然有的自由基氧化作用強，例如羥自由基，主要是有強烈的獲得電子的趨勢，有些自由基還原作用強，例如半醌（想一下氧化磷酸化過程），主要是把電子送給別人，有些自由基，兩個作用差不多。

既然是這樣，自由基的作用，就必須分為氧化型和還原性。實際上，具有氧化和還原作用的很多物質都可以用這個標準去劃分，例如那些所謂的抗氧化物質，維生素 C、E 等，他們的作用主要就與還原性自由基類似。這樣的話，大家就不會把抗氧化看得過於複雜了。

過去，大家對自由基的看法主要是強調其氧化性，當然氧化作用強，一般毒性強，是造成這樣結果的重要原因。既然氧化還原是一個平衡，存在氧化損傷，必然就存在還原損傷，針對氧化損傷，用還原性物質，但對還原損傷，用什麼？

一個典型的還原損傷是在缺血或缺氧過程，

我們知道，氧是生物體系內唯一的電子最終接受體，就是說，氧氣是氧化的源泉，沒有這個物質，許多生物體是無法生存的，也就是說沒有氧化，生物無法生存，因此，氧化對生命是第一位的。

當氧氣不足時，組織內最重要的改變是還原性增強，這方面有很多證據，主要表現為 NADPH 水準增加，NADP 減少。這種強烈的還原性，是造成組織損傷的重要原因。在這種情況下，維生素 C 不僅沒有好處，反而成為提供毒性的分子。因為他們也是還原性的物質。大部分文章和教材，不強調這個還原損傷，而強調在缺血後再灌注引起的繼發氧化損傷，實際上也不是氧化損傷，是在缺血過程中產生的大量還原性物質，遇到氧氣後，迫不及待地將氧氣變成了各種活性氧，這些活性氧有一些變成氧化作用很強的物質，導致組織損傷，於是就又出現了氧化損傷。許多人不去考慮還原性原因，只強調氧化，最常用的就是這個模型，稱為氧反常等。

無論是氧化損傷，還是還原損傷，最終發揮作用的是氧化損傷，這也是人們不重視還原損傷的重要原因，而發揮氧化損傷的代表只是那些具有很強作用的少數自由基。例如亞硝酸陰離子和羥自由基。絕對不是所有的自由基。

因此，有效的抗氧化治療，需要注意的是，應該用特異性很強的物質，這些物質的還原性不強，否則可能具有還原損傷效應，如維生素 C 等。只能與這些毒性最強，真正產生傷害的亞硝酸陰離子和羥自由基直接反應。

目前比較有前途的幾個是：尿酸、衣達拉豐（藥物）、氫氣、FK106(免疫抑制藥物)。另外一個比較有前途的是啟動內源性抗氧化系統的方法，就是氧化反應元件的激動物，例如蘿蔔硫素、薑黃素，這些藥物具有非常好的抗癌作用，目前是研究的熱點。也是將來抗氧化研究的趨勢。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-21174.html>

2-28 負氫離子資料追蹤

已有 1886 次閱讀 2011-10-18 23:08 | 個人分類:[氫氣生物學](#) | 系統分類:[觀點評述](#) | 關鍵字:white style class 資料 資訊

關於負氫離子的最經典文獻：從英文名字上看容易誤解，但我不知道這個粉末是什麼東西，請化學領域的老師給指點。這個東西到底是什麼物質，是否真的可以吸附負氫離子，這個東西會不會對身體產生危害，這個東西自然界是否存在等。

[Synthesis of a novel anionic hydride organosiloxane presenting biochemical properties.pdf](#)

商業宣傳有時候會誤導資訊的傳播，所謂負氫離子，我查找源頭，結果發現就是 silica hydride，中文翻譯應該是四氫化矽，但從原始文獻中發現不是這個東西。具體要請化學領域的老師解釋了。治療疾病方面的研究也有一些，但不是很多。

現在整理如下。以讓醫學生物學領域的同行對這個東西深入瞭解。弄清楚這個東西是否真的具有治療疾病的作用，是否有臨床證據，治療疾病的真正機制是什麼，是否真的是負氫離子，或者只是一個幌子。

如果把該物質作為食物添加劑，消費者必須首先瞭解的資訊是：Silica hydride is a colloidal mineral compound containing silicon, oxygen, and hydrogen. According to the developers of this supplement, silica hydride contains a large number of loosely bound electrons that are available to help neutralize potentially dangerous free radicals. Test tube studies have demonstrated that silica hydride does neutralize free radicals and preserves the health of cells exposed to these radicals. However, whether silica hydride can be absorbed from the gastrointestinal tract and whether it will affect the health of animals or humans has not been adequately tested. 資料來源：

<http://www.evitamins.com/encyclopedia/assets/nutritional-supplement/silica-hydride/~default>

該物質是含矽氧和氫的膠體，根據發明者的說法，該物質具有中和自由基的作用，證據來自體外試驗和暴露在自由基的細胞學研究。但是是否這種物質可以被人體胃腸道吸收，是否對人和動物的健康有好處，沒有足夠的試驗。

這是來自臺灣的最新研究報導，證明可以治療四氯化碳誘導的肝臟損傷。研究採用經典肝臟損傷模型，給動物每天吃 100-500mg/Kg 體重的該藥物（60 公斤人體相當於 5-30 克）。經過 8 周模型後，檢測肝臟功能、氧化指標和肝臟組織學觀察，結果發現，該藥物具有保護大鼠肝臟的作用。

Food Chem Toxicol. 2010 Jun;48(6):1644-53. Epub 2010 Mar 27.

Protective effects of silica hydride against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice.

Hsu YW, Tsai CF, Chuang WC, Chen WK, Ho YC, Lu FJ.

Source

Department of Applied Chemistry, Chung Shan Medical University, Taichung City, Taiwan.

Abstract

The protective effects of MegaHydrate silica hydride against liver damage were evaluated by its attenuation of carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatotoxicity in mice. Male ICR mice were orally treated with silica hydride (104, 208 and 520 mg/kg) or silymarin (200 mg/kg) daily, with administration of CCl₄ (1 mL/kg, 20% CCl₄ in olive oil) twice a week for eight weeks. The results showed that oral administration of silica hydride significantly reduced the elevated serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), triglyceride (TG), and cholesterol and the level of malondialdehyde (MDA) in the liver

that were induced by CCl₄ in mice. Moreover, the silica-hydride treatment was also found to significantly increase the activities of superoxide dismutase (SOD), catalase, and glutathione peroxidase (GSH-Px), as well as increase the GSH content, in the liver. Liver histopathology also showed that silica hydride reduced the incidence of liver lesions induced by CCl₄. The results suggest that silica hydride exhibits potent hepatoprotective effects on CCl₄-induced liver damage in mice, likely due to both the increase of antioxidant-defense system activity and the inhibition of lipid peroxidation.

Copyright 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

這是來自發明人的最近研究，證明該物質具有抗氧化作用，特別是具有清除毒性自由基，羥基自由基的能力。採用電子自旋、線粒體膜電位等檢測手段，證明具有抗氧化作用。

J Med Food. 2003 Fall;6(3):249-53.

Evaluation of hydroxyl radical-scavenging abilities of silica hydride, an antioxidant compound, by a Fe²⁺-EDTA-induced 2-hydroxyterephthalate fluorometric analysis.

Stephanson CJ, Stephanson AM, Flanagan GP.

Source

Flantech Group, Watsonville, California 95076, USA.

Abstract

The hydroxyl radical scavenging capacity and efficacy of a novel organosiliceous anionic hydride compound, silica hydride, were quantified by a recently developed method. The method measures a direct relationship between the hydroxyl radical scavenging capability of the antioxidant compound and the linear decrease in signal from a fluorescent 2-hydroxyterephthalate product created by reacting an Fe(2+)-EDTA complex in the presence of a potential radical scavenger. A fluorescence signal half-inhibition, IC(50), value of 1.4 +/- 0.1 μ M was obtained for silica hydride compounds. The validity of the analysis was verified by electron spin resonance spectroscopy, spectrophotometric analysis of NAD(+)/NADH ratios, mitochondrial membrane potential measurements, and assays of both cytochrome c (Fe(3+)) to cytochrome c (Fe(2+)) and epinephrine to adrenochrome reductions.

發明人關於該物質抗氧化作用的細胞學試驗，發表在比較好的雜誌上的一篇研究論文。這個文章說明這個物質確實具有抗氧化作用。

Original contribution

Antioxidant capacity of silica hydride: a combinational photosensitization and fluorescence detection assay

Cory J. Stephanson^{*, a}, G.Patrick Flanagan^{*, a}

* Flantech Group, Watsonville, CA, USA

Received 24 April 2003; revised 27 June 2003; Accepted 24 July 2003. Available online 14 October 2003.

Abstract

Utilizing a novel combinational technique incorporating spectrafluorometry and photosensitization, this analysis determined cell viability and cytotoxicity through the introduction of reactive oxygen species and measurement of plasma membrane integrity. Chinese hamster ovary and mouse hybridoma cells were treated with silica hydride after being photosensitized with singlet oxygen, hydroxyl/superoxide, and hydroxyl reactive oxygen species through the use of rose Bengal diacetate, malachite green, and N,N'-bis(2-hydroperoxy-2-methoxyethyl)-1,4,5,8-naphthalldiimide, respectively. The analysis resulted in an easy and effective method for quantifying reactive oxygen species reduction and characterized the radical reduction efficacy of silica hydride at 97% ($\pm 0.68\%$, $\sigma = 0.84$) against singlet oxygen species and over 87% ($\pm 0.56\%$, $\sigma = 0.70$) for the combination of hydroxyl and superoxide reactive species, and 98% ($\pm 0.37\%$, $\sigma = 0.47$) effective for hydroxyl radical species. Nontreated photosensitized controls showed less than 1% viability under the same conditions.

Loader.rt("abs_end");
Loader.feature('lp_embed').qCode("loadEmbedContent(EMBED_APC,
'embedAPCModule');") Keywords: Oxygen; Free radicals; Photosensitization; Silica; Hydride; Fluorescence; Antioxidant

Article Outline

Introduction

Materials and methods

- o Chemicals
- o Cell preparation
- o Singlet oxygen ROS introduction
- o Hydroxyl and superoxide ROS introduction
- o Hydroxyl radical introduction
- o Cell viability and cytotoxicity staining

- o Control preparation
- o Silica hydride preparation
- o Experimental

Results

Discussion

Acknowledgements

References

View Within Article

View Within Article

View Within Article

View Within Article

View Within Article

View Within Article

Table 1. Overview of the Experimental Parameters for the Analysis

View Within Article

Table 2. Results of the Photosensitization Assay for the Analysis of ROS Reduction by the Silica Hydride Compound

View Within Article

網路上關於該物質的資料

[http://www.tuberoase.com/Hydrogen and Oxygen.html](http://www.tuberoase.com/Hydrogen_and_Oxygen.html)

Everyone knows that the body needs oxygen in order to live. So much emphasis has been placed on oxygen as the essential element allowing us to exist on the planet, that we tend to forget the other equally essential element namely *hydrogen*. Without hydrogen to combine with oxygen we wouldn't have water. Oxygen burns hydrogen in the living system, releasing the energy that runs our bodies. Hydrogen is "the fuel of life." It is essential to most biological processes in its atomic form, positive proton form or negative ion form. Studies have shown that the human body stores hydrogen in its tissues. As we age, tissue hydrogen-depletion may lead to many of the symptoms of the aging process. This may cause sub-clinical dehydration since it appears that hydrogen may play a role in hydrating our cells. Hydrogen makes up 90% of the matter in the known Universe; helium makes up 9%. All the other elements in the Universe are found in the remaining 1%. Since hydrogen is so abundant, you would think that we know all there is to know about it, but we are just now learning about its importance in the living system.

The word *hydrogen* comes from the Greek language and it means "water-former." Indeed, we all know that water, the matrix or mother of life, is made from hydrogen and oxygen. In fact, water is formed when hydrogen is burned by oxygen. We create pure water every day as a product of our metabolism. When we burn hydrogen in our cells, the energy that is released is used to run our bodies. Hydrogen is the lightest and smallest element known to science. Due to its small size, hydrogen easily travels throughout the body. It can also loosely hold another electron (in its outer shell), in which case it is called *H minus* (H-) or *reduced hydrogen*. No electron moves in the living system unless it is accompanied by hydrogen. In the absence of an adequate supply of negative hydrogen ions, intracellular function, intercellular communication and energy production are inhibited, toxins and free radicals accumulate and health deteriorates.

ATP

Inside all cells are varying numbers of small energy factories, known as *mitochondria*. The more active the tissue the greater the number of mitochondria. These mitochondria produce the energy currency of the body called ATP (*adenosine triphosphate*). Adenosine triphosphate is a biochemical energy battery that supplies almost all the energy needs of the human body. Hydrogen produces ATP molecules by moving electrons along the mitochondrial electron transport chain. Our purpose of eating food is to ultimately create ATP, which could be called the source of life's energy. Hydrogen from food supplies the needed protons and electrons for the mitochondrial electron transport chain to make ATP. We each use about one-half pound of pure hydrogen every day just for the production of ATP. Attaching hydrogen to a molecule means lending energy to it. Since in hydrogen the electron and proton are loosely coupled, by attaching a hydrogen we essentially attach an electron.

Free Radicals and Antioxidants

High levels of free radicals are a major cause of aging, as well as many acute and chronic diseases. A free radical is a toxic compound that has lost a negatively charged electron, produced in the body as a by-product of metabolic oxidation. It therefore carries a positive charge and is unstable. It is capable of attracting an electron away from a vital cellular site such as the electron-rich DNA. Loss of an electron can damage a cell and alter its ability to perform its special function or to replicate itself normally. Levels of free radicals are higher in people exposed to air or water pollution, commercial animal products, toxic chemicals, or cigarette smoke. An *antioxidant* is a compound, which has a weak attraction to one of its electrons. It therefore readily surrenders an electron to a free radical, stabilizing and neutralizing the free radical, which then becomes a stable compound. Having surrendered an electron, the antioxidant itself may temporarily become a free radical, but a less aggressive one until it captures an electron from another antioxidant, to replace the one given up, in a cascade of electron transfers to milder, and milder, and less damaging compounds.

Mega Hydrate, however, is the one, unique antioxidant that does not become a free radical. The electron it surrenders is an extra electron. The hydrogen ion in *Mega Hydrate* becomes stable hydrogen, balanced with one electron and one proton. Antioxidant compounds are produced by the body, but are also obtained either from food or from dietary supplements. Vitamin C, Beta-carotene, vitamin E, and selenium are well known as water and fat soluble antioxidants, found in fruits, vegetables and phytonutrient supplements such as spirulina plankton. Another antioxidant compound is *isproanthocyanidins*, extracted from grape seeds, or pine bark. It is significant to this discussion to realize that each molecule of an antioxidant compound, no matter how large the molecule, surrenders only one electron. The hydrogen atom is the smallest of all elements and has as much antioxidant power as the large, complex compounds described above. Since the H- form is prevalent in nature it could be called an ever present antioxidant. Hydrogen when in the *hydride* (H-) state is found in most fresh fruits and vegetables, as well as in actively moving water.

Cellular Conductivity

The living system contains numerous chemical messengers that carry information and trigger events in metabolism. Virtually every action that takes place in the body requires communication of chemical messages from one cell to another, conducted by electrons passing through extra cellular fluids. An optimal level of conductivity in these fluids is essential to life and all activity. Abert Sent-Gyorgyi, the Nobel laureate who discovered Vitamin C, found that the tissues of the animal body store hydrogen in vast quantities. Different organ tissues "pool" hydrogen in different amounts. For example, he found that the order of hydrogen-pooling is the following:

Liver > Intestine > Kidney > Heart > Lung > Spleen

Liver tissues store the most hydrogen, while the spleen stores the least. This is interesting in view of the fact that the liver is the body's first line of defense and needs a supply of the most antioxidants in order to do its work of detoxification.

Aging

Transport of hydrogen is the missing factor in the search for the cause of the aging process and the secret to age reversal. As we grow older, our cells become dehydrated and our hydrogen pool becomes depleted. The hydrogen pool protects our cells from free-radical damage. Free radicals are responsible for the aging process. There is a paradox in medicine, and that is the fact that oxygen is the source of all life and is also the major cause of aging. Much effort is being expended to find powerful antioxidants that may control or reverse cell damage by oxidative free-radicals. The single factor that is common to all antioxidants is that they are sources of hydrogen. Hydrogen is the ultimate antioxidant.

Carbon Cycle

We have all heard about the *carbon cycle* in biology. The carbon cycle is the process by which plants use sunlight and water to create carbohydrates and other food stuffs. These are then used as food by animals who eat the plants. Animals exhale carbon dioxide gas which is then taken up by plants. The plants then use the carbon to make more carbohydrates, proteins and lipids (fats) which then serve as animal food. The carbon cycle could actually be renamed the *hydrogen cycle*. Plants create carbohydrates, proteins and lipids by attaching hydrogen to carbon atoms like hats on a hat-rack. Carbohydrates contain an equal amount of carbon, hydrogen and oxygen. We can say that all the foods that nourish us are primarily sources of hydrogen. We can see that the life cycle is really a hydrogen cycle. The "burning of the hydrogen" is a secret of life. Life energy is controlled by burning hydrogen.

Free hydrogen that is released from the carbohydrates, proteins and lipids are carried into the mitochondria (power plant in each cells) by a process known as the *hydrogen shuttle* where they are used to make ATP. In this process, hydrogen is burned by oxygen, releasing energy. The final product from the burning of hydrogen is water. This extra water is eliminated from the body and is eventually taken up by plants and split by *photosynthesis* to make more carbohydrates, proteins and lipids. In biological systems, hydrogen and electrons travel together in pairs. When this combination meets up with a positively charged cell-damaging free radical, the hydrogen may react with the free radical and neutralize it so that no further cell damage may occur.

By consuming large quantities every day a new transport system is created that makes hydrogen available to the cells without first having to be attached to food. These electrons are available in the gastrointestinal tract to neutralize free radicals that occur from poor digestion and microbial imbalance.

Since hydrogen bonds are the "glue" that holds together the molecules in the DNA double helix, these bonds can be activated and energized. As we age, the DNA helix coils tighter and tighter, losing flexibility. This contraction of the DNA coil may reduce the number of times that our cells can divide. Normally, our cells can only divide about 50 times before they cease reproduction. If we are able to loosen the DNA helix

by activating the DNA hydrogen bonds, it will have a profound effect on our ability to increase the regeneration of our cells. The DNA helix floats in water and is therefore hydrated. The tightening of the helix with aging may be a reflection of the loss of the hydrogen pool with aging. By restoring a plentiful supply of the hydrogen pool, these spirals naturally unwind and regain their ability to stimulate cellular reproduction. Symptoms of hydrogen depletion include chronic fatigue, depression, hormone imbalances and indigestion. As our tissues are depleted of hydrogen, they become stiff and lose flexibility. Dehydrated tendons and muscles tear more easily, and dehydrated bones become brittle. Loss of lung flexibility leads to loss of oxygen. By replenishing our hydrogen stores, we can relieve many of these conditions brought about by hydrogen depletion.

Colloidal Mineral Clusters

Colloid minerals are minerals that are insoluble in water. Colloidal minerals are not ionized into *anions* and *cations* like mineral salts. Colloid minerals are so tiny that they cannot be seen except with powerful microscopes. Instead of being ionized, they're suspended in water by a force known as *zeta potential*. Zeta potential represents a basic law of Nature, and it plays a vital role in all forms of plant and animal life. It is the force that maintains the discreteness of the billions of circulating cells which nourish the organism. If zeta potential is low, toxins cannot be suspended for elimination, and nutrients cannot be suspended for transportation to the cells. The whole system becomes clogged.

Mega H-

In 1984 Patrick and Gael Crystal Flannagan created a new type of colloidal mineral cluster that is only 50 angstroms in diameter. These minerals are so small (10 to 12 atoms in diameter) that 1,600 of them would fit side by side on a red blood cell. These have since been trade marketed under the name of Mega H-. These clusters act like tiny magnets, drawing water molecules to their surface, creating *liquid crystals* in the process. The electrical charge on these minerals alters the properties of water so that they produce the properties of Hunza water (the Hunza normally live to more than 100 years)--that is significantly different from water found anywhere else.

A new emerging science, known as *cluster chemistry*, has shown that minerals in this size range have profound, unusual properties not found in any other form of matter. These tiny mineral clusters energize practically all nutrients with which they come in contact. When a substance is reduced in size to this dimension, electrons travel all over the surface of the mineral instead of being confined to localized areas like electrons found on ordinary colloids. These electron clouds form a *zeta potential* or negative electrical charge that attracts and organizes water molecules, thus building a liquid crystal structure. Negatively ionized hydrogen atoms are not found in ordinary water. All water contains hydrogen atoms with a positive charge. The hydrogen protons that are found in ordinary water control the pH or acid-alkaline balance. The negatively charged hydrogen protons are the most powerful electron donors known to

chemistry. These atoms are extremely powerful free-radical scavengers. This can be measured with a pH meter.

Water

Together, hydrogen and oxygen combine to create water (H₂O). Water constitutes four-fifths (80%) of the body's weight and performs and supports the internal functions of animals and plants. Body temperature is regulated through water. Water makes up 92% of the blood of the body and nearly 98% of intestinal, gastric, salivary and pancreatic juices. Water holds all nutritive factors in solution and acts as a transportation medium of these substances. Water is necessary for proper digestion of food. One most important function of water is to flush toxins and salt from the body. Negative hydrogen ions are normally found in the fluids of healthy living systems rather than water that is found in ordinary mineral or tap water. When we drink ordinary water, we have to convert it into cellular water before the cells can use it. If we cannot convert water into the structure of cellular water, it passes through our bodies and may leave our cells dehydrated. The consumption of oxidized foods and beverages tend to affect unfavorably the chemical characteristics of the body fluids. Many foods and beverages are highly oxidized and devoid of electrons. Likewise, the addition to one's diet of negative hydrogen ions, found to be especially high in organically grown vegetables, tends to affect the body fluids in a favorable manner.

Water has been called the *mother and matrix of all life*. Water is so much a part of life that we tend to ignore it and look elsewhere for the magic bullet, the secret herb or nutrient that will increase health and vigor and extend life-span. Water affects our health more than any other nutrient. Recent discoveries about the significance of water and its function in the living system may forever change our view of water. All the symptoms of aging are in one way or another accompanied by slow dehydration of the cells of vital tissues associated with free-radical oxidative damage. Dr. Alexis Carrel received the Nobel prize for keeping the cells of a chicken heart alive for 34 years. Dr. Carrel said: "The cell is immortal. It is merely the fluid (water) in which it floats that degenerates. Renew this fluid at intervals, give the cells what they require for nutrition, and as far as we know, the pulsation of life may go on forever." No matter how much tap water we drink, we cannot seem to slow down the inevitable starvation of vital tissues for the fluid; that is everywhere. There is much more to tissue hydration than simply drinking ordinary water. Tissue water is as different from spring water as milk is from apple juice.

Oxidation/Reduction Potential

The *oxidation/reduction potential* (ORP) is a measurement of the potential for a reaction to occur, and represents electron concentration and activity level. An ORP in the *plus* range indicates *oxidation*, i.e. the absence of energy, and an inability to perform additional chemical reactions. An ORP in the *negative* range indicates *chemical reduction*, i.e. the presence of electrons, potential energy, and the ability to generate additional chemical reactions. ORP is therefore a measure of energy

potential. The more negative the ORP, the more electrons present (in relation to the number of protons), and the more energy available. Biological redox reactions are a result of hydrogen being the essential electron donor, and oxygen being the essential electron acceptor. This can be measured with an ORP meter. The water we drink from the tap differs substantially from the water which bathes the tissues and cells in our bodies. Tap water has a surface tension of approximately 73 dynes/cm. The water around our cells has a surface tension of approximately 45 dynes/cm. It is necessary, therefore, that the body reduce the surface tension of water we consume in order for nutrients to pass through cell walls, and for toxins to pass out of the cells. Mega H- in water expedites this process. The negative hydride ions in Mega H- alter the water consumed with the food and supplements in our diet, to have a lower surface tension and an increased conductivity.

A low surface tension in the extra cellular fluids is also important in the removal of toxins from the cells and into lymph and venous blood for removal from the body. When one 250 mg capsule of *Mega H-* is added to water the pH increases to approximately 8.5 and the ORP decreases to -650 millivolts, having tremendous implications for health. First the increased alkaline pH neutralizes the acid terrain of the body, so prevalent due to today's artificial and fast paced life style. Second, the -650 millivolts means the solution is rich in electrons loosely bound to hydrogen.

When these special colloidal mineral clusters are added to ordinary distilled water, a number of extremely complex physical changes occur, including:

- 1) The high zeta potential attracts water molecules to the vicinity of the colloid where the water molecules are strongly polarized into forming hollow cages that resemble geodesic domes.
- 2) This ordering of molecules reduces the entropy of water. This means that there is an increase in free energy in water and the water can now support chemical reactions more easily and with less energy than before.
- 3) The surface tension or energy required to break the surface of water is greatly reduced. The phenomenon known as "wetting" is dependent on surface tension. The lower the surface tension the wetter the water. This means that the water requires less energy to wet substances.
- 4) The colloidal mineral cluster can act as vast reservoirs of negatively ionized hydrogen atoms.

When these mineral clusters are taken on a daily basis, a significant increase in both *aerobic* and *resistance* training performance is experienced. Also, due to increased mitochondrial efficiency, one experiences rapid recovery from infections, inflammations and injuries, both acute and chronic. These geodesic dome-like cages were first predicted by two-time Nobel Prize winner, Linus Pauling, in 1959 in his classic book, *The Hydrogen Bond*.

The following test has been performed and replicated by several groups of scientists with the same results. It provides yet more data indicating that Mega H- is a contributor to good health.

—

PHOTO 1 below shows a microscopic view of a blood sample from a subject with low zeta potential. The blood cells are clustered together and trap waste elements between them. Note the clustering effect may be a result of dehydration from caffeine, alcohol, heat, and stress: all commonly found in people today.

—

The test subject was given 500 mg (or two 250 mg capsules) of Silica Hydride - the active ingredient in Mega H- - mixed with 8 oz of water.

—

Twenty minutes later, another blood sample taken from the test subject was viewed under a microscope (as seen in PHOTO 2 below). The evenly-dispersed blood cells indicates high zeta potential. The blood cells appear pristine, as if the substances trapped between the cells have been cleansed. The surface area of the cells has increased allowing exponentially more nutrients into the cells and more toxins to be removed.____

Mega H-'s Silica Hydride is the only known supplement to dramatically increase zeta potential._

Nationwide Food Consumption Surveys have shown that a portion of the population may be dehydrated. Why do people lack hydration? This may be due to a poor thirst mechanism as we get older, dissatisfaction with the taste of water, the consumption of caffeine and alcohol, climate controlled environments (both heated and air conditioned), and excessive exercise. With water loss at 2% of body weight, individuals experience impaired physiological and mental performance. Double blind placebo studies clearly demonstrate that the Silica Hydride in Mega H- dramatically increases total body water in just four weeks!

負氫離子的本質：名字是四氫化矽，但好像不是這個東西。發明人最早的文獻表明是一個類似苯環的結構。文獻見：

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-498284.html>

2-29 負氫離子是否能治病

已有 3521 次閱讀 2011-10-17 12:29 | 個人分類: 生活點滴 | 系統分類: 觀點評述 | 關鍵字: 產品 會議 上海交通 發明人 科技報

最近有一個關於保健品的新名詞，就是負氫離子。而且我們的科技報是宣傳這個概念的主要媒體，上海交通大學與日本的該產品發明人舉辦了一個會議，對這個產品進行了廣泛宣傳，會議內容主要是關於負氫離子的含義和一些患者使用效果的個案。個案本身就不是能作為確定效果進行宣傳的，但許多產品都這樣做，從商業角度考慮這樣作也無妨。

我接到許多朋友來信問，這個負氫離子是什麼東西？是不是與氫氣或氫水是一個事情。我開始也沒有注意這個事情，後來問的人多了，我就查查相關資料，瞭解瞭解這個概念。到底什麼是負氫離子，老實說我到現在也不是非常瞭解。只從相關介紹中瞭解到，這個負氫離子好像不是學術詞彙，而是商業概念，這類似於鹼性水的概念。只不過現在的說法更接近學術，似乎有一些道理。

負氫離子是一個物理學上的概念，這個解釋相對比較靠譜：
<http://www.hudong.com/wiki/%E8%B4%9F%E6%B0%A2%E7%A6%BB%E5%AD%90%E5%90%B8%E6%94%B6>

根據介紹，負氫離子就是氫原子在加一個電子，這個負氫離子是確實存在的一種物質狀態，但是如果負氫離子真的可以進入人體，就不是像宣傳的那樣真的可以治療疾病，這樣的強還原物質只能破壞身體的氧化平衡，而不是抗氧化。為什麼還原性強的物質不能發揮抗氧化作用，這個觀點我早就說過多次。熟悉生物學的人都知道，我們身體內的蛋白是最重要的生物活性物質，這些蛋白要保持功能必須是在正常的氧化還原狀態，否則無法保持三維結構，例如一個簡單的蛋白：胰島素，需要有二硫鍵才能維持正常結構和功能，如果把胰島素與強還原物質放在一起，那麼這個正常結構就會受到破壞，也就失去功能了。身體內許多蛋白質都必須是在這樣的環境中才能保持功能。如果身體內真的有許多負氫離子，那麼這些蛋白質就會受到破壞。我們大家都熟悉的輻射線損害身體的一個重要原因就是身體內受到照射後可以產生大量的氫原子，氫原子本身就是一種致命的自由基，對身體造成還原性損傷。而負氫離子雖然不是自由基，但還原性更強，對身體也應該會造成損傷，而不是保護。

關於負氫離子，有的人說身體內線粒體可以產生大量負氫離子，關於線粒體的功能，我學的比較多的是在大學期間的生物化學關於三羧酸迴圈和氧化磷酸化，至少在生物化學的最新版本中從沒有出現過負氫離子這樣的概念。儘管三羧酸迴圈可以提供許多供氫體或供電子體（供氫體可以水解一個氫離子（H⁺）和一個負離子），這些供氫體確實是給氧化磷酸化提供電子的載體，是產生 ATP 的關鍵，但要知道，人體內每天產生的這類供電子體是用公斤來計算的，即使不算載體，只計算氫原子，也是相當數量的，只要瞭解每天一個人需要的氧氣（500 克重

量)就可以推算出人體內有多少氫原子被氧化。如此大量的周轉量，依靠外來補充幾乎是不可能的。只能依靠身體消耗基本的能量物質：糖、蛋白和脂肪，而不是依靠什麼水來補充。氫氣不能，負氫離子也不能。

有人說負氫離子可以自由進入血腦屏障和細胞膜，這也是不正確的。如果說氫氣、氧氣可以自由進入細胞膜和血腦屏障，那是可以說的通的。如果真的是負氫離子，那麼是非常困難的，因為這些結構是脂質為主的成分，恰好對離子是具有屏障作用的，不會因為負氫離子小就沒有屏障，對小分子脂類物質缺乏屏障作用。

從相關資料中介紹說負氫離子的顆粒可以產生氫氣，可以這麼說，除非這些顆粒中存在還原性物質，例如金屬鎂、鐵、鋁，或者氫化金屬如氫化鈣、鎂等，或者給外加電流，否則是無法產生氫氣的。如果加水就可以產生氫氣，不需要外加還原和能量，那就和永動機差不多。用水可以連續產生氫氣，要知道氫氣是可以作為能源的，那麼這可是巨大大科技進展，可這不符合能量守恆定律。比較合理的解釋是因為商業宣傳，掩蓋了一些真相，但不能為宣傳而愚弄我們的百姓，要告訴大家真相。

按說，如果真的如宣傳的那樣有效果，即使是保健品，也應該有一些正式的研究報告，可惜我沒有查到相關報導，這樣就很難說這些說法是獲得生物學領域的認可。希望瞭解情況的老師能幫助提供一些關於負氫離子治療疾病的研究論文或報告供學習。

查到如下資料，說是發表的文章，但全部都是在會議上發表的，因此可信度有限。從會議資料的題目推測，這個所謂的負氫離子本質有可能就是金屬氫化物，金屬氫化物比金屬產生的氫氣更多，而且穩定性更好，比較適合與使用，其本質作用仍應該是氫氣的作用。

負氫離子研究在日本發表的論文有哪些？

<http://www.liangyilz.com/show.aspx?id=268&cid=12>

2007.06 日本腦科學會 發表結果 認為負氫離子食品對腦內丙二醛的生成有抑制作用

2007.07 SAM 研究協議會 負氫離子食品對早衰實驗鼠的腦內過氧化類脂體的生成有抑制作用。服用負氫離子食品的早衰實驗鼠們都毛色鮮亮，活力十足。

2008.03 日本植物生理學會 先利用具有極性的素陶瓷小球製造出鹼性還原水，觀察插入還原水的鮮花，把采下的鮮花插入裝有陶瓷小球的水中，鮮花就象長在泥中一樣，繼續生長也不枯萎，能保存長達三年以上。

2008.06 日本腦科學會 發表於負氫離子食品腦內抗氧化功效的評價，把負氫離子食品當飼料喂給實驗鼠後，能縮短清除腦內氧自由基的時間，而且和其它抗氧化物質放在一起使用的話能提高抗氧化的効力。比如說經證實，能進一步提升已知的最強抗氧化物質的組合維生素 E、C 的抗氧化能力。

2008.10 日本藥學會東北支部大會 發表關於水的氫溶存性的研究 水中加入特殊的陶瓷小球和氫化金屬後，水的物理性質發生改變，氫氣能夠保存在裡面。

2009.03 日本植物生理學會 由具有極性的陶瓷小球的氫化而放出的 H-對於鮮花的影響 由實驗得知，由陶瓷小球放出氫然後氫化而得到的負氫離子的量是與引起 H⁺的膜輸送的質子驅動力有某種聯繫的，因此，插入其中的鮮花的提早開花，促進生長，延長花的壽命，我們都可以隨意控制。

2009.04 日本內科學總會 發表負氫離子食品對於高血脂病的功效。負氫離子食品能降低中性脂肪的指數和減肥對糖尿病患者的 ALC 也有明顯改善，服用負氫離子食品能帶來能量代謝的改善，因此負氫離子食品很可能成為一種具有代謝改善作用的抗氧化藥物。

2009.06 日本腦科學會 負氫離子食品有清除實驗用鼠腦內自由基的効力。

2009.07 SAM 研究協議會 和沒有吃負氫離子的實驗用鼠相比較，吃了負氫離子食品的實驗用鼠明顯的自由基在腦內存活的時間變短，腦內所具有的還原能力增強，同樣有報告顯示，田鼠在食用負氫離子後腦內的還原能力也會同樣亢奮。

2009.09 俄國國家科學實踐協議會也發表結果證實 負氫離子食品能延長實驗用鼠的壽命。

2009.11 日本統合醫療學會

1、關於負氫離子食品和荷爾蒙分泌的關聯性的研究 負氫離子食品具有抗氧化作用和製造 ATP 的作用，另外還很可能和女性的精神緊張，女性荷爾蒙分泌有一事實上的關係，產生一定的影響。

2、水中放入金屬氫化物後，水的物性發生變化，能把氫氣貯存起來，把金屬氫化物放入水中，水的物性發生變化變成了近似無氧鹼性還原礦物質離子水，據推測，這種水能使氫等離子化，把氫氣十分穩定的貯存起來。

3、對於患高血脂的人，負氫離子食品的功效 負氫離子食品是及川教授通過以食用珊瑚礁做原料，制用製造金屬氫化物的方法，開發研製出來的。負氫離子食品具有降低中性脂肪值和減肥等功效。也被證實能改善糖尿病患者的 ALC，負氫離子食品之所以具有効力是因為它能改善細胞內的能量代謝，今後負氫離子食品很

可能成為一種兼有改善代謝功能的非常理想的抗氧化藥劑。這裡發表的內容中的一部分已經在 2009 年第 106 回日本內科學總會上發表

4、利用負氫離子對於早衰實驗用鼠遺傳基因的發現和機能聯絡 給實驗用鼠連續 10 個星期服用負氫離子後，利用微觀數列的解析方法進行觀察，發現了兩組遺傳基因圖譜發生率明顯上升的是和糖類脂體代謝有關的遺傳基因，發生率明顯下降的是誘發癌症的和免疫有關的遺傳基因

2010.03 日本植物生理學會發表 金屬氫化物對於鮮花的影響

著書

2008 年 5 月 《氫的革命》 醫學博士內藤真禮生共同出版

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-497764.html>

2-30 什麼是氫復蘇

已有 1375 次閱讀 2011-1-26 13:12 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[科研筆記](#)

全文：[Hydrogen Resuscitation.pdf](#)

從 2007 年後，經過三年的發展，氫氣生物醫學的研究逐漸成為一個熱點，目前發表的論文已經接近 80 篇，主要是因為氫氣對許多疾病具有確定治療效果，氫氣本身是沒有任何毒性的天然物質，氫氣也屬於機體內源性的物質，可能就屬於機體正常的防禦體系。

從氫氣也屬於機體內源性的物質這個角度出發，長海醫院燒傷科夏照帆教授提出了一種新觀念：氫氣復蘇。所謂氫氣復蘇是指在疾病情況下，作為正常防禦體系的氫氣水準無法滿足機體防禦損傷的要求，需要額外補充外源性氫氣以實現治療疾病目的的方式。以該概念為中心，他們發表了一篇綜述，被臨床實驗藥理和生理學雜誌接受並線上發表。

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1681.2011.05479.x/abstract>

Hydrogen Resuscitation, a New Cytoprotective Approach

Xing-Feng ZHENG¹, Xue-Jun SUN², Zhao-Fan XIA¹

DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05479.x

Summary

Hydrogen is a colourless, odourless, tasteless and flammable gas. Hydrogen is considered a physiologically inert gas and is often used in deep-sea diving medicine. In mammals, endogenous hydrogen is produced as a result of the fermentation of non-digestible carbohydrates by intestinal bacteria and it is absorbed into the systemic circulation.

Recent evidence indicates that hydrogen is a potent anti-oxidative, anti-apoptotic and anti-inflammatory agent and so may have potential medical application. The present review evaluates the concept of 'hydrogen resuscitation', based on knowledge that hydrogen treatment effectively protects cells, tissues and organs against oxidative injury and help them recover from dysfunction.

Hydrogen therapy can be delivered by inhalation, the administration of hydrogen-enriched fluid or by approaches that affect endogenous hydrogen production.

Studies have shown that hydrogen resuscitation has cytoprotective effects in different cell types and disease models including ischemia-reperfusion injury, inflammation, toxicity, trauma, metabolic disease, etc. The underlying mechanism may be the selective elimination of hydroxyl radicals, although other mechanisms may also be involved (e.g. hydrogen functioning as a gaseous signaling molecule).

Hydrogen resuscitation may have several potential advantages over current pharmacological therapies for the oxidative injuries. However, more work is needed to identify the precise mechanism underlying the actions of hydrogen and to validate its therapeutic potential in the clinical setting.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-408021.html>

2-31 氫氣的神奇醫學作用 精選

已有 2617 次閱讀 2011-1-27 21:34 | 個人分類: 重點推薦 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 氫氣

(本文根據日本醫科大學著名的氫氣研究學者太田教授講座錄音，進行翻譯整理)

(1) 首先請允許我介紹一下自己。我來自日本醫科大學，這個學校在日本很有名氣，有個畢業生名醫的頭像被用在日元紙幣上。目前我是日本線粒體醫學與細胞死亡兩個學會的主席（挺厲害吧）。由於線粒體是氧化應激的主要來源，我研究

氧化應激有 35 年歷史。我主要想強調的一點，今天的講座具有非常深厚的科學背景（我可不是吹牛）。

今天我想向大家介紹氫氣對我們的健康和美容的神奇效果。六年前，當我剛開始研究氫氣如何阻斷氧化應激的時候，生命科學領域的科學家很少對氫氣醫學有興趣，但現在，包括中國的許多實驗室都加入了研究它的隊伍（確實是這樣）。氫氣的臨床試驗在幾個日本大學已經開展，並取得了積極的成果。

（2）我首先解釋一下什麼是氧化應激（他的老本行，我在太教授辦公室看到許多關於氧化應激的書）。我們從空氣中攝取氧氣，氧氣在我們身體內經過能量代謝產生能量。但結果是我們的身體組織也逐漸被氧化（生命不止，氧化不休，人活著就有氧化，活著就有氧化損傷）。我們身體存在兩個系統，一個是氧化系統，一個是還原（抗氧化）系統。氧氣能產生活性氧，並顯示出強大的氧化性能，損害細胞。因此，活性氧參與了許多疾病過程。持續的氧化應激是許多生活方式病（糖尿病、高血壓、動脈硬化等）的重要原因。此外，劇烈運動和炎症等也可以產生大量活性氧。因此為保持身體健康，消除氧化應激非常重要。科學家把能減少活性氧的分子被稱為抗氧化劑。

（3）但是，如果抗氧化劑減少活性氧的能力太強，就會出現很多副作用。因此，避免副作用、安全方便地服用抗氧化劑也很重要。理想的抗氧化劑必須符合這些條件：還原活性不能太強，還原活性太強相反會生產過氧化效應，後者也是活性氧（這個有點難理解，但事實就是這樣，例如氫原子是還原性極強的物質，在體內與氧氣結合就是超氧陰離子自由基）。另外，許多活性氧的具有重要生理功能，因此不能消除所有活性氧。理想的抗氧化劑應該能夠容易在細胞內擴散，並能迅速發揮抗氧化效應。經過多年探索，我終於發現，氫氣滿足所有上述條件，是真正理想的抗氧化物質（我也同意，但許多化學家反對）。

（4）氫分子就是我們熟悉的 H_2 。它在水中溶解可達到 0.8 mM，就是每升水可溶解 18 毫升氫氣，這個量很少。自從我發表了第一篇關於氫治療疾病的文章後，目前全世界已經發表了 80 多篇學術文章。由此可以說，我們的結論得到了廣泛確認（牛人也需要大家承認不是）。

（5）2007 年，我們在 Nature Medicine 發表了第一篇文章。Nature Medicine 是世界頂級權威學術雜誌。該雜誌在嚴格評審後，每月只接受 3 或 4 篇長文（regular article），每年也只發表 40 多篇長文。這說明我們的論文是多麼有價值！也意味著我們的結果被國際學術界接受和支持。

（6）我們的文章發表後，日本最有名的 NHK 電視臺等多家媒體都把我們的文章作為頭條新聞進行了報導（日本很注重科學新聞宣傳）。

（7）多數報紙就像這張圖的樣子介紹我們的成果。

(8) 除了學術團體，很多日本普通百姓也對我們的研究很有興趣。這些照片就是我在講《氫氣對健康的好處》的現場。可以看到這些擁擠和認真聽講的聽眾。

(9) 你也許會問，使用氫氣不是非常危險嗎？但濃度在 5.6% 以下的氫氣不會燃燒和爆炸，而且沒有任何毒性。日本政府已經認可人體攝取氫氣的安全性。因此，在日本食用和飲用氫氣都沒有問題。

(10) 為了說明氫氣可消除活性氧的作用，我們想展示一些典型的實驗結果。肉眼是無法看到活性氧的，但使用特殊的螢光染料能幫助我們看到活性氧。

(11) 這張圖片顯示，一種特殊的螢光染料可以顯示氫氣在細胞內清除一種活性氧，即羥自由基的情況。照片中綠色部分代表羥自由基。氫氣存在時，綠色部分明顯減少，意味著氫減少了羥自由基。值得注意的是，氫也降低了細胞核內的羥自由基。意味著氫也可保護基因免受氧化應激損傷。

(12) 為了證明氫氣能對抗氧化損傷，我們進行細胞學研究。本圖顯示為氫氣保護細胞免受羥自由基傷害的試驗結果。紅色螢光表示死細胞，而綠色螢光表示活細胞。培養的細胞暴露於羥自由基 1 小時後，大部分細胞因羥自由基的作用而死亡，而氫氣可有效地保護細胞免於羥自由基導致的氧化損傷，而存活下來。這種試驗類似我們的生命過程。人一生中大多數細胞會因為氧化應激而死亡，氫可以保護細胞對抗氧化應激，保持細胞年輕，延長細胞壽命。

(13) 為了解釋為什麼氫能保護細胞對抗氧化應激，我們需要考慮氫氣的特性。多數水溶性抗氧化劑（如維生素 C）無法穿透細胞膜，脂溶性抗氧化劑（如維生素 E）不能停留在細胞液。但是，氫是既具有水溶性，更具有脂溶性。氫可以達到細胞內包括細胞核與線粒體的每一個角落。這就是為什麼氫氣非常有效的原因。

(14) 現在我總結一下氫的良好性能。氫氣性質溫和，不會過多消除細胞內必不可少的活性氧。能通過快速擴散穿過生物膜到達各種細胞器。氫氣消除活性氧後轉換為水。最後，氫不會在我們的身體積累，很容易經過呼吸釋放到體外。更重要的是，氫幾乎沒有任何副作用。

(15) 人體攝取氫方式有許多。第一種方法是通過肺吸入氫氣。

(16) 我想給大家看一個例子來說明氫氣的效果。組織缺血再灌注後，大量活性氧生產是組織損傷的重要基礎。我們採用一種經典的腦中風動物模型。試驗中我們讓老鼠吸入 2% 或 4% 的氫氣。大腦的切片中白色區域代表壞死區，紅色區域代表存活區（TTC 染色而已）。正如這張照片所顯示，氫氣對腦缺血的保護效果十分顯而易見（太顯而易見）。

(17) 第二種方法是注射氫生理鹽水。這個方法是由你們上海的孫學軍教授發展起來。氫生理鹽水在臨床將有很大優勢。我們的研究也發現，含氫眼藥水（就是氫生理鹽水）對眼疾病有很顯著的治療作用。

(18) 第三種方法是喝氫水。

(19) 通過高壓把氫氣溶入水中就可製備出氫水（確實這樣簡單）。氫水的 PH 為中性，無任何副作用，已被國家批准使用。重要的是，需要使用鋁袋或鋁罐保存，才能避免氫釋放出來，因為氫氣可以穿透玻璃和塑膠材料（技術關鍵）。

(20) 氫氣濃度可以用氫電極檢測。圖中所顯示，我們把氫感測器插入動物肝臟中監測氫濃度。飲用氫水後一段時間內，可以在肝臟內檢測到氫的變化曲線。這個實驗結果清楚地表明，飲用含氫水後氫氣確實可以進入體內（會有人懷疑喝水是否吸收氣體）。

(21) 此圖顯示小鼠飲用氫水對動脈粥樣硬化的保護作用。右圖顯示動脈粥樣硬化程度。大鼠喝 6 個月氫水後，沒有出現動脈粥樣硬化。而沒有喝氫水的對照組動物出現明顯的動脈粥樣硬化。研究結果表明，喝氫水有防止動脈粥樣硬化的作用，。

(22) 接下來的實驗表明，氫氣可防止代謝綜合症。我們用一種突變小鼠（ob/ob 先天肥胖小鼠），它不能調節食欲而會吃太多食物，結果可導致代謝綜合症。

(23) 突變小鼠喝氫水後，體重增長受到抑制。重要的是，食量和喝水量並沒有改變。（氫的減肥作用他們已經申請了專利。）

(24) 此圖為氫水抑制體內脂肪增加的 CT 掃描結果。照片中綠色表示脂肪。

(25) 這些照片表明，氫水能減輕脂肪肝。肝臟脂肪染色為棕色。很顯然，喝氫水可以抑制脂肪肝的發生。

(26) 此外，氫水能改善血糖，胰島素和甘油三酯的異常（三高）。

(27) 氫水也非常有效地減少大腦活動。我們給了小鼠持續 6 周每天 10 小時的束縛應激。通過這種處理，學習和記憶活動會受到抑制。然而，老鼠喝氫水後，學習和記憶能力明顯改善。

(28) 我們的文章發表後，日本雅虎網站首頁介紹了我們的研究。

(29) 飲用水氫水對巴金森病也非常有效。有臨床試驗已經將氫水應用於巴金森病患者。

(30) 接下來，我們採用氫水來治療老年性癡呆。我們使用基因突變老年性癡呆小鼠模型。喝氫水後，突變小鼠大腦損害程度受到明顯抑制，海馬神經元減少也受到抑制。此外我們發現，氫水改善了記憶喪失程度。在日本的大學，已將氫水用於輕度認知功能損害患者的臨床試驗。

(31) 氫水也有效地改善腎功能。化療藥物順鉑有明顯的腎臟毒性副作用。

(32) 我們發現氫可以減輕順鉑的腎臟毒性損傷。將大量順鉑注入小鼠，小鼠死亡 40%。若動物喝氫水或吸入氫氣，有 80% 存活。氫氣也抑制了順鉑引起的體重下降。

(33) 影像資料

(34) 這個結果來自一個美國小組。腎移植在臨床上已經廣泛使用。在這個腎移植模型中，腎被移植到不同亞種。

(35) 腎臟移植到不同亞種大鼠後，受體大鼠逐漸死亡，這張幻燈片所示，受體大鼠喝氫水存活率明顯增加，效果十分明顯。

(36) 氫氣的另一個效應是抑制炎症。因為時間有限，我不能談得太多。過敏性反應會增加血管通透性，然而，藍色染料可判斷血管通透性，這個圖顯示喝氫水可以抑制通透性增加。此外，血液中的組胺明顯降低。這說明氫也可以抑制過敏性反應。

(37) 到目前為止，全世界已有超過 80 篇氫氣相關的論文發表。這些研究幾乎涵蓋所有醫學領域。這些研究揭露出氫氣對幾乎任何氧化應激相關疾病都是有效的。我們最近的研究表明，氫可延長小鼠的平均壽命。此外，許多臨床試驗正在申請。

(38) 最後，我給作一段簡短的評論。另外，我們正在開發這種可產生氫氣的特殊材料（氫化鎂）。該材料可作為化妝品。它被應用到皮膚時，會在皮膚表面產生氫，並穿透皮膚進入人體中。（見識了，對去處皮膚色斑有奇效）

太田成男教授的講座視頻資料，中文字幕

<http://video.baidu.com/v?word=%CC%AB%CC%EF%B3%C9%C4%D0%BD%B2%D7%F9&ct=301989888&rn=20&pn=0&db=0&s=0&fbl=800>

http://www.56.com/u66/v_NTUzMDAzMTE.html

http://www.56.com/u53/v_NTUzMDAwMzQ.html

http://www.56.com/u31/v_NTUzMDQzMjQ.html

http://www.56.com/u82/v_NTUzMDQ2Mzk.html

http://www.56.com/u58/v_NTUyOTk1OTk.html

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-408497.html>

2-32 氫氣生物學效應的發現

已有 6200 次閱讀 2010-4-27 17:47 |個人分類:氫氣效應基礎|系統分類:科普集錦|關鍵字:氫氣

第一章 氫氣生物學效應的發現

從氫氣神奇效應的發現開始，本章作者試圖讓大家對氫氣生物學效應的研究歷史有一個整體認識，初步瞭解對那些疾病具有可能的治療作用，並提供給讀者一個閱讀線索。

一、德國神奇之水

日本朝日電視臺有一檔系列節目《探明真相》，類似中國中央電視臺 10 台的《走近科學》欄目，1998 年 6 月 13 日，朝日電視臺首次播放了一集《包治百病----神奇之水的真相》，該節目報導了德國諾爾登瑙洞窟內的水具有治療許多疾病的神奇作用。節目中不僅介紹了許多使用該泉水治療好疾病的患者，而且提出該神奇之水的真相是水中含有非常豐富的氫氣，也就是說氫氣是神奇之水的根本原因，氫氣具有治療疾病的作用。

日本氫水棒發明人林秀光博士有許多關於水能治病的著作，其中關於富氫水治療疾病的書《生命之水》中有關於德國諾爾登瑙洞窟神奇之水治療疾病的介紹，他在書中引用 2002 年《紹爾蘭之旅》雜誌上一名記者艾爾瑪的文章《自從走訪這個洞窟後，我的腫瘤變小了》，這篇文章中收集整理了大量飲用這個洞窟神奇之水後，各類疾患緩解甚至治癒的個例。需要強調的是，這些個例雖然十分重要，但並不能因此能確定這些疾病都可以被這種水或氫氣治療。醫學上對一種治療方法或藥物是否有臨床應用價值是需要許多標準的，其中最起碼的條件是雙盲隨機對照。不過，這些個例給我們的醫學研究提供了非常重要的素材和線索，我們可以根據這些線索去深入探討。因此，我們有必要對這些個例進行整理歸納。

德國津德爾芬津人瓦爾塔 4 次治好了關節炎和白內障。來自克勞伊特斯爾塔爾的麗琪膽結石完全治癒。有更多關於糖尿病、類風濕關節炎、濕疹、抑鬱症、動脈硬化、失眠、腎炎、心肌梗死、氣管炎、頭痛、腦瘤、乳腺癌晚期、病毒性肺炎後遺症、癲癇、耳聾。值得注意的是，雖然這些疾病只是屬於個例，不能直接推論這些疾病都能被氫氣治療，但目前關於上述疾病的許多基礎研究證明，氫氣具有治療糖尿病、類風濕關節炎、濕疹、抑鬱症、動脈硬化等疾病的潛在作用。至於為什麼具有治療這些疾病的可能作用，本書將在後面章節中詳細介紹。

二、日本企業開發氫氣相關產品

大概節目製作人絕對沒有預料到，這一報導竟然是推動了日本健康產業開發氫氣相關產品的直接原因。從這個意義上講，這個節目的製作人對氫氣生物學效應的研究具有重要貢獻。

在日本企業開發的產品中，比較有代表性的產品有氫水棒、飽和氫氣水、含氫氣化妝品。這些產品都是在氫氣具有抗氧化作用的前提下，推測針對各種氧化損傷可發揮預防和治療作用。當然，作為保健品和日用品，廠家不能直接宣傳治療作用，但這些產品的內在價值和賣點確實如此。

其中氫水棒是利用金屬鎂與水發生化學反應可產生氫氣的原理，而同時產生的少量鎂離子也屬於有利人體的微量元素。為了使口感更好，該類產品往往在其材料中加入一些礦石材料。為了使氫水棒使用壽命延長，一般對金屬鎂進行煅燒等處理，以使其與水的反應速度緩慢並穩定。

飽和氫氣水的基本原理是將氫氣直接溶解在水中。常識告訴我們，氫氣是不溶解于水的，在中學關於製備氫氣的化學實驗中，我們就採用排水法收集氫氣，其主要原因是考慮到氫氣不溶解于水中。實際上，氫氣並不是不能溶解于水，只不過氫氣的溶解度確實比較低。例如在 20℃ 條件下，氫氣在水中的溶解度為 1.5 ml/100 ml。就是說，1 升水中可以溶解 15 ml 氫氣，如果換算成品質的話，大概有 1.34 mg。至於如此低的溶解度，氫氣的數量是否能達到抗氧化的作用，本書將在後面章節詳細分析。飽和氫氣水在使用中遇到的最大障礙是氫氣容易從水中釋放出來，而且由於氫氣分子小，非常容易從包裝材料和微小的縫隙中擴散，因此對包裝材料要求比較高，目前日本企業普遍採用鋁質包裝材料，可將氫氣保存時間延長到半年甚至一年以上。在氫氣生物學效應研究中，飽和氫氣水具有比較重要的貢獻。日本醫科大學老年病研究所是首先開展氫氣治療疾病效應的研究單位。在日本著名氫水製造公司藍水星的資助下成立了國際上第一個氫氣分子醫學研究中心，目前來自日本的研究工作，使用的大部分飽和氫氣水是這些公司直接提供的。

三、關於氫氣抗氧化作用的科學研究概況

本世紀初，在企業界廣泛開發氫氣相關產品的同時，氫氣的生物學效應也受到學術界的重視，在日本參與氫氣效應研究的單位有將近 10 個研究單位，在這些研究機構中，日本醫科大學老年病研究所是最早也是最成功的研究單位。日本醫科大學老年病研究所的首席教授是太田成男，太田成男是老年病研究的資深專家，他們過去重要的研究領域是關於線粒體與衰老關係，在國際上特別是在亞洲具有很高的學術地位。受日本商業界委託，他們從 2003 年開始氫氣治療疾病的相關研究，2007 年 7 月，經過將近 4 年的潛心研究，他們終於證明呼吸少量氫氣（2%，呼吸 35 分鐘）具有選擇性抗氧化作用，通過中和毒性自由基，發揮治療腦缺血（中風）再灌注損傷，其治療腦缺血的效果類似免疫抑制劑 FK-506，明顯超過目前臨床上唯一的抗氧化藥物衣達拉奉。該研究論文發表在世界著名雜誌《自然醫學》上。

隨後他們又發現，呼吸少量氫氣能治療肝臟和心臟缺血。這些研究論文的發表，迅速引起日本、美國和中國等國家學者的廣泛關注。

美國匹茲堡大學器官移植中心在器官移植臨床和基礎研究中居於世界領先水準，該大學的 Nakao 教授受日本醫科大學研究的啟發，首先開展了呼吸氫氣治療器官移植後組織損傷的研究，研究結果發現，呼吸少量氫氣能治療器官移植後器官損傷。目前他們先後發現，呼吸氫氣能對心臟和小腸移植後損傷具有明確的保護作用。從 2007 年開始，我們和第四軍醫大學等單位也開展了氫氣治療疾病的系列研究，並在國內外發表了一系列研究報告。

到目前為止，國際上關於氫氣治療疾病的基礎與臨床研究已經發表了 40 餘篇論文，這些論文涉及到器官缺血、動脈硬化、人類糖尿病、器官和系統炎症、創傷、老年性癡呆等中樞神經退行性疾病、抑鬱症、關節炎、放射損傷。這些研究仍是以氫氣抗氧化，從而發揮抗炎、抗細胞凋亡為基礎，從分子機制上仍值得深入研究。

氫氣可治療疾病現象的發現，不僅給我們提供了一個安全有效的治療疾病的前景，而且對我們重新審視氧化和抗氧化的生命現象具有深遠影響。本書後續章節不僅對氫氣治療疾病的機制進行深入分析，而且將對氧化和抗氧化的有關歷史和現狀進行歸納和分析，以期引起讀者對氧化抗氧化的深入思考。

四、理解氫氣生物學效應需要瞭解的相關知識

深入理解氫氣的生物學效應，需要瞭解許多相關知識，本書將在以下這些方面系統論述。這也是作者撰寫本書的目的之一。

- 1) 氫氣抗氧化與傳統抗氧化物質的區別。抗氧化的研究已經有半個世紀，人類對這個話題的認識可以說是愛恨相加，早期人們對抗氧化治療疾病寄予厚望，但長期的研究結果卻令人失望，是錯誤地判斷了氧化損傷的複雜性，還是我們沒有找到正確的抗氧化手段。
- 2) 為什麼氫氣具有治療疾病的作用。目前關於氫氣治療疾病被廣泛接受的觀點是氫氣的抗氧化作用，氫氣的抗氧化是屬於選擇性抗氧化，那麼什麼是選擇性抗氧化就是需要我們清楚瞭解的重點內容。
- 3) 氫氣能包治百病嗎？任何治療方法都不可能包治百病，氫氣也不可能，那麼氫氣到底對那些疾病具有治療前景，目前的研究進展中有那些值得期待。
- 4) 人體也能產生氫氣。氫氣是內源性氣體，這是早就被科學證明的事實，只是因為不瞭解氫氣的生物學作用，過去一直被認為是生理性廢氣，那麼現在是否要改變這種看法。paraquet lung
- 5) 氫氣有什麼副作用。幾乎任何藥物都有副作用，氫氣也應該具有副作用，氫氣有那些可能的副作用，目前有沒有被證實。

6) 有氫氣就不需要維生素嗎？氫氣具有抗氧化作用，並具有許多優點，許多維生素具有抗氧化作用，氫氣能否取得這些維生素的作用。

7) 如何利用氫氣。利用氫氣的抗氧化作用治療疾病仍需要長期的努力，但我們現在就能使用的方法已經有很多，這些方法各有什麼優點和缺點。

氫氣生物學-系列-第二章 自由基或活性氧是重要的生物活性物質

參考文獻氫氣生物學導讀

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-316769.html>

2-33 氫氣生物學及其醫學應用

已有 1124 次閱讀 2012-11-3 15:29 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:論文交流|關鍵字:office p 生物學 black color

氫氣生物學及其醫學應用.pdf

關於氫氣生物學效應的綜述也已經有許多,許多國外的綜述也沒有這篇更全面更系統.,推薦給大家閱讀.對迅速瞭解氫氣的研究非常有幫助.

揣雲海等

摘要

近年研究發現，氫氣可以有效抑制體內部分活性氧繼而產生抗氧化效應，在動物實驗中顯示出對多種氧化應激相關疾病的良好防治作用，並在初步的臨床試驗中取得類似的防治效果。有關氫氣生物學效應的報導從少到多，在生物醫學領域展現出廣闊的應用前景。目前氫氣防治疾病的作用機制尚不清楚，氫氣防治多種疾病的現象難以解釋，不少研究者認為氫氣可能是繼一氧化氮(NO)、一氧化碳(CO)和硫化氫(H₂S)等氣體之後又一個具有重要生物活性的氣體分子，在疾病防治方面可能具有獨特的發展優勢。本文圍繞氫氣生物學效應的發現，對缺血再灌注損傷的防治作用，對電離輻射損傷的防護效應，對炎症性疾病的防治作用，對代謝性和神經退行性疾病的作用，對減輕藥物誘導損傷的影響，以及氫氣生物學效應的分子機制等方面的研究進展，做一系統概述。

關鍵字：氫氣，生物學活性，疾病防治，抗氧化

引言

氫氣是自然界中最小的分子，長期以來生物學家誤認為它是生理上的惰性氣體，不能與生物體內的物質發生反應，如潛水醫學領域，使用高壓氫作為呼吸介

質，是一種先進的潛水技術，世界上最大潛水深度記錄(700m)就是採用呼吸氫-氧混合氣的潛水方式^[1]。但是，2007 年 Ohsawa 等^[2]研究發現，溶解於無細胞系統中的不同濃度的氫氣可以有效選擇性清除羥自由基($\bullet\text{OH}$)和過氧化硝酸陰離子(ONOO^-)，顯示較強的抗氧化效應，而不影響超氧陰離子基團($\text{O}_2^{\bullet-}$)、過氧化氫(H_2O_2)和一氧化氮自由基($\text{NO}\bullet$)等具有重要生理功能的活性氧(ROS)。他們利用在體大鼠插線阻斷大腦中動脈腦缺血再灌注損傷模型，發現呼吸少量氫氣(2%，呼吸 35 分鐘)能有效清除動物大腦內氧化損傷終產物水準，顯著改善大鼠腦缺血後腦梗死體積，並抑制小膠質細胞增生，其治療腦缺血的效果類似免疫抑制劑 FK-506，治療作用明顯超過目前臨床上唯一的抗氧化藥物依達拉奉。這一報導的問世，立即引起了國內外學者的高度重視，有關氫氣生物活性以及在多種疾病防治中的作用迅速成為研究熱點，氫氣對其他多種疾病的防治作用相繼被學者們研究發現。例如，氫氣對實驗動物的放射損傷、器官缺血、動脈硬化、肝硬化、氧中毒、糖尿病、器官和系統炎症、創傷、巴金森病、老年性癡呆、一氧化碳中毒、百草枯中毒等，均有很好的防治作用^[3,4]，在生物醫學領域展現出廣闊的研究發展前景。氫氣具有選擇性抗氧化作用的發現，徹底推翻了氫氣屬於生理性惰性氣體的傳統觀點^[3,4]。但是，目前絕大部分的研究集中在氫氣防治疾病的現象觀察上面，對其作用機理基本處於研究起步階段，仍是以氫氣抗氧化，從而發揮抗炎、抗細胞凋亡為基礎，許多現象尚難解釋，隨著對其作用機制研究的不斷深入，很可能還有其它未知的重要作用，相信氫氣對傷病的防治作用還將有重要新發現，加之已有研究尚未發現分子氫對機體有毒副作用，經過全面系統的毒理學評價證實之後，極有可能在臨床上得到推廣應用。

氫氣生物學效應的發現

目前認為人體內沒有可催化產生氫氣的酶類，機體新陳代謝過程中一般不產生氫氣，但是，人類和高等動物體內存在極微量的氫氣，即內源性氫氣。內源性氫氣來自於機體大腸內厭氧細菌的代謝，這些細菌降解腸道內未被吸收的多糖，通過氫化酶產生氫氣，氫氣再經腸道擴散至全身。在腸道內，細菌可將氫氣轉化為硫化氫(H_2S)、甲烷(CH_4)和乙酸(CH_3COO^-)，在腸道外，氫氣可以從肺臟和皮膚排出^[5-8]。正常生理條件下，人體每天大腸內厭氧細菌產生大於 12L 的氫氣，終末呼氣時氫氣的濃度可達 5-10ppm^[9,10]。在小鼠的某些組織器官中也可檢測到較高濃度的氫氣，如結腸、胃粘膜、肝和脾等，小鼠肝臟內氫氣濃度可達 42 μM ^[11,12]。值得注意的是，在 Ohsawa 等^[2]的實驗中，採用 PC12 細胞氧化損傷模型的研究表明，只要培養體系內氫氣濃度達到 25 $\mu\text{mol/L}$ (一個大氣壓下水中可溶解氫氣 6mmol/L)，就可以顯示出顯著的抗氧化效果。這說明了生物體內內源性氫氣的水準已達到氫氣發揮生物學效應所需的濃度，暗示內源性氫氣可能具有一定的生理功能，例如影響腸道菌群的抗生素產生的一些副作用也許與其抑制內源性氫氣的生成有關^[1]。

法國著名化學家拉瓦錫是最早研究氫氣生理作用的科學家^[1]。早在 1789 年，

拉瓦錫和塞奎因曾經將氫氣作為呼吸介質進行動物實驗研究。實驗中，拉瓦錫等把豚鼠放入鐘形玻璃容器內，使容器中維持生命的氮和氧保持一定量，然後添加氫，豚鼠在容器內呼吸氫氮氧三元混合氣，歷時 8-10h，未發現來自外界的氫氣(外源性氫氣)給機體帶來任何不利影響^[1]。為了解決大深度潛水氮麻醉問題，增加人員潛水深度，科學家把氫氣作為潛水呼吸氣進行人體實驗研究^[1]。例如，1937 年，英國 Case 和 Haldane 把人暴露於 1.1MPa 壓力下，呼吸氫氧混合氣 5min，未發現明顯的生理變化；1941 年前蘇聯 Lazarev 等把小鼠加壓到 9.1MPa，呼吸氫氮氧混合氣，停留 3min，爾後經過約 1h 的減壓，獲得成功；在數十個大氣壓下，應用氫氧、氫氮氧混合氣潛水取代氮氣，潛水夫呼吸氫氣未發現任何毒副作用^[13,14]。在輻射化學領域，Buxton 等^[15]發現溶解在水中的氫氣可以減少光解水與輻解水來源的羥自由基，但對生命體系中氫氣是否具有同樣的作用未做研究。在潛水醫學領域，氫-氧混合氣的潛水過程中存在著潛水夫呼吸數十個大氣壓高壓氫氣的情況，於是 Kayar 等^[16]試圖應用同位素的方法，希望在高氣壓條件下證明氫氣能與體內溶解狀態下的氧氣或其它高活性自由基直接反應，但由於氫氣能反應的目標物質較少，他們的研究未獲得任何發現。長期以來，潛水醫學家認為氫氣屬於生理惰性氣體，氫氣在生物體內不能表現出還原性，氫氣無法與生物體內的任何物質發生反應。但少數人依然認為氫氣具有抗氧化作用，最早報導氫氣生物學作用的是 Dole 等^[17]，他們發現在 8 個大氣壓下，連續呼吸 97.5% 的氫氣，兩周後小鼠皮膚鱗狀細胞癌顯著縮小，他們推測氫氣可能是一種自由基反應的催化劑，由於實驗條件特殊，可重複性差，這一研究未能繼續進行下去。隨後 Gharib 等^[18]發現呼吸 7 個大氣壓的氫氣對小鼠肝臟寄生蟲感染後的炎症具有顯著治療作用，首次證明氫氣具有抗炎作用，並提出氫氣與 $\bullet\text{OH}$ 的直接反應是其治療炎症損傷的分子基礎，但他們同樣沒有展開任何後續的研究工作。雖然這些個別研究顯示了氫氣在治療某些疾病中的一些現象，但是由於機理不明、研究不深、需要高氣壓條件等原因，未引起其他學者興趣。

真正使得分子氫進入醫學和生命科研究領域並且迅速成為研究熱點的是 Ohsawa 等^[2]。他們通過多年的深入研究，在 2007 年 5 月 Nature Medicine 上發表研究結果，發現在非高壓條件下，給予小量氫氣能夠治療大鼠腦缺血再灌注損傷，並提出了氫氣具有選擇性抗氧化作用的觀點。所謂選擇性抗氧化是指氫氣只與 $\bullet\text{OH}$ 和 ONOO-發生反應，並不與其它在生理過程中發揮作用的活性氧反應，如 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 、 H_2O_2 和 $\text{NO}\bullet$ 等。細胞內的 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 和 H_2O_2 是重要的信號傳導分子，同時它們調節細胞凋亡、增殖和分化等生理過程； H_2O_2 可以通過髓過氧化物酶轉變為次氯酸，後者在細菌入侵機體時起到保護作用； $\text{NO}\bullet$ 是重要的神經遞質，也是血管舒張過程的重要參與者^[2]。因為氫氣的還原性比較溫和，不足以干擾體內正常的氧化還原代謝反應，也不足以破壞與活性氧相關的細胞信號傳導，不像很多強還原性的抗氧化劑那樣會影響到體內必須的生理過程^[19]。目前 $\bullet\text{OH}$ 是學界公認的活性最強的自由基，ONOO-的活性也明顯高於其它活性氧。 $\bullet\text{OH}$ 和 ONOO-比其它活性氧活潑的多，Setsukinai 等^[20]使用 HPF、APF 和 DCFH 三種螢光素研究了 $\bullet\text{OH}$ 、ONOO-、次

氯酸根(ClO^-)、單態氧($^1\text{O}_2$)、 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 、 H_2O_2 和 $\text{NO}^{\cdot}$ ，發現 $\cdot\text{OH}$ 對上述三種螢光素的反應活性是其它活性氧的 100 到 400 倍，而 ONOO^- 的反應活性也是其它活性氧的 20 到 60 倍，還原性比較溫和的氫氣只與這些強自由基發生反應。除抗氧化作用溫和以外，氫氣的高氣體擴散性也是其他抗氧化劑所不具備的^[21]，目前大多數的抗氧化劑是無法高效到達作用靶點的，但氫氣可以輕而易舉穿透生物膜，到達細胞質、線粒體和細胞核等，有效地清除 $\cdot\text{OH}$ 。因此從理論上分析，使用氫氣可能不會產生任何副作用，與已有其他抗氧化物質相比醫學應用前景可能更樂觀。自 Ohsawa 論文發表之後，有關氫氣生物活性以及對多種疾病防治的研究，呈現飛速發展的強勁態勢(表 1)^[3,4]。

對缺血再灌注損傷的防治作用

良好的血液迴圈是維持機體組織器官正常代謝和功能的必要條件，缺血再灌注損傷是指當各種原因造成器官血流供應停止或下降導致組織缺血缺氧損傷，但血流恢復後反而導致更加嚴重的組織損傷和炎症反應^[2]。缺血再灌注誘導活性氧增多而引發氧化損傷被認為是缺血再灌注損傷發生的重要機理^[22]。缺血再灌注發生時，位於細胞線粒體內膜上的電子傳遞鏈複合物 I (NADH 脫氫酶)和複合物 III(輔酶 Q-細胞色素 c 還原酶)將產生大量 $\text{O}_2^{\cdot-}$ ，在超氧化物歧化酶的作用下， $\text{O}_2^{\cdot-}$ 轉變為 H_2O_2 ，當存在 Fe^{2+} 和 Cu^+ 時， H_2O_2 將被催化產生出 $\cdot\text{OH}$ ^[2]。 $\cdot\text{OH}$ 將不加選擇的破壞核酸、蛋白質和生物膜，造成脂質過氧化、DNA 氧化損傷和線粒體去極化等，進而導致細胞的凋亡與死亡。Ohsawa 等^[2]認為，氫氣中和 $\cdot\text{OH}$ ，生成無毒的水分子 $[\text{H}_2+\cdot\text{OH}=\text{H}_2\text{O}+\text{H}]$ ，從而減輕這一缺血再灌注病理過程中的氧化損傷，達到保護缺血再灌注器官的目的。人們將富含氫氣的水用於各種缺血再灌注損傷的動物實驗研究，觀察發現富氫水中的氫氣在包括大腦、心肌、肝臟、肺臟、腸道、腎臟和視網膜等發生缺血再灌注時，可以顯著保護這些器官^[22-27]。另外實驗也發現氫氣可以保護腦缺血後認知功能、治療蛛網膜下腔出血、減小心肌梗死和腦梗死的面積等^[28-31]。除飲用氫水外，有人利用氫氣的高擴散性，將氫氣擴散入密封的生理鹽水袋中，製備富氫生理鹽水，並證明注射此富氫生理鹽水對腦幹中風患者具有顯著治療作用^[32]。目前認為氫氣減輕缺血再灌注損傷的機理是氫氣的選擇性抗氧化作用，在上述動物模型中，氫氣顯著減少了氧化損傷的標誌產物，如 DNA 氧化損傷終產物 8 羥基 2 去氧鳥苷(8-OHdG)、脂質過氧化終產物丙二醛(MDA)和 4 羥基壬烯醛(4-HNE)，並且顯著減輕病灶組織細胞的凋亡和壞死。需要指出，以上所有研究均僅觀察了氫氣治療的效果，如減輕氧化損傷、緩解凋亡和保護組織功能等，並沒有實驗證據證明氫氣直接清除了缺血再灌注時病灶中產生的 $\cdot\text{OH}$ ，氫氣對缺血再灌注損傷的防治機理，合理的推斷是其抗氧化作用，而更綜合、更確切的作用機理有待深入探討。

移植過程中也存在著缺血再灌注情況，經常造成移植器官的炎症、功能障礙、甚至器官衰竭等^[33,34]。氫氣對缺血再灌注損傷顯示的良好治療作用，使得人們意識到氫氣也許還可以作為器官保護劑應用於器官移植中。2008 年 Nakao 等^[34]首次報

導連續呼吸 2% 的氫氣可預防大鼠小腸移植後的蠕動障礙，顯著增強空腸平滑肌的收縮性，緩解腸粘膜形態學損傷，移植物內脂質過氧化終產物 MDA 水準顯著下降，並用定量 PCR 測定了幾個重要炎症分子的 mRNA，如 CC 族趨化因數 2(CCL2)、細胞因數白介素 1 β (IL1-beta)、細胞因數白介素 6(IL-6)和腫瘤壞死因數 α (TNF-alpha)等，發現氫氣可以顯著抑制移植誘導的炎症因數表達上調。隨後他們又證明呼吸氫氣對心臟移植後損傷、肺移植後肺損傷和慢性移植腎病均有防護作用^[35-38]。除抗氧化以外，他們提出氫氣的這種保護可能與增強機體抗炎症作用和誘導抗氧化酶 HO-1 有關係^[35-38]。HO-1 是一種抗氧化蛋白，同時也是可以產生 CO 的酶，提示氫氣的生物學效應可能通過提高 CO 的濃度來實現，提示氫氣對 CO 信號通路的潛在影響^[35-38]。隨著移植器官體外保存時間的延長，器官移植後的存活率會顯著下降。人們使用低溫和細胞保護劑等方法保存器官，但仍不能明顯延長其保存時間，目前 10 小時以上運輸的器官移植是難以實現的。最近 Tan 等^[33]發現只要把氫氣溶解到器官保存液中，待移植心臟細胞凋亡蛋白基因表達水準顯著下降，氧化損傷顯著減輕，體外 4°C 下保存心臟，對照組的心臟恢復跳動的時間約為 4 分鐘，而含氫氣保護液中的心臟恢復跳動時間降低到 1 分鐘，心臟保存的效果明顯提高。上述研究說明了從離體器官保存到器官移植後損傷，氫氣均有器官保護的潛在應用價值。

對電離輻射損傷的防護效應

電離輻射對生物體的損傷通過直接作用和間接作用兩種途徑來實現。直接作用是指電離輻射將能量直接傳遞給生物大分子造成 DNA、蛋白質和生物膜等的損傷，因此只能通過物理遮罩的方法來防護。間接作用是指電離輻射通過輻射分解水分子產生多種自由基來損傷生物體，這是電離輻射對生物體造成損傷的主要方式，而其中 $\bullet$ OH 占自由基損傷因素的 70% 以上^[39]。在無細胞系統的研究中，我們使用芬頓反應產生 $\bullet$ OH 證明過飽和的富氫溶液(8mmol/L)可以有效清除 71.2% 的 $\bullet$ OH，使用 5Gy⁶⁰ 鈷源輻解水分子同樣證明過飽和的富氫溶液可以有效清除 88.7% 的 $\bullet$ OH^[40]。在細胞水準，富氫溶液可以顯著減少電離輻射產生的 $\bullet$ OH，緩解氧化應激損傷，減少細胞凋亡和提高受照細胞活力^[41,42]。我們發現照射前給予富氫溶液可以顯著提高照後 30 天小鼠的生存率，7Gy 全身照射 13 天后，對照組 90% 的動物死亡，而給氫組 30 天后仍有 80% 存活^[43]。實驗小鼠照後 30 天內的死亡主要與其造血系統和胃腸道損傷，和繼而引起的出血、感染有關^[43]。我們發現照射前給予富氫溶液可以顯著減輕造血系統和胃腸道的輻射損傷，提高照後小鼠脾臟重量、內源性脾結節形成、骨髓有核細胞數和外周血白細胞數，同時顯著緩解小腸上皮的組織損傷與白細胞浸潤^[41,44]。最近，我們選擇對電離輻射極為敏感的睪丸來研究氫氣輻射防護作用的分子機制，我們發現電離輻射可以顯著提高照射時小鼠睪丸內的 $\bullet$ OH 濃度，照射前給予氫氣可以顯著降低睪丸內的 $\bullet$ OH 濃度，但在照射後給予氫氣時發現這種降低將不明顯，提示氫氣的輻射防護作用與其清除 $\bullet$ OH 的能力有一定關係^[40]。富氫溶液不僅對急性放射損傷有良好的防護效果，對於電離輻射導致的纖維化也有顯著抑制作用，我們發現照射前飲用富氫水 24 小時，受

照小鼠的心肌纖維化過程顯著減輕^[43]，說明氫氣可以緩解電離輻射後的慢性損傷。Terasaki 等^[45]也證明放療時呼吸 2% 的氫氣可以顯著抑制小鼠放射性肺纖維化的發展。另外有趣的是，我們通過與經典抗輻射藥物 WR-2721 的對比研究發現，雖然氫氣的輻射防護效果較 WR-2721 弱，但當氫氣與其聯合應用時，氫氣不僅可以提高 WR-2721 的輻射防護效果，而且可以使 WR-2721 的用藥量減少 50% 左右，從而降低 WR-2721 的毒副作用^[待發表]。目前國際上除 WR-2721 外，沒有其它抗輻射藥物被批准應用於人體，但 WR-2721 的諸多毒副作用卻嚴重限制其臨床應用，氫氣的上述作用特點為輻射防護劑的發展帶來了新的希望^[40]。Kang 等^[46]在一隨機雙盲安慰劑對照實驗中，觀察飲用富氫水對放療後患者生活品質的影響，在 49 例接受放射治療的肝癌患者中，發現富氫水降低了血液中活性氧代謝產物，顯著提高放療患者生活品質評分，但同時又不影響放療對肝臟腫瘤的殺傷效果。

對炎症性疾病的防治作用

炎症是與氧化應激緊密相關的常見基本病理過程，在炎症組織中可以檢測到高濃度的活性氧，氫氣的選擇性抗氧化作用可以減輕炎症反應對機體組織細胞的損傷^[47,48]。最初，Gharib 等^[18]證明呼吸高壓氫氣對肝臟血吸蟲感染後的炎症具有治療作用，在他們的動物模型中，高壓氫氣顯著抑制感染後肝臟的纖維化過程，改善肝臟血流動力學，提高動物機體的抗氧化能力，降低迴圈中 TNF- α 的水準。但這項研究沒有展開任何後續工作，留下諸多疑問，例如，為何使用血吸蟲感染作為觀察物件，氫氣抗炎症的分子基礎是什麼，使用高壓氫氣在實際應用中是否安全，等等，因此未得到學者們的重視。直到 Ohsawa 等的報導^[2]之後，有關分子氫對炎症性疾病的防治作用的報導才真真正正引起大家的興趣，相關研究報導不斷出現，顯示氫氣在動物模型中可以顯著治療胰腺炎、肝炎、結腸炎、牙周炎、梗阻性黃疸和膿毒症等炎症疾病^[47-52]。例如，目前臨床上最有效的治療方法是應用胰酶抑制劑，但治療費用非常昂貴。Chen 等^[48]使用腹腔注射富氫溶液的方法治療急性胰腺炎動物模型，發現氫氣可以減輕胰腺組織損傷，降低 NF κ B 水準，減少細胞凋亡，並能促進胰腺腺細胞的增殖，採用澱粉酶和氧化損傷指標分別證明了氫氣對胰腺功能和氧化損傷均有明顯的改善作用。大部分實驗證實，給予氫氣後炎症病灶中的促炎症因數的表達顯著下調，炎症細胞的滲入顯著被抑制，IL-6、IL-12、TNF- α 、 γ 干擾素 (IFN- γ) 等炎症細胞因數濃度顯著下降。再例如，長期血液透析誘導的慢性炎症是尿毒癥患者預後不良的重要原因之一，但對其的治療手段卻十分有限，有人將氫氣溶解於血液透析液中，發現加氫氣的透析液對患者血壓控制效果良好，患者血液中代表炎症反應的單核細胞趨化蛋白-1 含量和髓過氧化物酶活性顯著下降，能有效控制炎症反應^[53]。這項技術用於尿毒癥患者的透析治療，在不增加很多治療費用的前提下，將為患者控制慢性炎症帶來新希望。

值得注意的是，氫氣減輕炎症的反應除了與選擇性抗氧化作用有關以外，研究提示它還可能在調節細胞信號傳導和基因表達上發揮作用。Cardinal 等^[54]在一項治療大鼠慢性腎炎模型研究中，給氫動物體內有關炎症的有絲分裂原啟動蛋白激酶

信號通路顯著被抑制，包括 JNK、p38、ERK1/2 等和一些上游的激酶級聯。Itoh 等^[55]發現口服富氫水可以緩解小鼠的急性皮膚過敏反應(屬於 I 型超敏反應)，證明在大鼠肥大細胞氫氣可以緩解 FcεRI 相關的酪氨酸的磷酸化作用，抑制其下游的信號傳導，進而抑 NADPH 氧化酶的活性，減少 H₂O₂ 的生成。他們隨後又報導口服富氫水可以緩解小鼠的風濕性關節炎(屬於 II 型超敏反應)，在鼠類巨噬細胞，氫氣通過一氧化氮合酶途徑減少 LPS/IFN γ 誘導的一氧化碳釋放，抑制 LPS/IFN γ 誘導的凋亡信號激酶 1 的磷酸化作用，及其下游分子如 p38、MAP、JNK 和 I κ B α ，提出氫氣可能影響炎症細胞的信號，與 CO 相關信號通路之間可能有相互作用的觀點^[56]。Itoh 等^[55,56]甚至提出氫氣可能是繼 NO、CO 和 H₂S 後的又一氣體信號分子。將來如果通過深入研究證實氫氣是一種新的信號分子，無疑將成為氫分子醫學領域具的里程碑，可以更好的解釋氫氣廣泛的有效的治療作用。氫氣的信號傳導通路也許是生物進化過程中生物體系內殘存的古老的調節系統，但遺憾的是上述研究均未發現氫氣潛在作用的直接靶點。關於氫氣對基因表達的影響，Nakai 等^[57]使用基因晶片技術，發現口服富氫水四周後，大鼠肝臟中有 548 個基因上調和 695 個基因下調，基因組學分析顯示，包括羧基甲基戊二醯基-coA 還原酶等與氧化還原反應相關的基因上調最為顯著。Ueda 等^[58]給早衰動物 SAM/P-8 飼養一種名為 coral calcium hydride 的供氫食品連續 8 周，對照動物為 SAM/R-1，然後取動物海馬組織提取 mRNA，進行基因表達晶片分析，結果發現氧化應激、細胞調亡和炎症反應等基因受到較大影響。氫氣對基因表達的影響結果是提高機體的抗氧化、抗調亡和抗炎能力。這與已有的氫氣生物學效應是主要影響氧化應激、細胞調亡和炎症反應相符，但上述兩個有關氫氣基因組學的研究並不完善，例如均沒有使用 PCR 和 Western 等方法進一步驗證一些重要的基因，未來需要深入展開氫氣的蛋白組學和代謝組學研究。

對代謝性和神經退行性疾病的作用

一般代謝性疾病是指由於機體代謝異常而引起慢性疾病，如血脂異常、糖尿病、肥胖和高血壓等。在氫氣對代謝性疾病影響方面，Ohsawa 等^[59]證明 apoE 基因缺陷動物從出生開始喝富氫水，6 個月後其動脈硬化情況顯著改善，隨後 Song 等^[60,61]發現氫氣可以促進泡沫細胞釋放脂蛋白，同時減少脂蛋白的氧化水準。另外，氫氣的抗氧化應激作用對治療高血壓可能也有益，因為氧化應激是高血壓患者血管功能異常的重要因素，Zheng 等^[66]發現雖然氫氣對實驗動物的血壓變化無明顯影響，但卻可以改善自發性高血壓大鼠的血管功能異常，顯著降低血管的氧化損傷和炎症反應。Kamimura 等^[63]研究發現氫氣可以促進肝臟糖原的聚集，在缺乏瘦素受體的 db/db 小鼠，證明氫氣可以治療動物 II 型糖尿病，對高脂飲食引起的脂肪肝也具有治療效果，減輕肝臟氧化損傷，長期飲用富氫水可以在不減少食量的條件下降低動物體重，提示氫氣對糖尿病、代謝綜合征和肥胖具有潛在治療價值。日常引用富氫水安全無毒，易於應用於慢性疾病的長期治療與維持，所以有不少關於氫氣治療代謝性疾病的初步臨床研究。Nakao 等^[62]在 20 名代謝綜合症的患者中進行初步研究，發現每天飲用 1.5-2L 富氫水 8 周後，人血液和尿液中的氧化指

標顯著改善，他們的研究內容和實驗設計雖然簡單，但卻證實了氫氣對治療這類常見疾病的安全性和有效性。Kajiyama 等^[64]在 30 名 II 型糖尿病患者中採用隨機、雙盲和安慰劑對照研究，結果發現連續飲用 0.9L 富氫水 8 周可以改善患者異常的糖代謝和脂代謝，發現富氫水可使血液中 LDL，尿液中 8-異構前列腺素顯著降低。在 6 名糖耐量異常患者中，富氫水使 4 人的糖耐量恢復正常。該研究表明氫氣對人類糖尿病具有一定的治療作用^[64]。Ito 等^[65]採用隨機雙盲安慰劑對照，觀察了富氫水對線粒體病和炎症肌病患者的治療效果，結果顯示給氫組病人雖然未明顯減輕臨床症狀，但肌病患者(共 10 人)的乳糖/丙酮酸比例，和線粒體病患者(共 12 人)的血清基質金屬蛋白酶 3 仍有顯著改善。氫氣具有的特殊優點(安全性、無毒性、有效性)使其有望在臨床治療中應用，但由於其作用機理尚未完全明確，系統的完善的氫氣臨床試驗仍必須進行。

在帕金森病，黑質內多巴胺能神經元丟失的主要原因之一被認為是患者線粒體功能障礙和與之相關的氧化應激。Fu 等^[67]使用 6-羥基多巴胺建立大鼠帕金森病模型，證明飲富氫水可以保護腦內黑質多巴胺能神經元，減輕動物的行為學改變，從而治療帕金森病的發展與演進。隨後 Fujita 等^[68]又使用 MPTP 誘導的帕金森病，證明飲富氫水可緩解動物腦內的氧化損傷，顯著減輕神經的退行性變。這兩項帕金森病的研究思路相近，但 Fujita 等^[68]的研究中重要發現是並不需要大劑量的給氫，只需要小劑量的(1.5ppm)持續的(8 小時/天)給氫，即可有效達到對疾病的治療目的，而過去研究氫氣的人們從抗氧化的角度認為氫氣的治療效果應該與其濃度成正比，體內氫氣濃度越高，對疾病的治療效果就應該越好。Fujita 等^[68]的研究說明只要連續給藥，即使很低濃度也同樣有效果，此時體內氫濃度與內源性氫濃度十分接近，提示我們內源性氫氣存在著一定的生理功能。在阿爾茨默爾病，Sun 等^[69,70]採用腦內注射 amyloid β 的實驗動物模型，證明氫氣可以減輕腦內氧化應激水準，降低 IL-6 和 TNF- α 等炎症細胞因數的濃度，減輕動物的行為學改變，他們的研究認為氫氣可能是通過抑制信號分子 JNK 和 NF κ -B 發揮抗氧化和抗炎症作用。阿爾茨默爾病是當前老年病研究的熱點與難點，抗炎症是未來阿爾茨默爾病的一條有希望的治療方向，若能有臨床試驗支持氫氣的療效，將是這一領域的重要進展。

對減輕藥物誘導損傷的影響

目前的研究主要集中在氫氣對化療藥物和抗生素的影響上，發現氫氣可以減低一些藥物的毒副作用。順鉑是對肉瘤、惡性上皮腫瘤、淋巴瘤及生殖細胞腫瘤都有治療功效的常用化療藥物，它的副作用很多，包括腎臟毒性、耳毒性、神經毒性和噁心嘔吐等，氧化應激是順鉑產生毒副作用的重要原因。Nakashima 等^[71]報導氫氣可以在不影響化療效果的前提下，減輕順鉑誘導的腎臟的氧化損傷，減少細胞凋亡，降低實驗動物血肌酐和尿素氮水準；Murase 等^[72,73]應用 CT 和 MRI 研究證實了氫氣減輕順鉑引起的腎臟毒性的效果，與之前的病理學、功能學研究結果一致。隨後，Qu 等^[74]通過腹腔注射順鉑 16mg/kg 製備動物模型，給實驗動物呼吸

含 2% 氫氣的空氣，應用聽覺腦幹誘發電位評價聽力功能，Phalloidin 染色觀察聽毛細胞病理變化，檢測血清和內耳組織氧化損傷指標，發現氫氣可以顯著降低順鉑導致的聽力下降，減輕耳蝸聽毛細胞的組織學損傷，減輕順鉑誘導的耳蝸聽毛細胞的氧化損傷。氫氣減輕藥物誘導損傷的機理是氫氣緩解由藥物誘導的氧化應激，有趣的是，如順鉑類化療藥物發揮抗癌作用的方式就是其產生的細胞毒性，而實驗發現氫氣可以減輕這些藥物的毒副作用，但竟然不會影響到藥物本身對腫瘤的治療作用，暗示氫氣減輕藥物毒副作用的機理並非抗氧化這一單獨方式。慶大黴素是氨基糖苷類抗生素，能與細菌核糖體 30s 亞基結合，阻斷細菌蛋白質合成，但對於腎功能不全者或長期用藥者應進行藥物監測。Murase 等^[75]研究發現氫氣能通過減輕動物腎皮質內氧化損傷來降低慶大黴素誘導的腎毒性。除此之外，我們在研究中發現，氫氣可以在不降低 WR-2721 輻射防護效果的前提下，大大減少 WR-2721 的用藥量，從而降低藥物的毒副作用^[待發表]。WR-2721 是目前美國 FDA 唯一認可的輻射防護劑，它的作用機理是通過體內代謝為 WR-1065 後釋放出巰基而起到自由基清除劑的作用，氫氣與 WR-2721 協同作用的機理目前尚不明確，但這種協同作用將為臨床上更安全有效的應用 WR-2721 創造條件。

氫氣生物學效應的分子機制

多國學者的研究證實，氫氣能清除 $\bullet\text{OH}$ 和 ONOO^- ，可以減輕細胞和組織的氫氣損傷，對多種傷病具有較好防治作用。氫氣選擇性清除 $\bullet\text{OH}$ 和 ONOO^- 的特點及其抗氧化效應，在對這些疾病的防治作用中發揮了作用。但隨著研究的深入，國內外學者在分析氫氣對一些疾病的防治作用時感到十分困惑，許多現象難以解釋。例如，Wood 等學者提出質疑^[76]，外界給予的氫氣的含量遠遠低於有機體內還原性物質的含量，氫分子與羥自由基發生反應的速率也遠遠小於體內還原性物質，難以解釋在如此低的反應速率下少量氫氣依然可以起到清除自由基和表現出顯著的抗氧化作用這一現象。還有，在肝炎、胰腺炎、結腸炎、阻塞性黃疸、以及敗血症等發病機理中， $\bullet\text{OH}$ 和 ONOO^- 並非是主要的致病因數，氫氣為什麼對它們也有很好的防治作用；再有，進入體內的氫氣經代謝途徑很快(15min 左右)排出體外^[45]，但對疾病的防治作用卻非常顯著和持久，為什麼分子氫在體內停留時間非常短暫，但是它對多種傷病的防治作用卻非常高效和持久；這些問題的存在，一定程度上制約了氫氣由實驗研究向臨床應用轉化。

對於氫氣在濃度低和反應速率低的情況下依然可以發揮抗氧化作用的問題，我們結合 $\bullet\text{OH}$ 與生物分子相互作用的特點和分子氫的擴散能力分析認為， $\bullet\text{OH}$ 與生物分子反應時需要與生物分子直接緊密地接觸，而水分子是生物體內含量最豐富的物質，在 $\bullet\text{OH}$ 與生物分子結合前， $\bullet\text{OH}$ 必須穿過由水分子構成的天然屏障與生物分子相結合，才會對生物分子造成損傷。氫氣與 $\bullet\text{OH}$ 反應有其優勢，原因在與其分子量小，在生物介質中擴散性極高，相比機體內的其他還原性物質分子，氫氣可以更好的突破水分子層與 $\bullet\text{OH}$ 發生反應。簡而言之，誰越容易接觸 $\bullet\text{OH}$ ，誰就將更順利的和 $\bullet\text{OH}$ 發生反應^[40]。這些邏輯推理，在一定程度上解釋了氫氣雖濃度

低和反應速率低，但依然可以通過清除自由基表現出顯著的抗氧化作用這一現象。

對於氫氣生物學效應分子機制中存在的其他疑問，我們和國內外一些學者的近期研究強烈提示，氫氣極有可能還有未知的重要作用機制(表 2)。氫氣可能具有影響某些信號傳導途徑的作用。Itoh T 等^[55,56]認為富氫水緩解小鼠急性皮膚過敏反應的機理可能與抑制肥大細胞 FcεRI 介導的信號傳導有關；氫氣緩解小鼠風濕性關節炎可能與抑制 LPS/IFN-γ 誘導的凋亡信號激酶 1 的磷酸化有關，或與一氧化氮相關信號通路之間有相互作用。Song G 等^[60]的報導也提示氫氣可以通過影響信號分子 JNK 和 NF-κB 發揮抗氧化和抗炎症作用。氫氣的生物學作用也可能與改變某些基因表達有關。Nakai 等^[57]發現口服富氫水四周後，大鼠肝臟中有數百個基因上調或下調，又以與氧化還原反應相關的基因變化最為顯著；Ueda 等^[58]發現給動物飼養供氫食品，連續 8 周後細胞死亡、炎症反應、氧化應激等基因受到較大影響；Song G 等^[60,61]研究顯示，氫氣能通過影響內皮細胞 NF-κB 活性抑制腫瘤壞死因數誘導的凝集素樣氧化 LDL 受體 1 表達，促進泡沫細胞釋放脂蛋白，同時能減少脂蛋白的氧化水準；Kamimura 等^[63]研究發現氫氣治療二型糖尿病的機理，可能與氫氣能提高肝臟的一種能夠促進脂肪酸和葡萄糖的利用重要激素—成纖維細胞生長因數 21(FGF21)的表達水準有關。氫氣的抗氧化效應還可能有其他重要作用途徑。Hiraok 等^[77]實驗結果發現氫氣不能直接中和活性氧，但能間接通過影響生物酶活性發揮“抗氧化”的效應，認為氫氣可能沒有直接抗氧化作用，Keit 等^[78]實驗顯示氫氣可能具有催化氧化還原反應的氫化酶活性的作用；Naka 等^[35-38]提出氫氣抗炎症的作用與抗氧化酶 HO-1 作用的增強有關係。另外，最近 Dick 等^[79]對業內目前氧化應激的某些共識提出懷疑，認為一些疾病中氧化損傷的作用可能被誇大。例如動脈粥樣硬化和冠心病、帕金森和阿爾茨默爾病等神經變性疾病、腫瘤或老齡化進程本身，在一定程度上被認為是由氧化性應激引起或加速其進展的。然而，到目前為止，沒有人能直接證明一個活體內的氧化性改變，而且也不能證明這些改變與疾病進展中的關係，氧化損傷在這些疾病發生發展中不是主要的因素，僅僅是不確定的或間接的觀察到氧化過程確實發生在組織中^[79]。但是，許多研究發現氫氣在這些疾病中治療效果十分顯著，僅僅用氫氣具有選擇性抗氧化作用來解釋其防治機制顯然難以令人信服。

綜合氫氣生物學效應分子機制研究的現有報導可以看出，氫氣通過抗氧化、抗凋亡和抗炎的作用防治疾病的現象被普遍認可，其作用機理可能是多方面的。除了抗氧化，抗凋亡和抗炎作用機理開展了一些研究，有了部分明確的解釋以外，其它如調節細胞信號傳導和基因表達等機制的研究均較簡單，只有一些提示性的研究結果，尚未有明確的結論。

總結與展望

近五年，人們驚奇地發現，氫氣對缺血再灌注、電離輻射和炎症損傷等多種疾病具有十分顯著的防治作用。不少人認為氫氣很可能是繼 NO、H₂S 和 CO 之後的又一具有重要生物活性的氣體分子，加之由於尚未發現氫氣有任何毒副作用，它

在疾病防治方面可能具有獨特的發展優勢。但是，目前絕大部分研究集中在氫氣防治疾病的現象觀察層面，對其作用機理研究基本處於起步階段，瞭解甚少，許多現象還難以解釋。另外，有關氫氣安全、無明顯毒副作用的認識，主要來自潛水醫學中應用高壓氫氣對人體無明顯影響的理論推斷，未見系統的生物安全性評價研究報導。這些問題的存在，制約了氫氣由實驗研究向臨床應用轉化發展。鑒於當前氫氣作用機制和安全評價方面的研究不足，氫氣的人體臨床試驗還應慎重。今後的研究重點應放在氫氣防治疾病的作用機理方面，探討氫氣除了抗氧化作用以外的其他重要機制，包括它對細胞影響信號通路或基因表達等的影響，與抗氧化反應相關生物酶的作用，對除 $\bullet\text{OH}$ 和 ONOO^- 之外其他重要自由基的作用，等等；還需要開展氫氣的毒理學評價研究，尤其是長期使用氫氣的安全性或短期使用高濃度氫氣對機體健康的遠期影響。以促進氫氣生物效應研究儘早由實驗室向臨床應用轉化，推動該方面基礎研究向科學前沿深入發展。

參考文獻

- [1] Zhang W, Cai J, Kang Z, Sun X. Medical application of hydrogen molecule: recent progress. *Acad J Sec Mil Med Univ*. 2009;30:1203-1205.
- [2] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 2007;13:688-694.
- [3] Hong Y, Chen S, Zhang JM. Hydrogen as a selective antioxidant: a review of clinical and experimental studies. *J Int Med Res*. 2010;38:1893-1903.
- [4] Huang CS, Kawamura T, Toyoda Y, Nakao A. Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas. *Free Radical Res*. 2010;44: 971-982.
- [5] Thauer RK, Jungermann K, Decker K. Energy conservation in chemotrophic anaerobic bacteria. *Bacteriol Rev*. 1977;41:100-180.
- [6] Blaut M. Metabolism of methanogens. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1994;66:187-208.
- [7] Levitt MD, Bond JH, Jr. Volume, composition, and source of intestinal gas. *Gastroenterology*. 1970;59:921-929.
- [8] Shimouchi A, Nose K. Changes in hydrogen gas release from the skin during inhalation of hydrogen-rich air. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:A1682.
- [9] Strocchi A, Levitt MD. Maintaining intestinal H_2 balance: credit the colonic bacteria. *Gastroenterology*. 1992;102:1424-1426.
- [10] Maffei HV, Metz G, Bampoe V, Shiner M, Herman S, Brook CG. Lactose intolerance, detected by the hydrogen breath test, in infants and children with chronic diarrhoea. *Arch Dis Child*. 1977;52:766-771.

- [11] Liu S, Sun Q, Tao H, Sun X. Oral administration of mannitol may be an effective treatment for ischemia-reperfusion injury. *Med Hypotheses*. 2010;75:620-622.
- [12] Olson JW, Maier RJ. Molecular hydrogen as an energy source for *Helicobacter pylori*. *Science*. 2002;298:1788-1790.
- [13] Hong SK, Bennett PB, Shiraki K, Lin YC, Claybaugh JR. Mixed-gas saturation diving. *Comprehensive Physiology*. 2011;1023-1045.
- [14] Fontanari P, Badier M, Guillot C, Tomei C, Burnet H, Gardette B, Jammes Y. Changes in maximal performance of inspiratory and skeletal muscles during and after the 7.1-MPa Hydra 10 record human dive. *Eur J Appl Physiol*. 2000;81:325-328.
- [15] Buxton GV, Greenstock CL, Helman WP, Ross AB. Critical review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals in aqueous solution. *J Phys Chem*. 1988;513-886.
- [16] Kayar SR, Axley MJ, Homer LD, Harabin AL. Hydrogen gas is not oxidized by mammalian tissues under hyperbaric conditions. *Undersea Hyperb Med*. 1994;21:265-275.
- [17] Dole M, Wilson FR, Fife WP. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer. *Science*, 1975; 190(4210):152-4.
- [18] 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;324:719-724.
- [19] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2007;297:842–857.
- [20] Setsukinai K, Urano Y, Kakinuma K, Majima HJ, Nagano T. Development of novel fluorescence probes that can reliably detect reactive oxygen species and distinguish specific species. *J Biol Chem*. 2003;278:3170-3175.
- [21] James AM, Cocheme HM, Murphy MP. Mitochondria-targeted redox probes as tools in the study of oxidative damage and ageing. *Mech Ageing Dev*. 2005;126:982–986.
- [22] Chen H, Sun YP, Hu PF, Liu WW, Xiang HG, Li Y, Yan RL, Su N, Ruan CP, Sun XJ, Wang Q. The effects of hydrogen-rich saline on the contractile and structural changes of intestine induced by ischemia-reperfusion in rats. *J Surg Res*. 2011;167:316-322.
- [23] Sun Q, Kang Z, Cai J, Liu W, Liu Y, Zhang JH, Denoble PJ, Tao H, Sun X. Hydrogen-rich saline protects myocardium against ischemia/reperfusion injury in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2009;234:1212-1219.

- [24] Nakao A, Kaczorowski DJ, Wang Y, Cardinal JS, Buchholz BM, Sugimoto R, Tobita K, Lee S, Toyoda Y, Billiar TR, McCurry KR. Amelioration of rat cardiac cold ischemia/reperfusion injury with inhaled hydrogen or carbon monoxide, or both. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:544-553.
- [25] Oharazawa H, Igarashi T, Yokota T, Fujii H, Suzuki H, Machide M, Takahashi H, Ohta S, Ohsawa I. Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:487-492.
- [26] Shingu C, Koga H, Hagiwara S, Matsumoto S, Goto K, Yokoi I, Noguchi T. Hydrogen-rich saline solution attenuates renal ischemia-reperfusion injury. *J Anesth*. 2010;24:569-574.
- [27] Li H, Zhou R, Liu J, Li Q, Zhang J, Mu J, Sun X. Hydrogen -Rich Saline Attenuates Lung Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits. *J Surg Res*. 2012 article in press.
- [28] 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 article in press.
- [29] Ge P, Zhao J, Li S, Ding Y, Yang F, Luo Y. Inhalation of hydrogen gas attenuates cognitive impairment in transient cerebral ischemia via inhibition of oxidative stress. *Neurol Res*. 2012 article in press.
- [30] 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;373:30-35.
- [31] 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;169:402-414.
- [32] Ono H, Nishijima Y, Adachi N, Tachibana S, Chitoku S, Mukaihara S, Sakamoto M, Kudo Y, Nakazawa J, Kaneko K, Nawashiro H. Improved brain MRI indices in the acute brain stem infarct sites treated with hydroxyl radical scavengers, Edaravone and hydrogen, as compared to Edaravone alone. A non-controlled study. *Med Gas Res*. 2011;1(1):12.
- [33] Tan M, Sun X, Guo L, Su C, Sun X, Xu Z. Hydrogen as additive of HTK solution fortifies myocardial preservation in grafts with prolonged cold ischemia. *Int J Cardiol*. 2012 article in press.
- [34] Buchholz BM, Masutani K, Kawamura T, Peng X, Toyoda Y, Billiar TR, Bauer AJ, Nakao A. Hydrogen-Enriched Preservation Protects the Isogeneic Intestinal Graft and Amends Recipient Gastric Function During Transplantation. *Transplantation*.

2011. in press.

- [35] Kawamura T, Huang CS, Peng X, Masutani K, Shigemura N, Billiar TR, Okumura M, Toyoda Y, Nakao A. The effect of donor treatment with hydrogen on lung allograft function in rats. *Surgery*. 2011;150:240-249.
- [36] 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;90:1344-1351.
- [37] 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;8:2015-2024.
- [38] Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, Sugimoto R, Tsung A, McCurry KR, Billiar TR, Nakao A. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats. *Kidney Int*. 2010;77(2):101-9.
- [39] Chuai Y, Zhao L, Ni J, Sun D, Cui J, Li B, Qian L, Gao F, Cai J. A possible prevention strategy of radiation pneumonitis: Combine radiotherapy with aerosol inhalation of hydrogen-rich solution. *Med Sci Monit*. 2011;17:HY1-4.
- [40] Chuai Y, Gao F, Li B, Zhao L, Qian L, Cao F, Wang L, Sun X, Cui J, Cai J. Hydrogen-rich saline attenuates radiation-induced male germ cell loss in mice through reducing hydroxyl radicals. *Biochem J*. 2012;442:49-56.
- [41] Qian L, Cao F, Cui J, Huang Y, Zhou X, Liu S, Cai J. Radioprotective effect of hydrogen in cultured cells and mice. *Free Radic Res*. 2010;44:275–282.
- [42] Qian L, Li B, Cao F, Huang Y, Liu S, Cai J, Gao F. Hydrogen-rich PBS protects cultured human cells from ionizing radiation-induced cellular damage. *Nucl Technol Radiat Prot*. 2010;1:23-29.
- [43] Qian L, Cao F, Cui J, Wang Y, Huang Y, Chuai Y, Zhao L, Jiang H, Cai J. The potential cardioprotective effects of hydrogen in irradiated mice. *J Radiat Res*. 2010;51:741-747.
- [44] Chuai Y, Shen J, Qian L, Wang Y, Huang Y, Gao F, Cui J, Ni J, Zhao L, Liu S, Sun X, Li B, Cai J. Hydrogen-rich saline protects spermatogenesis and hematopoiesis in irradiated BALB/c mice. *Med Sci Monit*. 2012. in press.
- [45] Terasaki Y, Ohsawa I, Terasaki M, Takahashi M, Kunugi S, Dedong K, Urushiyama H, Amenomori S, Kaneko-Togashi M, Kuwahara N, Ishikawa A, Kamimura N, Ohta S, Fukuda Y. Hydrogen therapy attenuates irradiation-induced lung damage by reducing oxidative stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011. in press.

- [46] Kang K, Kang Y, Choi I, Gu Y, Kawamura T, Toyoda Y, Nakao A. Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors. *Med Gas Res.* 2011;1:11.
- [47] Liu Q, Shen WF, Sun HY, Fan DF, Nakao A, Cai JM, Yan G, Zhou WP, Shen RX, Yang JM, Sun XJ. Hydrogen-rich saline protects against liver injury in rats with obstructive jaundice. *Liver Int.* 2010;30:958-968.
- [48] Chen H, Sun YP, Li Y, Liu WW, Xiang HG, Fan LY, Sun Q, Xu XY, Cai JM, Ruan CP, Su N, Yan RL, Sun XJ, Wang Q. Hydrogen-rich saline ameliorates the severity of l-arginine-induced acute pancreatitis in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393:308-313.
- [49] Kasuyama K, Tomofuji T, Ekuni D, Tamaki N, Azuma T, Irie K, Endo Y, Morita M. Hydrogen-rich water attenuates experimental periodontitis in a rat model. *J Clin Periodontol.* 2011;38(12):1085-90.
- [50] Xie K, Yu Y, Pei Y, Hou L, Chen S, Xiong L, Wang G. Protective effects of hydrogen gas on murine polymicrobial sepsis via reducing oxidative stress and HMGB1 release. *Shock.* 2010;34:90-97.
- [51] Kajiya M, Silva MJ, Sato K, Ouhara K, Kawai T. Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran sodium sulfate. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;386:11-15.
- [52] Kajiya M, Sato K, Silva MJ, Ouhara K, Do PM, Shanmugam KT, Kawai T. Hydrogen from intestinal bacteria is protective for Concanavalin A-induced hepatitis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;386:316-321.
- [53] Nakayama M, Nakano H, Hamada H, Itami N, Nakazawa R, Ito S. A novel bioactive haemodialysis system using dissolved dihydrogen (H₂) produced by water electrolysis: a clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(9):3026-33.
- [54] Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, Sugimoto R, Tsung A, McCurry KR, Billiar TR, Nakao A. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats. *Kidney Int.* 2010;77(2):101-9.
- [55] Itoh T, Fujita Y, Ito M, Masuda A, Ohno K, Ichihara M, Kojima T, Nozawa Y, Ito M. Molecular hydrogen suppresses FcεpsilonRI-mediated signal transduction and prevents degranulation of mast cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;389(4):651-6.
- [56] Itoh T, Hamada N, Terazawa R, Ito M, Ohno K, Ichihara M, Nozawa Y, Ito M. Molecular hydrogen inhibits lipopolysaccharide/interferon c-induced nitric oxide production through modulation of signal transduction in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Jul 22;411(1):143-9.
- [57] Nakai Y, Sato B, Ushima S, Okada S, Abe K, Arai S. Hepatic oxidoreduction-related genes are upregulated by administration of

- hydrogen-saturated drinking water. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2011;75(4):774-6.
- [58] Y Ueda, T Kojima, T Oikawa. Hippocampal gene network analysis suggests that coral calcium hydride may reduce accelerated senescence in mice. *Nutrition Res*. 2011;31:863-872.
- [59] 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;377:1195-1198.
- [60] Song G, Tian H, Qin S, Sun X, Yao S, Zong C, Luo Y, Liu J, Yu Y, Sang H, Wang X. Hydrogen decreases athero-susceptibility in apolipoprotein B-containing lipoproteins and aorta of apolipoprotein E knockout mice. *Atherosclerosis*. 2012 Mar;221(1):55-65.
- [61] Zong C, Song G, Yao S, Li L, Yu Y, Feng L, Guo S, Luo T, Qin S. 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 in press.
- [62] Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, Evans M, Guthrie N. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;46:140-149.
- [63] Kamimura N, Nishimaki K, Ohsawa I, Ohta S. Molecular Hydrogen Improves Obesity and Diabetes by Inducing Hepatic FGF21 and Stimulating Energy Metabolism in db/db Mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(7):1396-403.
- [64] Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, Hosoda H, Fukui M, Nakamura N, Kitawaki J, Imai S, Nakano K, Ohta M, Adachi T, Obayashi H, Yoshikawa T. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Nutr Res*. 2008;28:137-143.
- [65] Ito M, Ibi T, Sahashi K, Ichihara M, Ito M, Ohno K. Open-label trial and randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of hydrogen-enriched water for mitochondrial and inflammatory myopathies. *Med Gas Res*. 2011;1:24.
- [66] Zheng H, Yu YS. Chronic hydrogen-rich saline treatment attenuates vascular dysfunction in spontaneous hypertensive rats. *Biochem Pharmacol*. 2012 article in press.
- [67] Fu Y, Ito M, Fujita Y, Ito M, Ichihara M, Masuda A, Suzuki Y, Maesawa S, Kajita Y, Hirayama M, Ohsawa I, Ohta S, Ohno K. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2009;453:81-85.
- [68] Fujita K, Seike T, Yutsudo N, Ohno M, Yamada H, Yamaguchi H, Sakumi K, Yamakawa Y, Kido MA, Takaki A, Katafuchi T, Tanaka Y, Nakabeppu Y, Noda M. Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the

1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2009;4:e7247.

- [69] Li J, Wang C, Zhang JH, Cai JM, Cao YP, Sun XJ. Hydrogen-rich Saline Improves Memory Function in a Rat Model of Amyloid-beta-induced Alzheimer's Disease by Reduction of Oxidative Stress. *Brain Res*. 2010;1328:152-61.
- [70] Wang C, Li J, Liu Q, Yang R, Zhang JH, Cao YP, Sun XJ. Hydrogen -rich Saline Reduces Oxidative Stress and Inflammation by Inhibit of JNK and NF- κ B Activation in a Rat Model of Amyloid-beta-induced Alzheimer's Disease. *Neurosci Lett*. 2011;491(2):127-32.
- [71] 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. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64(4):753-61.
- [72] Matsushita T, Kusakabe Y, Kitamura A, Okada S, Murase K. investigation of protective effect of hydrogen rich water against cisplatin induced nephrotoxicity in rats using blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging. *Jpn J Radiol*. 2011;29(7):503-12.
- [73] Kitamura A, Kobayashi S, Matsushita T, Fujinawa H, Murase K. Experimental verification of protective effect of hydrogen-rich water against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats using dynamic contrast-enhanced CT. *Br J Radiol*. 2010;83(990):509-14.
- [74] Qu J, Li X, Wang J, Mi W, Xie K, Qiu J. Inhalation of hydrogen gas attenuates cisplatin-induced ototoxicity via reducing oxidative stress. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(1):111-5.
- [75] Matsushita T, Kusakabe Y, Kitamura A, Okada S, Murase K. Protective Effect of Hydrogen-rich Water against Gentamicin-induced Nephrotoxicity in Rats using Blood Oxygenation Level-dependent MR Imaging. *Magn Reson Med Sci*. 2011;10(3):169-76.
- [76] Wood KC, Gladwin MT. The hydrogen highway to reperfusion therapy. *Nat Med*. 2007;13:673-674.
- [77] A Hiraoka, H Inaba, E Suzuki, K Kasai, H Suzuki, A Shinohara, M Shirao, K Kubo, Y Yoshimura. 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 science*. 2010;56:167-174.
- [78] Keith JM, Hall MB. Potential hydrogen bottleneck in nickel-iron hydrogenase. *Inorg Chem*. 2010;49(14):6378-80.
- [79] Albrecht SC, Barata AG, Grosshans J, Teleman AA, Dick TP. In vivo mapping of

hydrogen peroxide and oxidized glutathione reveals chemical and regional specificity of redox homeostasis. Cell Metab. 2011;14(6):819-29.

Biology of hydrogen and its medical application

Yunhai Chuai, Xuejun Sun and Jianming Cai

Department of Radiation Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai, China, 200433

Abstract

Hydrogen (H_2) has a potential as a novel therapeutic antioxidant without known toxic side effects. Both basic and clinical studies support the anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic biological activities of H_2 on injuries caused by oxidative stress. There have been increasing reports which support H_2 as a medical gas against oxidative stress-related diseases, however, the theory of anti-oxidant cannot explain all phenomena in biology of H_2 . The concept of that H_2 gas is a signaling molecule like nitric oxide (NO), carbon monoxide (CO) and hydrogen sulphide (H_2S) has been often put forward. The review summarizes currently available research findings in biology of H_2 and advances on its medical application.

Keywords: hydrogen, biological activity, disease prevention and control, antioxidant

Corresponding author: Jianming Cai, Tel: (021)81871101, E-mail: cjm882003@yahoo.com.cn

This work were supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 81072241) and a grant from the Natural Science Foundation of Shanghai (Grant No. 11ZR1446400)

表 1 氫氣對氧化應激相關疾病的治療作用

Table 1 Hydrogen against oxidative stress-related diseases

動物模型	缺血再灌注損傷
	移植後損傷
	藥物誘導損傷
	代謝綜合症
	神經系統疾病
	炎症疾病
	電離輻射誘導損傷
	減壓病
	先兆子癇
	廢用性肌肉萎縮

臨床試驗	2 型糖尿病
	血液透析
	代謝綜合症
	肝癌放射治療
	肌疾病

表 2 氫氣的非抗氧化作用

Table 2 The non-antioxidative effect of hydrogen

細胞信號傳導	IgE 高親和力受體介導的信號傳導通路
	脂多糖/干擾素- γ 誘導的一氧化氮生成
基因表達	肝臟 氧化還原相關基因
	海馬 細胞死亡和細胞週期相關基因

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-628900.html>

2-34 氫氣生物學效應研究中存在的幾個問題

已有 812 次閱讀 2012-12-31 16:30 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:氫氣 的 生物學

2012 年馬上就要結束了，首先感謝祝願在新的一年能再創造更多輝煌，為大家對這一研究領域的關注和支持，對一年來氫氣分子生物學研究有一個總結，這裡將個人最近幾個月的一些思考公佈出來，希望對從事該方向研究的同行有一點啟發。也希望各位老師提出批評建議。

氫氣生物學研究發展迅速，到目前已經有 300 多篇同行評議論文發表，氫氣可治療的疾病類型已經達到 70 多種，在研究物件上有細胞學研究、器官水準的研究和整體動物研究。在使用氫氣的方法上有高壓呼吸氫氣、常壓呼吸小劑量氫氣、注射氫氣和注射或飲用氫氣溶液等。研究的疾病類型從大腦到皮膚，幾乎包括機體所有的系統。

氫氣生物學研究的內容顯得非常凌亂，少見針對氫氣效應根本問題的探討和分析，這是該領域存在的突出矛盾。忽視某些重要的問題將不利於這一研究的深入，也不利於氫氣生物學研究的轉化和應用。本文試圖針提出一些問題，希望可引起更多這方面的討論。

一、氫氣的快速效應和長期效應

氫氣的物理學特點是分子量非常小，可快速擴散，通過呼吸等方式攝取氫氣非常容易經過呼吸作用釋放到體外，一定停止氫氣的供應，氫氣的濃度將迅速下降。這一特點決定了許多給氫氣的干預手段都存在一個非常顯著的特點，氫氣在體內的直接作用時間比較短暫。例如短時間呼吸、注射或喝氫氣水都存在這樣的一個問題。氫氣快速作用效應最普遍的觀點是中和毒性活性氧，也是最經典的作用機制。這樣快速作用的特點也容易引起人們的擔心，就是無法維持持續的效應，至少無法維持持續的直接效應。針對這一缺陷或不足，人們比較自然的作法是採用持續給氫氣或間斷給氫氣的手段，例如通過持續呼吸或自由飲用氫氣水的方法，以希望獲得持續的作用效果。目前比較常見的研究是讓動物自由飲用氫氣水。但由於氫氣在動物飲用過程中仍比較容易從容器中釋放，也可能導致劑量的不穩定。解決這個問題的最可靠方法是給動物連續呼吸一定濃度的氫氣，但這種方法必須有比較複雜的氣體成分控制和環境控制手段，許多實驗室不具備這樣的條件。

二、氫氣的直接作用和間接作用

氫氣的直接作用是氫氣生物學效應研究最早考慮的作用方式，但隨著研究的深入，人們發現一些現象無法用直接作用來解釋。例如，氫氣間作用的長期效應；氫氣治療後某些基因表達上調蛋白活性增加；預先氫氣處理對某些損傷具有保護作用等等。這些效應很難用氫氣的直接作用來解釋。當然氫氣的間接效應必然要通過直接作用來實現，弄清楚氫氣的直接效應意味著氫氣作用的本質。

三、氫氣的劑量效應關係

目前對氫氣的劑量效應關係的證據仍十分缺乏，過去曾經觀察到高壓氫氣的效應，也有細胞學和體外器官罐流實驗中不同飽和濃度的效應，也有在小劑量呼吸和注射不同氫氣溶液的效應觀察，這些劑量存在巨大的區別。高壓下持續呼吸是最大的劑量效應，細胞學和器官罐流飽和溶液也是相對的高劑量，最低劑量是注射少量氫氣溶液。這些相差數千倍的劑量都產生效應，雖然是針對不同的疾病類型，但如此大的劑量區別給分析劑量效應關係帶來很大的困難。將來的研究應該針對同一疾病或損傷模型，採用不同的劑量分析效應，才可以獲得比較理想的劑量效應關係。

四、氫氣治療疾病的效果和不良作用

理論上看，只要存在治療效果的藥物和手段都有潛在的不良效應，但從目前的研究結果看，氫氣的不良效果非常不明顯，或者難以把握，從過去人們對氫氣生物學效應的知識看，似乎氫氣不存在任何明顯的不良效應。因為人體和動物可以持續安全地呼吸大量氫氣。但是過去也沒有發現小劑量氫氣的各類治療疾病的效果。既然小劑量氫氣具有治療效果，仍不能完全排除氫氣的不利影響。

五、氫氣作用的種屬差異

氫氣在細菌等低等生物和某些植物中屬於代謝性物質，代謝性物質一般對相關代謝途徑具有回饋調節作用。在低等生物和植物中具有作用的物質往往在高等動物也具有類似效應。那麼高等動物是否具有產生氫氣的能力，或者這種能力是怎麼消失的，都是值得分析的問題。

六、氫氣特異性作用和非特異性作用

從目前的研究結果看，氫氣的許多效應存在非特異性特徵，對不同種類的生物具有作用，對不同類型的損傷具有作用，對多種損傷類型如氧化損傷、細胞凋亡和炎症反應都具有對抗效應。這顯示出氫氣作用的廣泛性或非特異性。當然這些效應也可以有另外的解釋，例如複雜的生物學體系本身具有多層次性，即使針對一個分子的作用，例如某些點突變的基因可以導致複雜的疾病表型。氫氣作用的複雜性也許只是特異性作用的整體表現。尋找特異性作用仍是目前需要面對的主要問題。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-648228.html>

2-35 氫氣生物學效應三種機制和兩大謎團 精選

已有 1802 次閱讀 2012-5-6 20:07 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:[基礎](#) [氫氣](#) [生物學](#)

氫氣在多種疾病中的治療作用機制目前尚不十分清楚，但目前國際學術界比較認可可能存在三種分子機制。一是氫氣可選擇性中和強毒性活性氧羥基自由基和亞硝酸陰離子（抗炎症和抗凋亡都是廣義的抗氧化）；二是氫氣可調節基因表達；三是氫氣具有信號調節作用。三種機制並不矛盾，而且相互之間存在一定聯繫。

氫氣中和羥基自由基和亞硝酸陰離子的效應，從化學反應原理中可以推測，因此從理論上並沒有特別的創新性。2007 年 Ohsawa 等採用化學反應溶液直接檢測上述兩種自由基，證明氫氣在溶液中具有直接中和羥基自由基和亞硝酸陰離子的效應。實際上，自由基生物學領域認可採用一些氧化損傷產物可以間接反應機體內羥基自由基和亞硝酸陰離子的水準。例如可以用 8-OHdG、4-HNE、MDA、TBARS 作為指標，間接反應動物和人體的氧化應激水準。由於氫氣非常容易通過呼吸釋放到身體外，通過飲用飽和氫氣水動物和人體內氫氣有效存留時間不超過 10 分鐘。肝臟內糖原可以結合氫氣，在一定程度上可以延緩氫氣的釋放（這個說

法非常荒謬，並不是糖原，各種大分子都具備這個特徵，這是氣體在複雜液體環境中的共有現象)。問題是，人體和動物如何持續利用氫氣來中和健康和疾病狀態下羥基自由基的持續釋放。氫氣中和亞硝酸陰離子的效應具有更廣泛的意義，儘管氫氣中和亞硝酸陰離子的能力遠低於羥基自由基（這本質上決定於羥基自由基的氧化性大大超過亞硝酸陰離子），由於亞硝酸陰離子是一種信號分子，具有非常廣泛的生物學作用。許多研究發現，氫氣可以減少動物 NO 誘導的硝基酪氨酸水準增加。NO 是一種著名的氣體信號分子，具有擴張血管、抑制血小板聚集等多種生理和病理生理學效應，當 NO 濃度過度增加時，也會表現出毒性。因為 NO 可以通過亞硝酸陰離子間接引起蛋白質殘基酪氨酸硝基化，產生硝基酪氨酸，並干擾蛋白質功能。推測氫氣的一些生物學效應可能與降低硝基酪氨酸的產生有關。

採用基因表達譜研究發現，氫氣長期使用可引起正常大鼠肝臟基因表達的小幅度改變。對這些基因的功能進行分析發現，許多受到氫氣影響表達上調（十分關鍵）的基因和氧化還原反應關係密切，而氧化還原是能量代謝的最重要基礎，可能提示氫氣和能量代謝之間存在密切聯繫，另外氧化還原也是氧化應激產生的根本，也許氫氣抗氧化作用的原因是通過調節這些基因表達實現的。在齧齒類動物疾病模型中，一些研究對部分基因和蛋白的表達水準進行了分析。許多疾病模型中，氫氣可以下調炎症因數的基因表達，例如腫瘤壞死因數、白細胞介素 1、白細胞介素 6、白細胞介素 12、干擾素 和 高遷移率組蛋白 1 (HMGB1) 等。氫氣也可以下調一些細胞核因數包括 Nf B、JNK 和細胞增殖核抗原(PCNA)。氫氣治療時，Caspase 也往往下調。另外一些有意思的分子如 VEGF、MMP2、MMP9、腦鈉肽、細胞黏附分子 1 (ICAM-1)、MPO、Bcl2、Bax、MMP3、MMP13、COX-2、nNOS、縫隙連接蛋白 (connexins) 30、connexins 43、離子鈣接頭蛋白 Iba1 和成纖維細胞生長因數 21 FGF21 等。顯然，大部分分子變化應該屬於繼發於氫氣治療疾病中的伴隨現象，也許部分分子屬於氫氣的直接效應，但什麼分子如何作用等問題都需要將來更多研究來確定。

使用 RBL-2H3 漿細胞，Ohno 等證明氫氣可以降低 Fc RI (IgE 高親和力受體) Fc eRI 相關 Lyn 磷酸化（注：Fc RI 與 PTK（蛋白酪氨酸激酶）如 Lyn、Syk 相連，當 Fc RI 因為 IgE 結合發生交聯後，引起 Lyn 和 Syk 的自我磷酸化，再啟動了磷脂酶 C (PLC) 和 Src 激酶。PLC 啟動後產生效應分子，如甘油二酯 (DG)，繼而啟動蛋白激酶 C (PKC)，再經過 Btk 的 PH 結構域介導與 Btk 相互作用)，因為 Lyn 磷酸化可以被下游信號分子再次磷酸化，而形成一個信號傳導環路。儘管不清楚氫氣是如何具體發揮調節作用的，但研究證明氫氣可抑制快速過敏反應，該效應與抗氧化作用無關，反而與氫氣調節信號分子的作用關係更為密切。同一課題組進一步使用鼠 RAW264 巨噬細胞系的研究發現，氫氣可以減少 LPS/ IFN 誘導的巨噬細胞 NO 釋放增加。氫氣可以抑制 ASK1 磷酸化（細胞內抗氧化物質硫氧化還原蛋白是其內源性阻斷劑，微量元素硒也有該作用，氫氣如有此效應，真正很神勇！），並可以阻斷其下游信號傳導通路，例如 p38、JNK、I B，同時不影響 NADPH 氧化酶活性（不影響更上游，說明調節位置在 ASK1 附近，是

否就是硫氧化還原蛋白???)。上述兩項研究提示，氫氣也是一種氣體信號分子。因為氫氣本身不是可以調節的內源性分子，因此這樣的說法不夠嚴謹全面，而且需要更多細胞和動物試驗來證實。

氫氣效應的謎團

氫氣效應研究中明顯存在兩個無法解釋的謎團。首先，沒有發現氫氣的劑量效應關係。在多種不同的研究中，攝取氫氣的方式有呼吸、飲氫氣水、注射氫氣生理鹽水、點滴和透析液中溶解氫氣等。假設 60 公斤體重的成人每天飲 1000 ml 氫氣飽和水 (1.6 ppm or 0.8 mM)，即使氫氣通過胃腸道被全部吸收，也只有 0.8 mmols，考慮到身體內的液體比例，那麼體內可以達到的最大濃度為 0.8 mmols / (60 kg x 60%)=0.022 mM。2.8% saturation = 0.022 mM/0.8 mM，這相當於通過呼吸 2.8% 氫氣達到完全飽和的濃度。又由於身體釋放氫氣的速度非常快，大約只有 10 分鐘，那麼身體內達到這一濃度的時間只有 10 分鐘。就是說氫氣的作用時間非常短暫。如果讓一個人呼吸 2% 氫氣混合氣，身體內達到的氫氣濃度可以達到 0.016 mM，即使我們認為飲水可以把氫氣作用的持續時間全部計算為 10 分鐘，連續呼吸 24 小時 2% 氫氣混合氣的作用劑量也超過飲水攝取氫氣的 100 倍。另外，動物和人往往不是飲用 100% 的飽和氫氣水，考慮到這個因素，飲用氫氣水被攝取的氫氣量是非常微量的。但是氫氣水仍然具有明顯的治療效果，有時候甚至比呼吸氫氣的效果更理想，而且飲用氫氣水首先被胃腸道吸收然後經過肝臟心臟和肺釋放一部分後才能進入其他器官發揮作用，而在腦、脊髓、腎、胰腺、肌肉和軟骨的效應又非常明顯，那麼是否身體記憶體在攜帶氫氣的機制？（其實動物因體積小，心肺活動劇烈，氫氣被釋放的比例更高，事態更嚴重）。

關於氫氣生物學效應的第二個謎團是人類和許多動物的胃腸道本身可以產生氫氣，儘管高等動物細胞本身是否可以產生目前尚不明確，但在胃腸道和口腔等部分的大量正常菌群，有一大部分是可以產生氫氣的，而這些氫氣同樣可以被機體吸收，而且也可以通過呼吸氣體檢測到氫氣的濃度。人類腸道每天產生的氫氣總量可以達到 12 升（不太靠譜），而通過呼吸或飲用或注射攝取的氫氣遠遠低於胃腸道的氫氣產量，但補充氫氣又發現具有明顯的保護效應。而且更讓人無法理解的是，通過誘導胃腸道產生更多氫氣，可以治療一些疾病，例如 Kajiya 等通過給動物補充可產生氫氣的細菌，誘導胃腸道產生更多氫氣對 Concanavalin A 誘導的肝炎具有治療作用，而用抗生素殺滅細菌，這種效應則完全消失。這也是目前唯一一項關於胃腸道內細菌產生氫氣效應的報導。該研究作者也認為通過飲用氫氣水可以獲得比誘導胃腸道產生氫氣更有效的治療效果。如果通過誘導胃腸道細菌產生氫氣可以獲得同樣的治療效果，我們將有許多更容易的提高氫氣的手段，例如通過阿卡波糖、咖喱原料薑黃素、非吸收合成糖、乳果糖等都可以誘導身體內胃腸道細菌產生更多氫氣。關於胃腸道氫氣效應的這個謎團也需要將來更多研究來探索和解釋。

結論

目前有 63 個動物疾病模型和 6 種人類疾病被證明可以被氫氣治療，但只有兩種疾病包括腦梗死和代謝綜合症分別有動物和臨床觀察的研究，由於氫氣沒有任何副作用，這對開展臨床研究是顯著的優勢，即使沒有動物試驗，仍可以進行一些臨床研究的觀察。一些人類疾病，包括巴金森病目前正在開展臨床研究，並取得了一些良好的結果，相信氫氣會對更多人類疾病有一定治療價值。當然，深入探索氫氣的作用機制也是一項非常值得期待但可能充滿艱辛的科學方向。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-567880.html>

2-36 關於氫氣生物學的常見問題

已有 2092 次閱讀 2011-1-5 22:29 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:[氫氣](#)

今天有一個網友提出了這樣許多問題，正好以回答問題的方式寫下本文，另外將找時間收集整理過去曾經遇到的一些問題，將來補充。

本文歡迎提問任何關於氫氣生物學效應的問題。

1. 目前已經發表了 70 多篇文獻，都顯示了氫氣的神奇的效果，這著實讓人驚歎。但是，多數研究中，給氫氣的方式並不一致，有的是口服飲用氫氣，有的是腹腔給予，有的是呼吸道給予。那麼這些給的方法之間有什麼什麼差別？這個有沒有人研究？

回答：關於給氫氣的方式，最早是採用呼吸，後來有日本學者使用口服飲用，我們開始使用腹腔注射和靜脈注射，這些方法都證明是有效的手段。給藥方法主要區別是體內氫氣水準的變化規律不同，從理論上看，呼吸的方式是緩慢逐漸升高，最終可以達到一個平衡。注射的方法主要決定於吸收速度，靜脈注射的濃度會立刻升高，然後迅速下降。腹腔的吸收會慢一些，升高需要一點時間，但規律與靜脈注射類似。口服飲用的速度更慢一些。去年在參加日本的學術會議時，有一個學者就這些方式進行了分析，基本符合上述規律，他們提出從維持比較高的血液氫氣濃度角度考慮，腹腔注射是最理想的。

2. 為什麼日本的研究多採用口服氫氣水？

回答：從 2000 年以後，日本國內就有多家製備氫氣水的公司，這些公司一般給科研單位免費提供氫氣水用於實驗。日本醫科大學太田教授實驗室內就有許多這樣的產品，他們給動物喝，許多研究人員自己也喝。

3. 呼吸道給的濃度、腹腔給予的量、口服的量以及這三者的濃度到底是怎麼選擇

的？服用的時間的長短？很少看見有關於量效關係的文章，為什麼不做呢？只有這樣，才可以從藥代動力學來分析這個神奇的藥物。

回答：呼吸給的濃度主要考慮限制在爆炸濃度（4.7%），當然肯定需要進行大量預試驗確定效果，日本第一篇論文是1、2、4%，後來的濃度基本都是參考這個。1975年《科學》報導氫氣對惡性腫瘤是採用高壓氫氣（濃度98%，氧氣2%），主要是希望最大限度提高給氫氣的量。

喝水和注射液濃度一般都是選擇純氫氣的飽和濃度，然後根據體積來調整給氫氣的量，因為大部分學者都認為應儘量多給氫氣才更有效果，很少有進行小劑量研究的，但也有學者採用飽和濃度的1/20，並發現對巴金森病有一定效果，甚至有消息透露說氫氣大劑量長期使用可能對大腸內細菌產氫氣有抑制效應，因此健康人不適合長期使用高濃度氫氣水。關於藥代的研究確實沒有，因為現在氫氣醫學正處在研究圈地階段和興趣驅動階段，主要是發現新的疾病類型為主，進行藥代的研究當然也很重要，但有費力不討好的味道，因為畢竟現在氫氣並不是藥物，將來這個方面的研究會大量出現的。

4.劑量增加後或者長期使用後，可以發現不良反應，這也是及其重要的，我們可不願意看到神奇的藥物有致命的不良反應？

任何有效的藥物都有可能不良反應，氫氣也不例外，我個人和一些朋友的體會是長期使用（超過1年）會感覺效果越來越不理想。應該進行這方面的研究確定是否長期使用會有不良效果，不良作用的確定從一定意義上也可證明氫氣的效應的客觀性和真實性。因此我希望能證明這個效應。

5.關於機制，大家的研究貌似都比較統一，就但單純地認為抗氧化和抗炎。我的直覺是肯定有其他的作用機制？而這是很重要的，可大家現在多數文章只是做現象和效果，並沒有把重心轉移到不良反應以及具體機制？抗炎本身就有複雜的機制，這中間還牽涉複雜的免疫現象，我想至少以後的研究這些是不可避免的。

機制的研究雖然說是抗氧化和抗炎，但這些都是現象歸納的說法，並沒有詳細的分子過程，比如氫氣到底與什麼分子發生了什麼樣的調節作用。只從中和活性氧的角度不能完全解釋氫氣的效應，我個人很同意的你的直覺，具體機制是氫氣生物學研究目前的一個重要而關鍵的問題。

6.你們的氫氣鹽水裡面的氫氣濃度是怎麼確定的？

常用方法是將水中氫氣釋放出來，然後測定氫氣的濃度換算成濃度。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-401417.html>

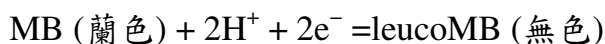
2-37 溶液中氫氣含量的簡易檢測方法

已有 1916 次閱讀 2012-7-19 09:50 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣的發生爆炸 生物學

研究發現,氫氣可產生多種生物學效應,具有廣泛的臨床應用前景。空氣中氫氣達到一種濃度可以發生爆炸,但將氫氣溶解在各種溶液中就可以安全使用氫氣。生物醫學研究發現氫氣具有抗氧化、抗炎症和抗細胞凋亡等作用,對許多重要器官疾病具有保護和治療作用。目前許多氫氣溶液如氫氣飲用水、氫氣生理鹽水、氫氣細胞培養基、氫氣透析液和氫氣器官保護液等都被開發出來。通過各種溶液,把氫氣作為一種治療疾病的手段,給氫氣在臨床和健康保護領域的應用提供了技術上的可行性。

使用氫氣過程中,無論是科研還是具體應用,準確測定氫氣濃度都是首先面對的重要問題。測定氫氣濃度的標準方法是氣相色譜法和電極法,但這兩種方法需要比較貴重的設備和複雜的檢測技術,不適合一些小型實驗室和普通使用者的需要,因此建立一種簡便準確的氫氣檢測方法十分必要。日本神奈川縣的 MiZ 公司是專門研究開發用於健康的氫氣相關產品,最近他們建立了一種氫氣濃度檢測的簡易方法。

該公司的研究人員 Bunpei Sato 最近在 Medical gas res 發表了該技術的文章,介紹了他們開發的這種經濟實用簡便的測定溶液中氫氣含量的方法(這個公司也曾經開發了一種可以不打開包裝製備氫氣注射液的技術,注:本人和該公司沒有任何利益關係,只因個人認為該技術在氫氣研究中的重要性而介紹)。該方法屬於經典的氧化還原滴定法,其原理是通過膠體白金(納米鉑)催化氫氣還原亞甲藍(MB, methylene blue)。亞甲藍是一種常用染料和氧化還原滴定指示劑,曾經有一個非常著名的葡萄糖還原亞甲藍的科普實驗就是使用的該試劑。由於氫氣本身共價鍵的影響,氫氣難以和亞甲藍發生反應,但在膠體白金催化下,可以與等分子量氫氣發生氧化還原反應,反應可以使蘭色的氧化型亞甲藍變成無色的還原型亞甲藍(leucoMB leucomethylene blue)。其化學反應公式如下:



根據上述公式,這些作者使用氧化還原滴定體積分分析法確定氫氣在水中的濃度。

圖 2 亞甲基藍和三水亞甲基藍分子結構式

實驗方法

亞甲藍-珀試劑配置

亞甲藍購買自德國明斯特瓦爾德克公司 Waldeck-Gmbh & Co KG, Munster, Germany。2%膠體鉑水溶液購買自 Tanaka Kikinzoku Group Company。首先將亞甲藍 0.3 g 用 98%乙醇 (98.9g) 溶解為 99.2g 亞甲藍乙醇溶液，然後將 0.8g 膠體鉑水溶液和 99.2 g 亞甲藍乙醇溶液混勻成 100 g 亞甲藍膠體鉑 MB-Pt 試劑 (MiZ Company, Kanagawa, Japan)。將上述 MB-Pt 試劑分裝到小塑膠瓶，用吸管可從小塑膠瓶中抽取 (每滴 17mg 或 0.02 mL)。

氫氣水溶液的製備

氫氣飽和水 (0.8 mM) 通過純水吹泡法製備，然後按照比例用純水稀釋成 0.3, 0.2 和 0.1 mM 氫氣水溶液 (不具體)。氫氣濃度使用電化學檢測，儀器使用 model DHD1-1, DKK-TOA Corporation, Tokyo, Japan 的電化學氣體感測器。

氧化還原滴定法檢測氫氣含量，取氫氣溶液 20 毫升，然後用 MB-Pt 滴定以蘭色消失為標準，直到蘭色恰好不再繼續消失作為濃度計算的滴定法點[圖 3]。

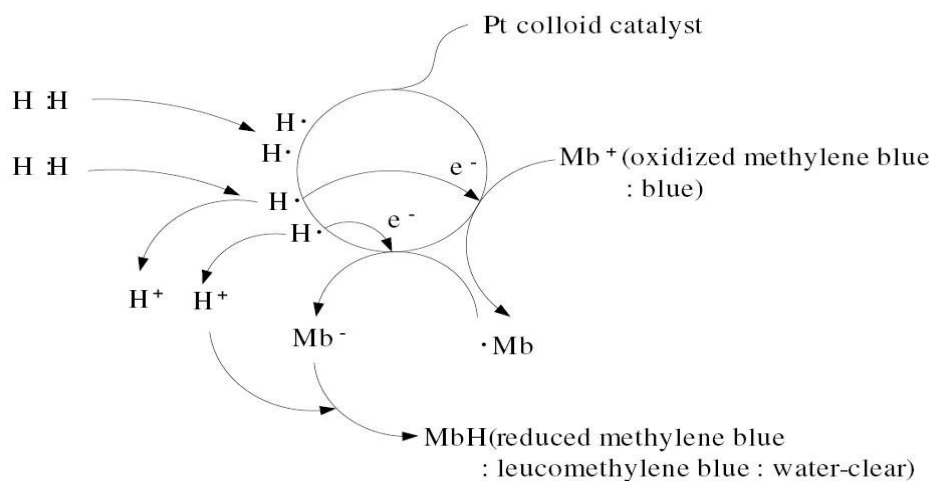


圖 1 在金屬鉑催化下，1 摩爾氫氣和 1 摩爾亞甲藍反應產生 1 摩爾還原型亞甲藍。

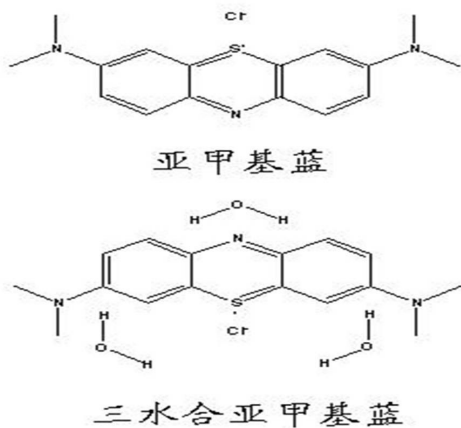


圖 2 亞甲藍分子結構

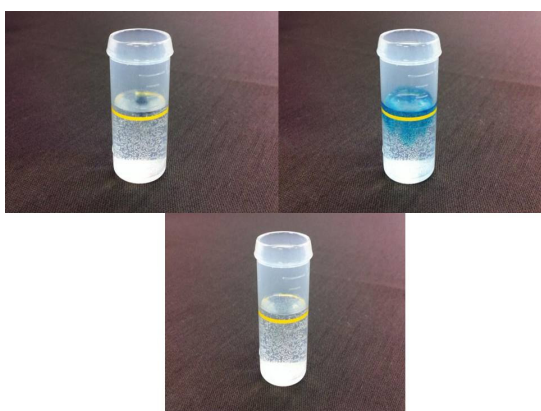


圖 3 滴定法圖示

結果分析

一滴滴定液含為 17 mg，當滴定液滴入氫氣溶液中，氫氣的摩爾數可以用亞甲藍表示，可用如下公式計算。

$$\text{氫氣摩爾數} = \text{滴定液滴數} \quad (17/1000) \quad (0.3/100) / 319.85。$$

1 滴滴定液 17 mg 含有 0.16 μmol 亞甲藍，20 ml 飽和氫氣水 (0.8mM) 大約可消耗 100 滴滴定液 (1.7g) (每毫升飽和氫氣水可消耗 5 滴滴定液)。公式如下

$$800\mu\text{mol}/(1000\text{ml}/20\text{ml}) = 16\mu\text{mol}.$$

$$16\mu\text{mol}/0.16\mu\text{mol}/\text{drop} = 100 \text{ drops}$$

儘管理論計算為 100 滴，但實際檢測後發現 55 滴就可以達到滴定點。(注：作者的解釋是在實驗過程中氫氣可以從溶液中揮發，但不可能在如此短時間揮發 45%，這個似乎不可能，其實有一個可能就是氫氣的溶解度根本不是所謂的 0.8 mM，而可能是 0.5mM。或者通氣的標準液沒有達到 0.8mM，定標出錯的可能性是存在的)，根據研究結果進行校對，作者認為每滴可以中和 0.29 μmol 氫氣 (16 $\mu\text{mol}/55$)。也就是說每滴滴定液可以消耗 20 毫升氫氣溶液中氫氣的濃度為

14.5 $\mu\text{mol/L}$ 、0.03mg/L、0.3 PPB 或 0.0003ppm(這個解析度是相當高的，許多普通的電極法也不過如此)。

$$0.29\mu\text{mol/drop} \times (1000 \text{ mL}/20 \text{ mL}) = 14.5\mu\text{mol/L} \text{ (或 } 0.03 \text{ mg/L)}$$

分析結果可以發現，由於用於稀釋氫氣水的純水中含有氧氣，而氧氣把氫氣還原的亞甲藍氧化，也就是說會導致結果失真，採用氮氣飽和的水作為稀釋液，則結果更為穩定，更加符合預期結果。經過線性分析發現，儘管溶液中氧氣能產生一定干擾，但影響的比例比較小，不影響最終的檢測結果，因此這種方法可以作為電極檢測的替代方法。經過反復 16 次的檢測，並對電極法和滴定法檢測色資料進行對比，顯示該方法具有比較好的重複性和準確性，可以代替普通的電極法用於水溶液中氮氣含量的檢測。

當然這種檢測方法也存在一定缺陷，這種方法用與純水或不含其他還原氧化成分的液體中沒有問題，但液體中如果含有其他氧化或還原性物質，則會干擾顯示的準確性，例如對血液和細胞培養液等不適合採用這種方法。

水中氮氣濃度簡便檢測方法.pdf

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-593645.html>

2-38 研究氫氣的效應如何避免內源性氫氣的干擾

已有 2134 次閱讀 2010-5-11 21:52 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:觀點評述|關鍵字:氫氣

美國 harvard 大學關於氫氣治療肝炎的研究中，曾經給我們提供了如何將內源性氫氣壓制的方法，是使用幾種抗生素聯合的方法，當然沒有問題。這裡的報導給我們新的設計方案。很可能這個藥物就是比較特異的能減少大腸產生氫氣的方法。

這個藥物是非常好的內源性氫氣產生抑制方法，這個藥物對氫氣造成致命性打擊，也許能導致一些副作用就是內源性氫氣的作用。

另一個相關想法，大腸產生氫氣太多是 IBS 的原因嗎，看來依靠大腸產生氫氣治療疾病也不一定是一個很好的辦法。當然可以從另一個角度看，IBS 既然大腸產生氫氣太多，這種人可能每天享受氫氣的好處而不知道。可以考慮調查這種患者其他疾病的發病率如何。對理解氫氣的效應有幫助。另外美國的研究既然發現氫氣能治療腸炎，IBS 的原因可能是大腸產生氫氣太多，而氫氣能治療腸炎，自相

矛盾嗎？

也許原因是這樣的，氫氣產生後很快會被另一種細菌轉化成甲烷。氫氣一般的危害比較小，因為容易擴散。但甲烷的危害可能比較大。

另外，使用這種抗生素治療該疾病，也許有更複雜的原因。這種患者的炎症也許與這類細菌有關。

另外，不知道更長期的效果如何，需要繼續跟蹤研究。

Rifaximin(利福昔明)本品系利福黴素衍生物，是第一個非氨基糖甙類腸道抗生素。本品作用強，抗菌譜廣。本品對革蘭氏陽性需氧菌中的金黃色釀膿葡萄球菌、表皮葡萄球菌及糞鏈球菌；對革蘭氏陰性不規則氧菌中的沙門氏菌屬、大腸桿菌、志賀氏菌屬、小腸結腸炎耶爾森氏菌、球菌；革蘭氏陰性厭氧菌中的擬桿菌屬有高度活性。

以上引自網上資料

兩項由 Cedars-Sinai 的研究者進行的Ⅲ期臨床試驗結果表明，一種靶向抗生素能夠有效持久地緩解腸激惹綜合征（IBS）。Rifaximin 是第一個不僅在服藥期間，而且停止用藥後能持續緩解 IBS 症狀的藥物。

研究者發現服用 Rifaximin 的患者不僅服藥期間 IBS 症狀減輕，包括特殊症狀例如：脹氣、腹痛和糞便硬度改變，並且當他們停藥後 10 周內，症狀持續緩解。

該研究的結果於 5 月 3 日在新奧爾良的消化疾病周會議上被公佈。Cedars-Sinai 公司的胃腸動力項目總監，臨床試驗主要研究者 Mark Pimentel 博士說：“這些研究證實了變異的消化道細菌在 IBS 扮演的角色。這些發現表明靶向抗生素安全持久改善 IBS。”

IBS 是美國最常見的胃腸道紊亂疾病，超過 20% 的美國人受疾病影響。IBS 患者通常被描述為“便秘為主要症狀”“腹瀉為主要症狀”或“腹瀉便秘交替”。除這些症狀外，IBS 患者常常腹痛或痙攣，氣體過多或脹氣，比正常大便硬或鬆散，以及肉眼可見的腹部膨脹。

因為 IBS 病因不明，以往的治療主要集中在減輕症狀，減緩或加速消化過程。Pimentel 和同事早期的研究，給受試者進行乳果糖氫呼吸實驗，揭示了 IBS 最常見症狀——脹氣，和細菌發酵之間可能存在關聯。實驗監測了呼吸中氫和甲烷（發酵細菌產生的氣體）的濃度。實驗顯示這些氣體濃度升高，表明小腸細菌過度生長，或 SIBO，可能導致 IBS。

超過 1200 名患者參加了 rifaximin 雙盲、多中心、Ⅲ期臨床研究，這是一種胃腸道內不可吸收的抗生素，FDA 已批准治療旅行腹瀉和肝性腦病。輕到中度腹瀉和脹氣的 IBS 患者被隨機挑選，服用 550mg rifaximin 或安慰劑兩周。然後對病人進行跟蹤調查十周。Ⅲ期臨床是最後闡明新藥安全有效的大規模隨機實驗。

這一發現支持了 Pimentel 以前的研究，顯示 IBS 由消化道細菌過度生長引起。“即使你停用這種抗生素，病人會一直感覺良好，這說明我們打擊了病因。”Pimentel 說。

除了 Cedars-Sinai 公司，其它參與該臨床試驗的中心包括波士頓 Beth Israel Deaconess 醫學中心，安阿伯的密歇根大學醫學中心，查珀爾希爾的北卡羅來納大學，布里斯托爾的 Connecticut Gastroenterology Institute。

Rifaximin(利福昔明)由 Salix 製藥有限公司生產。Salix 也提供研究基金。Pimentel 發現 rifaximin 對 IBS 的作用，Cedars-Sinai 擁有該發現的專利權，並已授權給 Salix。Pimentel 博士是 Salix 公司的顧問，是它的科學顧問會成員。（部分引自 DXY）

<http://www.sciencedaily.com/releases/2010/05/100504095220.htm>

A targeted antibiotic provides effective and long-lasting relief of Irritable Bowel Syndrome symptoms, according to the results of two multisite Phase III clinical trials designed by Cedars-Sinai researchers. Rifaximin is the first drug treatment for IBS that relieves symptoms while it's being administered and continues to benefit patients after they stop taking the drug.

Researchers found that patients who took rifaximin not only experienced relief of their IBS symptoms, including specific symptoms of bloating, abdominal pain and stool consistency, while they were taking the antibiotic, but also that their relief was sustained over the 10 week follow-up period when no antibiotic was administered. The results of the studies were presented at the Digestive Disease Week conference in New Orleans on May 3.

"These studies validate the role of altered gut bacteria in IBS," said Mark Pimentel, M.D., GI Motility Program director at Cedars-Sinai and the principal investigator of the clinical trial at Cedars. "These findings show that targeted antibiotics provide safe and long-lasting improvement for IBS patients."

IBS is the most common gastrointestinal disorder in the United States, affecting more than 20 percent of the population. Traditionally, patients with IBS have been described as having "constipation predominant," "diarrhea-predominant" or an alternating pattern of diarrhea and constipation. In addition to these symptoms, IBS patients often experience abdominal pain or cramps, excess gas or bloating, harder or looser stools than normal and visible abdominal distension.

Because the cause of IBS has been elusive, treatments for the disease have historically focused on relieving its symptoms through medications that either slow or speed up the digestive process. Earlier research conducted by Pimentel and colleagues documents a possible link between bloating, the most common IBS symptom, and bacterial fermentation by giving participants lactulose breath tests. The test monitors the level of hydrogen and methane -- the gases emitted by fermented bacteria -- on the breath.

Those tests show elevated levels of those gases, indicating that small intestine bacterial overgrowth, or SIBO, may be a cause of IBS. More than 1,200 patients participated in the Phase III, double-blind, multi-center studies of rifaximin, a nonabsorbable antibiotic that stays in the gut and is currently FDA-approved to treat traveler's diarrhea and

hepatic encephalopathy. IBS patients with mild to moderate diarrhea and bloating were randomized to receive 550 milligrams of rifaximin or placebo for two weeks. Patients were then followed for an additional 10 weeks. Phase III trials are randomized studies on large patient groups to definitively demonstrate the safety and effectiveness of a new drug.

The findings support previous research by Pimentel indicating that IBS is caused by an overgrowth of bacteria in the gut.

"Even after you stop the antibiotic, the patients continue to feel better, which indicates that we did something to strike at what causes the condition," Pimentel said. In addition to Cedars-Sinai, other centers participating in the clinical trials included Beth Israel Deaconess Medical Center in Boston, University of Michigan Medical Center in Ann Arbor, University of North Carolina at Chapel Hill, Connecticut Gastroenterology Institute in Bristol, Conn.

Rifaximin is marketed by Salix Pharmaceuticals, Inc. Salix also provided funding for the studies. Pimentel discovered the use of rifaximin for IBS, and Cedars-Sinai holds patent rights to this discovery and has licensed rights to the invention to Salix. Dr. Pimentel is a consultant to Salix, Inc, and serves on its scientific advisory board.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-322951.html>

第 3 章 氫之抗氧化及抗炎性

3-1 氫氣與健康

已有 2334 次閱讀 2010-10-13 15:58 | 個人分類: [氫氣生物學](#) | 系統分類: [論文交流](#) | 關鍵字: 氫氣

【一方面，最近關於氫氣的研究沒有太多想法，另外也作為太田教授 2007 年發表在《自然醫學》上關於氫氣治療中風論文被引用 100 次的一個祝賀詞。最近受日本 Friendear 株式會社大丸社長邀請，給他寫的一本關於氫氣的書寫個前言和部分章節。這裡只把前言部分放這裡，等該書正式出版後，再把正文部分貼過來。因為是書的初稿，可能存在一些錯誤，也請有心人批評指正。】

氧氣是需氧生物維持生命不可缺少的物質。氧氣之所以重要和不可缺少，是因為氧氣是人體內唯一的電子最終接受體，沒有氧氣，細胞就不能持續進行物質和能量代謝，就不能從營養物質中獲得供機體一切生命活動所需要的能量。但是，任何事情都具有兩面性，氧氣也不例外，當人長期呼吸濃度超過 50% 的氧氣，就可能產生毒性引起肺損傷，這種因吸氧氣導致的毒性就是肺氧中毒，呼吸氧分壓超過 3 個大氣壓的高壓氧則可以導致腦型氧中毒。目前認為，氧氣的毒性是由於身體內產生了過多的活性氧。

許多人曾經認為，活性氧是造成各種疾病的元兇，只要能清除活性氧就可以包治百病。目前看來，這個觀點現不僅是片面的，而且是錯誤的。因為儘管活性氧水準超過一定限度會造成機體損傷，但正常濃度的活性氧也是維持機體健康不可缺少的條件。活性氧為什麼對機體健康十分重要？

瞭解活性氧，首先要瞭解自由基。所謂自由基，是指那些擁有不成對電子的化學基團，可以是離子、分子和原子。眾所周知，原子是一切元素的基本單元，分子是由原子組成的，組成分子的原子是由原子核和核外電子組成，而電子的數量和分佈是有規律的，其中一個重要規律就是成對趨勢。如果電子不成對，則容易接受或失去一個電子以實現所有電子成對，自由基就是這樣容易接受或失去電子的物質。接受電子是被還原，失去電子是被氧化，因此自由基是具有比較強的氧化性或還原性的物質。活性氧是指那些含氧的具有比較強的氧化和還原性質的自由基和非自由基氧的衍生物，例如體內最常見活性氧的超氧陰離子、過氧化氫和一氧化氮。可以這樣理解，活性氧是需氧生物如人體內具有較強反應活性的含氧基團。人體每時每刻都離不開自由基和活性氧，例如氧氣本身就是自由基，氧氣的重要性不言而喻；一氧化氮是機體內重要的信號分子，具有非常廣泛的生物學作用，血管內皮細胞缺少一氧化氮血壓將難以維持正常，一氧化氮就是一種重要的自由基和活性氧；機體多種活動依賴的能量需要通過能量代謝，而能量代謝是由一系列生物化學反應實現的，任何生物化學反應發生障礙都可能影響能量代

謝的正常進行，而這些生物化學反應中最重要最常見的就是氧化還原反應，其中大部分氧化還原反應屬於自由基反應，所以，沒有自由基反應就無法實現能量代謝。總之，氧氣、自由基和活性氧都是生命活動不可缺少的物質。

當人們考慮到自由基和活性氧過度增加引起的氧化損傷時，一個最常見誤解是把所有活性氧簡單地作為一個整體，機體內活性氧的種類非常多，它們的活性存在非常大的區別。機體內主要的活性氧類型，如超氧陰離子、過氧化氫和一氧化氮等，活性相對比較弱，這些活性氧對機體往往是必要和有利的，只有當這些活性氧含量過高才可能對機體造成傷害。少部分活性氧類型，如羥基自由基、亞硝酸陰離子和次氯酸根等，活性特別強，非常容易與細胞內的蛋白、核酸、脂類等重要生物大分子發生不可逆性化學反應，導致這些分子發生致命性損傷，既氧化損傷，這幾乎是人類所有疾病發生發展的最常見和最基本的病理生理機制。大量臨床和基礎醫學研究證明，心腦血管疾病、炎症、惡性腫瘤、糖尿病和動脈硬化等常見人類疾病，全部都與活性氧引起的氧化損傷有關，而氧化損傷本質上就是這些能產生毒性的少數活性氧造成的。所以，體內活性氧應分成兩大類，一類是含量多的活性弱的對機體有利的活性氧，另一類是含量少的活性強的對機體有害的活性氧。基於上述這些認識，如果按照過去的思路採用強還原物質，如維生素類來清除活性氧治療疾病是不完整的。因為強還原劑不加選擇地清除那些含量高、活性弱、對機體有利的活性氧，而不可能針對性地清除含量少、活性強、對機體有害的活性氧。只有能選擇性中和活性強的對機體有害的活性氧，就是說具有選擇性抗氧化作用的物質才是理想的抗氧化手段。大量生物學研究證據表明，氫氣具有選擇性中和羥基自由基和亞硝酸陰離子的作用，這是氫氣對抗氧化損傷治療疾病的基礎。

研究表明，氫氣能治療的疾病類型非常多。例如惡性腫瘤、結腸炎、一氧化碳中毒後腦病、腦缺血、老年性癡呆、巴金森病、抑鬱症、脊髓損傷、皮膚過敏、二型糖尿病、急性胰腺炎、器官移植損傷、小腸缺血、系統炎症反應、放射損傷、視網膜損傷和耳聾等。不過，目前除二型糖尿病已經進行了人體實驗外，大部分仍需要嚴格的臨床對照研究來證實。儘管氫氣對人體具有潛在的治療疾病的價值，但為達到抗氧化的目的，如何使用氫氣仍是我們面臨的重要問題。目前使用氫氣的方式有二種，一是可以採用直接呼吸含有氫氣的混合氣體，二是飲用或注射含氫氣的溶液，從實用和經濟角度考慮，普通人飲用含氫氣的水是比較理想的方法。日本 Friendear 株式會社大丸社長在長期實驗的基礎上，發明了富氫源氫氣棒，該產品已經在日本進行了大量的人群使用，相信也將給中國的民眾帶來一種新的保護健康的概念和生活方式。

詳細瞭解氫氣生物學請看：

http://www.sciencenet.cn/m/user_content.aspx?id=348089

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-372897.html>

3-2 氫的抗氧化作用

前言

最近閱讀了一篇由第二軍醫大學海軍醫學系潛水醫學教研室發表的關於氫氣的抗氧化作用的報導，從科學的角度上闡述了氫具有抗氧化的作用，此發現對預防各種疾病的產生具有深遠的影響，在此希望與廣大讀者一同分享。

氫是自然界最簡單的元素，是無色、無臭、無味、具有一定還原性的雙原子氣體。氫元素佔宇宙物質組成的 90% 左右，可以說是宇宙最基本的化學元素。與氧和氮等類似，氫的溶解度比較低，但氧可與血紅蛋白結合，能夠順利通過呼吸被機體大量吸收，而氫和氮則不能被大量吸收，人們一直沒有重視氫在高等生物體內的作用。在輻射化學領域，曾有人證明在溶液中氫氣可與羥自由基直接反應，但這並沒有受到生物學家重視。在潛水醫學領域，氫氧混合氣潛水過程存在呼吸數十個大氣壓高壓氫的情況，因氣體在液體中溶解量隨分壓增加而增加，科學家曾試圖證明高壓情況下，氫氣或許可與氧在溶解狀態下反應，或與高活性自由基發生反應，但並沒有獲得該反應存在的直接證據。因此，過去大部分生物學家一直認為，氫氣屬於生理性惰性氣體。最近研究發現，氫氣不僅不是生理性惰性氣體，而且是一種非常理想的抗氧化物質，並可能啟動一個新的研究方向：氫分子醫學。

1. 氫分子醫學相關研究

早期有少數人認為，氫氣在生物體內具有抗氧化作用，曾有人在 Science 上發表論文證明，連續呼吸 8 個大氣壓 97.5% 氫氣(2.5% 氧)14d，高壓氫氣可有效治療動物皮膚惡性腫瘤，並認為是通過抗氧化作用實現的。2001 年，法國潛水醫學家證明，呼吸 8 個大氣壓高壓氫氣可治療肝血吸蟲感染引起的炎症反應，首次證明氫氣具有抗炎作用，並提出氫氣與羥自由基直接反應是治療驗證損傷的基礎。但上述研究並沒有引起廣泛注意，主要原因可能是高壓氫難以作為一般臨床治療手段。2007 年 7 月，有人在 Natural Medicine 報導動物呼吸 2% 的氫氣就可有效清除自由基，顯著改善腦缺血再灌注損傷，他們採用化學反應、細胞學等手段證明，氫氣溶解在液體中可選擇性中和羥自由基和亞硝酸陰離子，而後兩者是氧化損傷的最重要介質，目前體內尚未找到內源性特異性清除途徑。因此認為，氫氣治療腦缺血再灌注損傷的基礎是選擇性抗氧化作用。該研究迅速引起廣泛關注，並引起了研究氫氣治療疾病的熱潮。隨後，有人又用肝和心肌缺血動物模型，證明呼吸 2% 的氫氣可治療肝和心肌缺血再灌注損傷。採用飲用飽和氫氣水可治療應激引起的神經損傷、人類 2 型糖尿病、小鼠基因缺陷慢性氧化應激損傷、化療藥順鉑引起的腎損傷和帕金森病等。呼吸 2% 的氫可治療小腸移植引起的炎症損傷，對小腸缺血、心臟移植及腎缺血再灌注損傷同樣具有保護作用。我們的前期研究也證明呼吸 2%

的氫可治療新生兒腦缺血缺氧損傷。上述研究表明，作為一種選擇性抗氧化物質，氫對很多疾病具有治療作用，具有十分廣泛的應用前景，也推翻了氫氣屬於生理性惰性氣體的觀點。

呼吸一定濃度的氫氣可治療腦缺血再灌注損傷，但是，通過呼吸的方法不僅在氣體混合過程中存在爆炸的危險，而且需要特殊的設備，操作比較複雜，在臨床上難以推廣。因此，尋找更加實用的給藥方法也是需要探討的問題。本課題組經過理論推算，發現如果將純氫在生理鹽水中溶解，經過一定的處理，使其達到飽和溶解，可製造出氫的生理鹽水飽和溶液。這樣就可通過注射氫溶液的方法給藥。目前我們已經製備出這種溶液。採用腹腔或靜脈注射飽和氫鹽水。證明該注射液對新生兒腦缺血缺氧損傷後行為學、腦梗死體積和組織損傷程度均有明顯改善作用，特別是我們發現，早期治療可明顯改善新生兒腦缺血缺氧損傷 2 個月後神經功能和學習記憶能力。進一步研究還發現，該注射液對小腸缺血再灌注損傷、小腸缺血再灌注後引起的肺、心肌、肝和腎損傷均具有治療作用。因此，注射含氫生理鹽水是一種簡便且有效的給氫途徑。

氫的生物抗氧化作用有非常鮮明的優點。首先，氫的還原性比較弱，只與活性強和毒性強的活性氧反應，不與具有重要信號作用的活性氧反應，這是氫選擇性抗氧化的基礎。其次，潛水醫學的長期研究表明，人即使呼吸高壓氫也無明顯不良反應。再次，請本身結構簡單，與自由基反應的產物也簡單，例如與羥自由基反應生成水，多餘的氫可通過呼吸排出體外，不會有任何殘留，這明顯不同於其他抗氧化物質，如維他命 C 與自由基反應後生成對機體不利的代謝產物(氧化性維他命 c)，這些產物仍需要機體繼續代謝清除。最後，氫的植被容易，價格低廉。因此，作為一種抗氧化物質，氫具有選擇性強、無毒、無殘留、價格便宜等諸多優點，具有很強的臨床應用前景。

2. 氫的選擇性抗氧化作用

自由基是含有未成對電子的原子、原子或分子。自由基是維持正常生命所必需的物質，自由基反應是能量代謝的基礎，部分自由基是細胞內重要信號分子，自由基也是生物大分子、細胞的危險殺手。生理情況下，體內自由基不斷產生，也不斷被清除，使之維持在一個正常生理水準上，自由基過多或過少均會給機體造成不利影響甚至傷害。生物體內自由基類型有很多，如半醌類、氧、碳和氮自由基等，其中研究較多的是氧自由基和氮自由基。氧自由基包括超氧陰離子、單線態氧和羥自由基，因過氧化氫等在生物學作用上與氧自由基類似，常把氧自由基和過氧化氫等共稱為活性氧。比較重要的氮自由基有一氧化氮和過氧亞硝基陰離子。發生缺血或炎症時，體內會大量產生各類活性氧，在這些活性氧中，過氧化氫和一氧化氮等具有非常重要的信號作用，毒性作用很弱，而羥自由基和過氧亞硝基陰離子毒性強，是導致細胞氧化損傷的主要介質。過去針對氧化損傷治療的研究思路是尋找足夠強的還原性物質，還原性太強，必然導致內源性氧化還原狀態的失衡，甚至是導致抗氧化治療無效的關鍵原因。因此，尋找可選擇性中和羥自由基和過氧亞硝基陰離子的物質，是治療各類氧化損傷的有效方法，是抗氧化

應該選擇的正確思路之一。

目前，人們在尋找選擇性抗氧化物質的研究方面的進展仍然比較慢，比較明確的選擇性抗氧化物質比較少，氫是否就是一種理想的選擇性抗氧化物質，還需要更多的研究來支援。

3. 展望

3.1 氫治療疾病的機制

關於氫治療疾病的機制，有兩個方面需要深入研究，一個是氫的選擇性抗氧化，由於氫的還原作用並不十分強，在一定溫度條件下氣態的氫可與氧發生反應，生物體內不存在這樣的溫度條件，因此不與氧直接發生反應。儘管氫不與氧化作用弱的活性氧直接發生反應，但是氫可與氧化作用很強的活性氧，如羥自由基和亞硝酸陰離子直接發生反應。雖然離體實驗證據提示氫具有選擇性康養活作用，但明顯缺乏在體的直接證據，因此，在體是否也具有選擇性抗氧化作用，還需要深入探討。另一個是信號機制，從目前的資料看，氫可與羥自由基和亞硝酸陰離子直接發生反應，其中羥自由基活性強，因為羥自由基活性比較強，其本身選擇性應該不會太好，可以與多種還原性物質發生反應，雖然氫只能與這樣的活性分子反應，不能直接推論為氫可以選擇性中和它，已有學者提出質疑，因從活性看，羥自由基的活性是氫的 1000 倍，除非氫濃度特別高，否則不應該有選擇性。那麼羥自由基的衍生產物如果也能與情發生反應可能更有說服力，當然亞硝酸陰離子可能選擇性更好一些，因為其本身活性相對較弱，更容易與氫發生反應。另外亞硝酸陰離子能調節多種信號系統，這些信號系統是否間受到氫的影響，值得深入討論。

3.2 氫可治療疾病的範圍

關於氫治療疾病的範圍，顯然值得廣泛研究，由於氧化應激是多種疾病的共同發病機制，所有涉及氧化應激的疾病都有可能具有治療作用，例如各類缺血、炎症、慢性疼痛、藥物毒性作用等，由於研究的方法都比較成熟，這方面將是目前發展最為迅速的研究方向。

3.3 關於內源性氫的作用

人類和高等動物體內也存在一定水準的氫氣，目前認為，這些氫氣不是機體自身組織產生，而是來自大腸細菌代謝被人體吸收。有人曾測定正常小鼠體內不同器官氫氣水準，結果發現，小鼠大腸、脾、肝、胃粘膜等部位氫氣水準非常高，如在肝臟可達到 $42\mu\text{mol/L}$ ，大腸和脾的水準更高。十分巧合地是，採用

PC12 細胞氧化損傷模型研究表明，只要培養基內氫氣濃度達到 $25\mu\text{mol/L}$ (水中最大可溶解 $600\mu\text{mol/L}$ ，脂肪最大可溶解 $1200\mu\text{mol/L}$)，就可顯示出明顯的抗氧化作用。這說明，在正常小鼠肝臟等腹腔器官內，內源性氫氣已明顯超過抗氧化所需要的水準。正常人終末呼吸氣氫水準大約 $(5\sim 10)\times 10^{-6}(\text{V/V})$ 。乳糖不耐受和菌群紊亂等疾病患者呼吸器中氫水準可明顯增加到 $(100\sim 200)\times 10^{-6}(\text{V/V})$ ，臨床上可通過檢測呼吸器中的氫水準用來診斷上述疾病。氫氣在體抗氧化作用的發現，提示我們需要重新評價人體內氫的生物學效應。總之，氫氣具有選擇性抗氧化作用的發現具有十分重要的意義，不僅會引起基礎和臨床科學領域的很大興趣，而且可能對人類疾病的預防產生深遠的影響。但由於該領域的研究深度和廣度有限，目前尚難以進行更加全面清晰描述和準確推測。我們將不斷關注和總結該領域的發展。也希望引起更多人對氫分子醫學的關注。

通過以上研究結果可以說明，活性氫水中含有的大量氫氣成分，可以有效的清除體內的自由基，起到抗氧化、抗衰老、預防疾病的作用，您還不趕緊試一試？

<http://ayni168.pixnet.net/blog/category/2939482>

3-3 氫氣選擇性抗氧化作用的發現

已有 3833 次閱讀 2009-2-10 12:14 | 個人分類: 氫氣生物學 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 氫氣, 論文, 氫分子醫學

重新閱讀日本的文章

日本的論文,因為有很多結果沒有在正文中出現,都是在附件中,我將這些附件進行了整理,這樣可以全面閱讀該文章.請大家有時間要仔細閱讀該全文.

我認為有幾個需要注意的問題:

1 細胞學研究,採用螢光方法研究超氧陰離子和過氧化氫,水準都出現了下降,沒有統計學意義.但是需要注意的是,可能已經引起了影響,只是檢測手段不夠精確.如果是活體連續檢測,就不一定是這樣的結果了.而且細胞受到損傷的情況下,損傷本身也影響檢測效果,就是說細胞損傷後自由基也出現了改變,這種改變需要認真分析.到底是如何影響的.

而且利用幾個細胞來檢測,可能存在靈敏度不足問題

自由基的測定如果能有細胞內空間分佈的檢測方法,可能更有意義.

關於自由基的信號問題,我的思考是:

從鈣離子的情況來分析,是否自由基也存在這樣的可能,正常自由基的水準也是一種動態的改變,存在震盪波.如果能把這個記錄下來,將是一個非常有意思的現象.氫雖然不能影響其震盪頻率,可能會影響震盪幅度,會影響高鋒時刻引起的損傷性改變.

2 關於正常生理指標,少數動物也出現一定改變,也需要注意

3 關於證明氫在體內被應用,採用動靜脈血液氫水準檢測,這個方法不準確,即使沒有被用,也會出現同樣的改變,因為氣體可以有單向擴散的可能,就是說經過組織擴散到淋巴或者直接經過頭皮擴散到空氣的可能.證明這個的唯一方法可能是,對比缺血與非缺血兩種情況,是否有不同影響,如果缺血的下降更明顯,我們可以說在缺血時被用掉.但我認為這種減少非常少,不可能用這樣方法檢測出來.需要用更靈敏的方法才能實現.

2007 年 7 月,日本醫科大學學者在《自然醫學》報導,動物呼吸 2%的氫氣就可有效清除自由基,顯著改善腦缺血再灌注損傷,他們採用化學反應、細胞學等手段證明,氫氣溶解在液體中可選擇性中和羥自由基和亞硝酸陰離子,而後兩者是氧化損傷的最重要介質,目前體內尚未找到內源性特異性清除途徑。因此認為,氫氣治療腦缺血再灌注損傷的基礎是選擇性抗氧化作用(Ohsawa et al. 2007)。日本學者的研究迅速引起廣泛關注(已被引用 20 餘次)並引起了研究氫氣治療疾病的熱潮(目前國際上已發表 12 篇相關研究論著),日本甚至專門建立了氫分子生物學研究室。隨後,該研究組又用肝和心肌缺血動物模型,證明呼吸 2%的氫氣可治療肝和心肌缺血再灌注損傷(Fukuda et al. 2007; Hayashida et al. 2008)。採用飲用飽和氫氣水可治療應激引起的神經損傷、人類 II 型糖尿病、小鼠基因缺陷慢性氧化應激損傷和化療藥順鉑引起的腎損傷(Ohsawa et al. 2008; Kajiyama et al. 2008; Sato et al. 2008; Nagata et al. 2009; Nakashima-Kamimura et al. 2009)。美國匹斯堡大學移植中心證明,呼吸 2%的氫可治療小腸移植引起的炎症損傷(Buchholz et al. 2008),對小腸缺血和心臟移植後損傷同樣具有保護作用(會議資料)。四川華西醫院麻醉科發現,呼吸 2%的氫可治療腎缺血再灌注損傷(會議資料)。我們也證明,呼吸 2%的氫可治療新生兒腦缺血缺氧損傷(Cai et al. 2008a)(已被引用 6 次)。這些研究說明,作為一種選擇性抗氧化物質,氫對很多疾病具有治療作用,具有十分廣泛的應用前景,也徹底推翻了氫氣屬於生理性惰性氣體的觀點。

Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals

Ikuroh Ohsawa¹, Masahiro Ishikawa¹, Kumiko Takahashi¹, Megumi Watanabe^{1,2}, Kiyomi Nishimaki¹,

Kumi Yamagata¹, Ken-ichiro Katsura², Yasuo Katayama², Sadamitsu Asoh¹ & Shigeo Ohta¹

Acute oxidative stress induced by ischemia-reperfusion or inflammation causes serious damage to tissues, and persistent oxidative

stress is accepted as one of the causes of many common diseases including cancer. We show here that hydrogen (H₂) has potential as an antioxidant in preventive and therapeutic applications. We induced acute oxidative stress in cultured cells by three independent methods. H₂ selectively reduced the hydroxyl radical, the most cytotoxic of reactive oxygen species (ROS), and effectively protected cells; however, H₂ did not react with other ROS, which possess physiological roles. We used an acute rat model in which oxidative stress damage was induced in the brain by focal ischemia and reperfusion. The inhalation of H₂ gas markedly suppressed brain injury by buffering the effects of oxidative stress. Thus H₂ can be used as an effective antioxidant therapy; owing to its ability to rapidly diffuse across membranes, it can reach and react with cytotoxic ROS and thus protect against oxidative damage.

全文:http://www.h4o.co.jp/e/pdf/Nature_070508.pdf

附件:http://www.nature.com/nm/journal/v13/n6/supinfo/nm1577_S1.html

評論性文章:

The hydrogen highway to reperfusion therapy

Katherine C Wood¹ & Mark T Gladwin¹

1. The authors are at the Vascular Medicine Branch, Intramural Research Division, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA. e-mail: mgladwin@mail.nih.gov

Abstract

Hydrogen gas debuts as a selective antioxidant with explosive potential as cytoprotective therapy for ischemia-reperfusion injury and stroke.

Top of page

評論文章

本文引用地址：<http://bbs.sciencenet.cn/blog-41174-214055.html>

3-4 氫氣的選擇性抗氧化：動物實驗和臨床研究

已有 3527 次閱讀 2011-1-11 09:12 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:論文交流|關鍵字:氫氣, 科研

今天看到來自中國浙江大學附屬醫院神經外科發表的一篇關於氫氣選擇性抗氧化的綜述，該綜述是氫氣領域的第二篇系統介紹氫氣生物學研究進展的綜述，第一篇是美國 Nakao 教授發表在自由基研究雜誌上的。

從 2007 年日本學者發現氫氣選擇性抗氧化效應以來，目前該領域的論文呈現爆發式增長，07 年 2 篇，08 年 8 篇，09 年 20 篇，2010 年竟然有 40 篇論文，而且有 2 篇比較系統介紹氫氣醫學進展的綜述。相信 2011 年的論文數量將達到 60-80 篇這樣的規模，其中綜述性文章將達到 5-10 篇，各個國家的學者將會不斷總結這個領域的研究進展。使氫氣醫學研究增加更多的關注。

該綜述全文 <http://sciencenet.cn/upload/blog/file/2011/1/20111119560335129.pdf>

Hydrogen as a Selective Antioxidant: a Review of Clinical and Experimental Studies. Authors: Hong, Y.1; Chen, S.1; Zhang, J-M.1

Source: The Journal of International Medical Research, Volume 38, Number 6, November 2010, pp. 1893-1903(11)

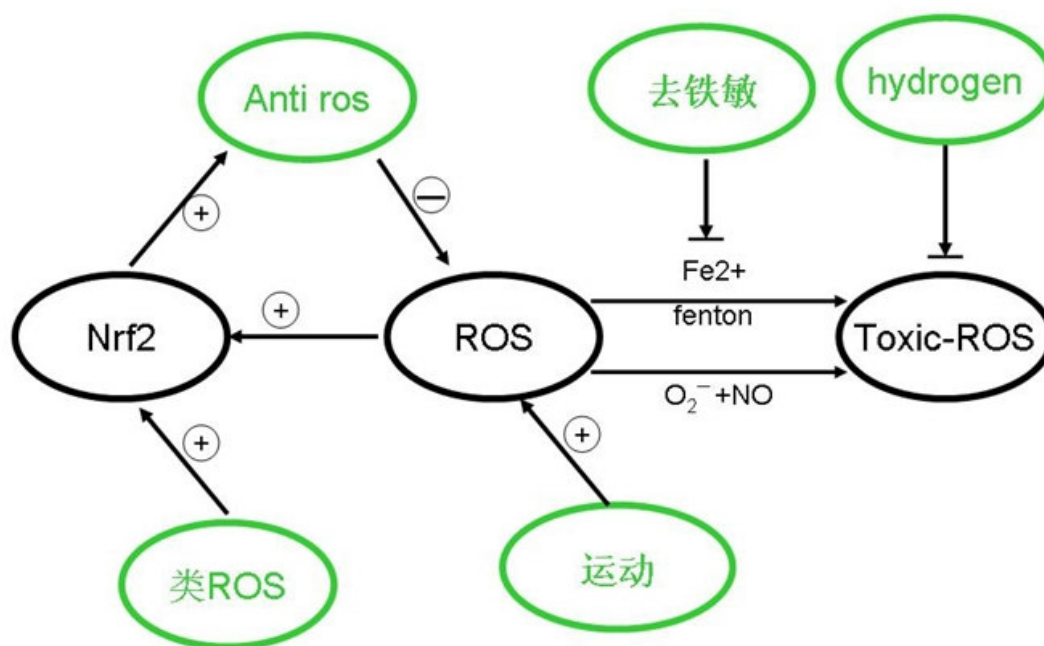
Abstract:

Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of many diseases; however, currently used antioxidants have a high toxicity that constrains administration to a narrow window of therapeutic dosage. There is a clear need for more effective and safer antioxidants. Diatomic hydrogen (H₂) was proposed as a novel antioxidant that selectively reduces levels of toxic reactive-oxygen species. Recently, many studies have reported that H₂ (inhaled or orally ingested, typically as approximately 0.8 mM H₂-saturated water), can exert beneficial effects in diverse animal models of ischaemia-reperfusion injury, and inflammatory and neurological disease. In the clinic, oral administration of H₂-saturated water is reported to improve lipid and glucose metabolism in subjects with diabetes or impaired glucose tolerance; promising results have also been obtained in reducing inflammation in haemodialysis patients and treating metabolic syndrome. These studies suggest H₂ has selective antioxidant properties, and can exert antiapoptotic, antiinflammatory and antiallergy effects. This review summarizes recent research findings and mechanisms concerning the therapeutic potential of H₂.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-403222.html>

3-5 抗氧化的手段與健康

已有 2852 次閱讀 2010-5-9 16:32 | 個人分類: 生活點滴 | 系統分類: 科普集錦 | 關鍵字: 氮氣



第一種方法，通過運動鍛煉等一些應激刺激，使體內自由基水準增加，通過動員內源性抗氧化能力，提高機體抗氧化的整體能力。這個方法的優點是顯然的，但存在一個缺點是，一旦停止運動刺激，由於機體抗氧化能力的增強使氧化應激水準呈現下降趨勢，如果停止這種刺激，必然導致自由基水準太低，無法滿足刺激抗氧化的能力，反而出現更不利的狀態。唯一的方法是堅持訓練。

第二種方法，可以通過攝入一定水準的氧化劑，這種氧化劑必須是低毒甚至是無毒的，至少要低於一般內源性氧化劑（ROS），而且不參與自由基產生過程。（主要考慮到有些毒素，例如百草枯，還原態可以直接還原氧氣產生自由基，變成氧化態，又能被體內 NADPH 還原成還原態，繼續迴圈作用，在局部產生大量自由基。）這類物質包括，蘿蔔硫素（十字花科）、薑黃素、白藜蘆醇（葡萄皮）等，許多蔬菜和水果中含有大量這類物質。也許茄域（茄子土豆）、秋水仙域（黃花菜）、亞硝酸鹽（青菜）、芥子油苷（十字花科）、亞麻仁苦苷（木薯）都能歸入這類物質。這些物質常常被認為是蔬菜中毒素，也許就是我們所尋找的興奮效應物質。顯然，這種方法也需要堅持，原因與第一種方法類似。

前兩種方法也可以作為是健康生活方式的一種解釋。

第三種方法，採取一種方法降低金屬離子的效應，這種效應在炎症過程中尤其嚴重，特別是對一些慢性炎症，應該開發相關藥物來針對這個因素實現抗氧化的目的。許多關於“鐵超載”的研究應歸入這個領域。

第四種方法，是針對毒性自由基的中和方法，臨床藥物衣達拉奉應該屬於這類藥物。這類藥物的特點是，還原作用弱，分子量小，代謝快。氫氣的作用也屬於這類手段，但研究尚不深入。這種方法似乎沒有打破氧化平衡，就是在中和毒性自由基的同時不影響自由基動員內源性抗氧化能力。如果能結合前2種方法，可以達到更理想的效果。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-321925.html>

3-6 氫氣是治療線粒體疾病新型抗氧化物質

已有 1381 次閱讀 2011-5-21 12:48 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:[氫氣](#)

太田成男教授是國際上最先公開發表氫氣治療疾病的著名專家。2007年在自然醫學發表論文以來，已經有超過100篇氫氣醫學相關研究。現在正好是該論文發表4周年之際，太田教授發表了他的綜述，全面總結了氫氣醫學相關進展，這也是他第一篇氫氣醫學方面的英文綜述（2年前有一篇日文綜述），非常值得閱讀。對全面瞭解氫氣生物醫學進展是非常重要的文獻。

該文章發表在 *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 上。英文題目是 *Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases*。

[Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress.pdf](#)

本文亮點：線粒體是氧化應激的重要源泉；我們發現氫氣是非常有效的新型抗氧化物質；最近許多研究確認了氫氣的生物學效應；氫氣本身具有特殊優點使之可能在臨床應用中大顯身手；本文對這方面的研究進行綜述。可以說，能被該文章作為參考文獻的論文將都屬於該領域的奠基性的文獻。

摘要：線粒體是氧化應激的重要源泉。急性氧化應激可導致嚴重的組織損傷，慢性持續的氧化應激是許多重要疾病例如腫瘤和衰老的共同原因；然而，過去許

多年人們幾乎沒有發現任何沒有副作用而有治療效果抗氧化物質。我們 2007 年在《自然醫學》上報導了氫氣分子可能具有良好的臨床應用前景。

本文綜述了氫氣在治療和保護各類疾病和損傷方面的研究進展。自從我們在自然醫學發表論文以來，在各類世界知名的生物臨床醫學期刊中，許多學者根據各類生理學和臨床相關指標的檢測，已經報導氫氣可以對 38 類疾病具有明確的治療作用。氫氣分子的有利生物學效應可以根據這些報導確定。

給氫氣的手段有許多，包括呼吸氫氣、飲溶解氫氣的水、用氫氣進行浸泡（氫氣浴，通過皮膚吸收氫氣）、注射溶解氫氣的生理鹽水、將溶解氫氣的生理鹽水滴眼和通過促進大腸細菌產生氫氣的方法。研究表明，氫氣不僅是良好的抗氧化物質，而且具有抗炎症和抗過敏的作用。

氫氣本身具有特殊優點：無任何毒性，作用廣泛等，更可使氫氣可能在臨床應用中大顯身手。初步的臨床前研究表明，氫氣對治療線粒體異常類疾病具有很好的作用。

主要結論：氫氣的優點使之具有良好的臨床應用前景，但是氫氣劑量如此小如何發揮治療疾病效果的分子機制仍需要闡述。氫氣作為新的抗氧化物質對各類急性損傷具有良好治療價值，本文是線粒體生物化學的一個特殊議題的一部分。

Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Received 31 March 2011; revised 9 May 2011; accepted 12 May 2011. Available online 20 May 2011.

Highlights► Mitochondrion is one of the major sources of oxidative stress. ► We found that H₂ has potential as a very effective “novel” antioxidant. ► Recent many publications have confirmed beneficial biological effects of H₂. ► H₂ has many advantages as potential for therapeutic and preventive applications. ► Here, I review the recent progress towards the hydrogen medicine.

Shigeo Ohta, Department of Biochemistry and Cell Biology, Institute of Development and Aging Sciences, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-396, Kosugi-machi, Nakahara-ku, Kawasaki-city, Kanagawa-pref. 211-8533 Japan

Abstract

Background Mitochondria are the major source of oxidative stress. Acute oxidative stress causes serious damage to tissues, and persistent oxidative stress is one of the causes of many common diseases, cancer and the aging process; however, there has been little success in developing an effective antioxidant with no side effect. We have

reported that molecular hydrogen has potential as an effective antioxidant for medical applications [Ohsawa et al., Nat. Med. 13 (2007) 688–694.].

Scope of review We review the recent progress toward therapeutic and preventive applications of hydrogen. Since we published the first paper in Nature Medicine, effects of hydrogen have been reported in more than 38 diseases, physiological states and clinical tests in leading biological/medical journals.

Based on this cumulative knowledge, the beneficial biological effects of hydrogen have been confirmed. There are several ways to intake or consume hydrogen, including inhaling hydrogen gas, drinking hydrogen-dissolved water, taking a hydrogen bath, injecting hydrogen-dissolved saline, dropping hydrogen-dissolved saline into the eyes, and increasing the production of intestinal hydrogen by bacteria.

Hydrogen has many advantages for therapeutic and preventive applications, and shows not only anti-oxidative stress effects, but also has various anti-inflammatory and anti-allergic effects. Preliminary clinical trials show that drinking hydrogen-dissolved water seems to improve the pathology of mitochondrial disorders.

Major conclusions Hydrogen has biological benefits toward preventive and therapeutic applications; however, the molecular mechanisms underlying the marked effects of small amounts of hydrogen remain elusive.

General significance Hydrogen is a novel antioxidant with great potential for actual medical applications. This article is part of a Special Issue entitled Biochemistry of Mitochondria.

Keywords: antioxidant; hydrogen; hydrogen medicine; mitochondria; oxidative stress; prevention.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-446447.html>

3-7 氫原子水也是理想的抗氧化物質

已有 796 次閱讀 2013-4-30 13:51 |個人分類:氫氣效應基礎|系統分類:科研筆記|關鍵字:抗氧化 理想

 氫原子水消毒設備研究.pdf

 稠鞏 journal.pone

 氫原子水理想的抗氧化物質.pdf

關於氫氣生物學效應的研究已經成為一個熱點，現在又出現一個氫元素相關物質：氫原子生物學效應的研究。

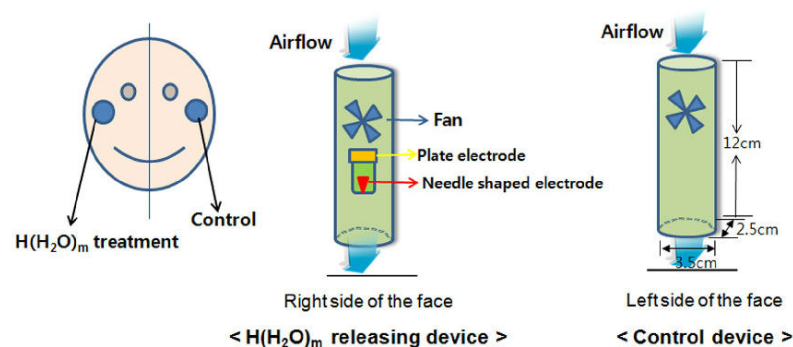


Figure S3 . Schematic experimental design for local application in aged human facial skin. The basic system is the same as previous device. Volunteers were holding the each device in each hand during application. The device size is 3.5cm(W) x 2.5cm(D) x 12cm(H). For control treatment, the left side of each photoaged facial skin of the volunteers was treated with only a fan. The bottom of the device is opened and was contacted to the facial skin.

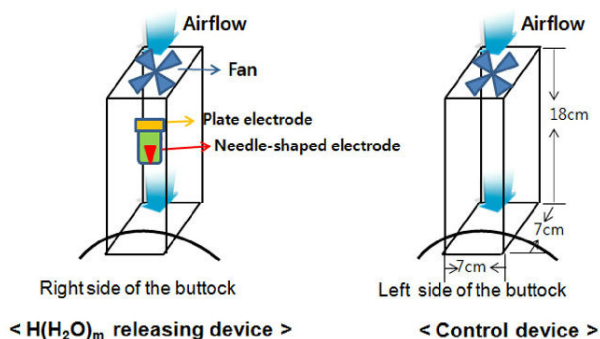


Figure S2 . Schematic experimental design for local application in human buttock skin. The basic system is the same as for the cell experiment. The device releasing $\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m$ was installed in the top of a box, which size is 7cm(W) x 7cm(D) x 18cm(H). A fan was also installed in the top of box to aid the dispersion and circulation of the device-generated $\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m$. For control treatment in left side of the buttock, only a fan was installed in the box. The bottom of the box was opened, and was contacted to the buttock skin for the treatment of $\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m$.

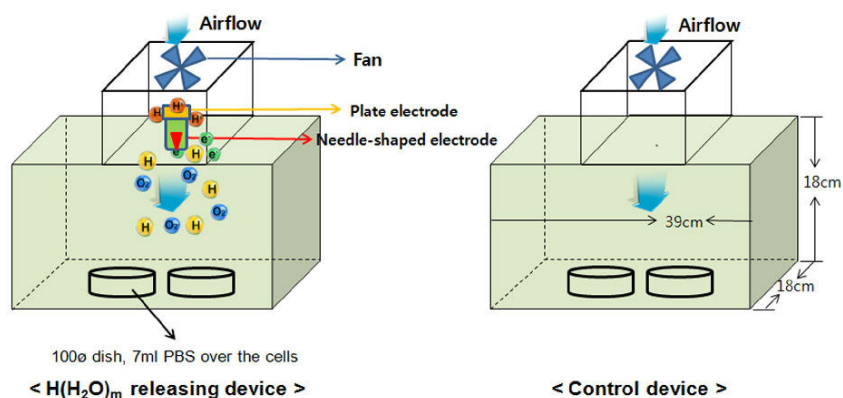


Figure S1. Schematic experimental design for the cell experiment . $\text{H}^+(\text{H}_2\text{O})_m$ generated at the surface of plate electrode recombines with electron emitted from the needle-shaped electrode and becomes $\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m$. The device releasing $\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m$ was installed in the top of a box {18cm(W) x 18cm(H) x 39cm(D)}. A fan was also installed in the box to aid the dispersion and circulation of the device-generated $\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m$. For control treatment, only a fan was installed in the box. Both sides of the box is opened. In this figure, the clusters of H_2O molecules are omitted.

韓國學者在最近的 Plos One 上發表一篇文章，證明氫原子水可以保護人的皮膚免於紫外線傷害。從道理上看，氫原子是非常強的還原劑，可以發揮比較理想的抗氧化效果。但正是因為這種物質的強大還原性，可能存在毒性的可能，因為過度氧化和過度還原都可能造成生物分子活性的喪失。不過，理論上的推測並不一定就是正確，是否有效，是否有毒，需要客觀的資料來說明。這個研究是立足於 2007 年的一篇研究，當時有學者提出一種新型的消毒裝置，就是利用一個平面電極和一個針型電極製備出含有豐富氫原子水合物，這種物質對許多病毒、細菌和真菌具有很強的殺滅效果，而且動物生活在這樣的環境中沒有危害。現在這些學者將這種氣體作為防護紫外線傷害的方法，理由就是這種物質具有很好的抗氧化作用，他們採用人的皮膚和腫瘤細胞模型，證明這種效果存在，並對一些炎症分子以及相關分子的信號途徑進行了深入探討。提出這種保護作用的可能分子途徑。

這種物質和氫氣相比有一些優點，因為不是氣體，就不存在揮發的問題，因此可以開發出多種使用方法。缺點是現在不清楚是否存在毒性，氫原子和氧氣比較容易發生反應產生自由基，因此需要避免這種物質和氧氣的接觸。這種物質具有消毒效果的原因可能與繼發自由基產生有關。無論如何，關於氫元素相關的生物學研究，現在真是十分熱鬧，有氫氣效應的研究，有低氘水的研究，有負氫離子的說法，現在又有了氫原子的概念。這些物質生物學效應匯總起來，也許可以應該建立一門新學科：氫元素醫學。可以把氫鍵、氫離子的經典研究納入這個範圍。這也是一個很不錯的概念。

Recently, there has been much effort to find effective ingredients which can prevent or retard cutaneous skin aging after topical or systemic use. Here, we investigated the effects of the atomic hydrogen surrounded by water molecules, $H(H_2O)_m$, on acute UV-induced responses and as well as skin aging. Interestingly, we observed that $H(H_2O)_m$ application to human skin prevented UV-induced erythema and DNA damage. And $H(H_2O)_m$ significantly prevented UV-induced MMP-1, COX-2, IL-6 and IL-1 β mRNA expressions in human skin in vivo. We found that $H(H_2O)_m$ prevented UV-induced ROS generation and inhibited UV-induced MMP-1, COX-2 and IL-6 expressions, and UV-induced JNK and c-Jun phosphorylation in HaCaT cells. Next, we investigated the effects of $H(H_2O)_m$ on intrinsically aged or photoaged skin of elderly subjects. In intrinsically aged skin, $H(H_2O)_m$ application significantly reduced constitutive expressions of MMP-1, IL-6, and IL-1 β mRNA. Additionally, $H(H_2O)_m$ significantly increased procollagen mRNA and also decreased MMP-1 and IL-6 mRNA expressions in photoaged facial skin. These results demonstrated that local application of $H(H_2O)_m$ may prevent UV-induced skin inflammation and can modulate intrinsic skin aging and photoaging processes. Therefore, we suggest that modifying the atmospheric gas environment within a room may be a new way to regulate skin functions or skin aging.

3-8 氫氣沒有直接抗氧化作用？(日本健康科學)

已有 3378 次閱讀 2010-4-18 09:59 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:[氫氣](#)

博主看法：本研究設計很一般，採用一般化學反應製備羥基自由基，通過順磁共振技術檢測其濃度，研究的結果令人吃驚，發現氫氣沒有直接中和羥基自由基的作用，這個作用可是氫氣生物學領域的法寶級的獨門暗器（選擇性抗氧化的證據基礎），我不知道太田教授看到這個研究結果作何感想，也許認為這個實驗結果值得推敲，或是錯誤的，至少到現在人們仍不願意重視這個與“經典”有矛盾的發現。

這個研究還有另外一個研究內容，就是發現儘管氫氣不能直接抗氧化，但能間接通過影響生物酶活性發揮“抗氧化”的效應。按照這個研究的提示，氫氣並不是什麼生物抗氧化物質，而是酶調節因數，這種調節作用的能力暗示氫氣可能具有生理調節功能。目前發現的所謂抗氧化、抗炎症和抗細胞凋亡效應，只不過是氫氣重要調節作用的整體體現，是氫氣協助並提升了細胞本身發揮對抗不利因素的能力。也許能通過影響一些酶活性、並影響代謝過程，是細胞具有對抗外來不利因素的武器。在細菌時代，有的大腸桿菌可以產生氫氣，有的大腸桿菌可以把氫氣轉化成甲烷，甚至有的細菌（胃和肝的麴菌）可以利用氫氣產生能量，氫氣相對於細菌，就類似氧氣和葡萄糖相對與人類。人類是從細菌進化來的高等生物，如果發現氫氣對人體的基本生命過程產生重要影響，實在不足為奇。

來自日本的一個關於氫氣抗氧化的文章，是通過與 β -羧乙基 鎳倍半氧化物和納米白金抗氧化性能的比較研究，結果發現體外研究實驗證明氫氣不能中和活性氧， β -羧乙基鎳倍半氧化物和納米白金可以直接中和活性氧，作者認為，這些具有抗氧化作用的液體，發揮作用的在體機制是不同的。這個研究是否就推翻了最近關於氫氣抗氧化的觀點，儘管需要更多研究，但不得不引起我們的重視。提醒我們不能盲目接受別人的觀點。例如關於氫氣抗氧化的基本解釋：氫氣與羥基自由基反應，產生水和氫原子。其中氫原子也是自由基，活性非常強，目前認為是輻射損傷的重要介質。這些問題都是我們需要注意的問題。

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

Atsushi Hiraoka¹), Hitomi Inaba¹), Eri Suzuki¹), Kazuto Kasai¹), Hikaru Suzuki¹), Atsuko Shinohara²), Mika Shirao³), Koshi Kubo⁴) and Yoshihiro Yoshimura⁵)

1) Faculty of Health Sciences, Kyorin University

2) Research Institute for Cultural Sciences, Seisen University

- 3) Department of Human Nutrition, Jissen Women's College
- 4) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nihon Pharmaceutical University
- 5) Nihon Integrative Medicine Institute

(Received August 28, 2009)

(Accepted January 13, 2010)

β -羧乙基鍺倍半氧化物。自淺井一彥等最早報導具有抗癌活性的有機化合物 Ge—132 以來，佐藤博、Shimauchi、Suzuki 等用它對艾氏腹水型肝癌鼠進行治療，結果平均存活時間明顯延長。80 年代以來，國內學者始關注有機鍺的合成及其抗癌活性。1989 年，南開大學白明章等合成了 15 種鍺倍半氧化物，並研究了它們的抗癌活性；廣州軍事醫學研究所和廣州醫學院藥理研究室隨後也報導了 Ge—132。

[PDF (227K)]

We studied the in vitro antioxidant activities of neutral aqueous solution systems (water products marketed as drinks) containing hydrogen gas (H₂), 2-carboxyethyl germanium sesquioxide (Ge-132), and platinum (Pt) nanocolloid as additives. We evaluated the abilities of these aqueous solutions to inhibit the oxidation of biomolecules catalyzed by an enzyme and induced by reactive oxygen species (ROS) and also to scavenge ROS directly using electron spin resonance (ESR) spectrometry. The concentrations of inorganic elements including Ge and Pt were measured by inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) and inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry (ICP-AES). All the water products examined more or less inhibited the oxidation of 3,4-dihydroxyphenylalanine by tyrosinase and that of L-histidine in an L-ascorbic acid/Cu²⁺ reaction system. The results of ICP-MS and ICP-AES analyses revealed that Ge, Pt, and some major minerals existed in the water products at concentrations approximately equivalent to those reported by their manufacturers. The ESR spectra indicated that the dissolved Ge-132 molecules and the supplemented Pt nanocolloid particles reduced hydroxyl and superoxide anion radicals. However, under the conditions employed, aqueous H₂ did not display such a scavenging ability for these ROS. Our results suggest that H₂, Ge-132 and Pt nanocolloid dissolved or supplemented in neutral aqueous media exhibited antioxidant activities in vitro due to the direct scavenging of ROS and/or by other mechanisms.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-313288.html>

3-9 氫氣保護神經損傷可能不僅是抗氧化

已有 3630 次閱讀 2009-8-8 17:41 | 個人分類: 氫氣生物學 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 氫分子醫學, 氫氣, hydrogen

這是來自日本的會議摘要，儘管比較簡單，但很全面，可貴的是提出了氫治療疾病的新機制。

Neuroprotective effects of Hydrogen gas on brain in three types of stress models: a 3p-NMR study

ABSTRACT

It has recently been reported that hydrogen gas (H_2) acts as a radical scavenger by reducing the hydroxyl radical and reduces acute oxidative stress on brain in ischemia-reperfusion stress (Ohsawa et al., Nat. Med. 2007). We measured high-energy phosphates in rat brain slices by phosphorus nuclear magnetic resonance (^3P -NMR) and evaluated neuroprotective effects of H_2 using a hypoxic stress model, an ischemia-reperfusion model and a high- K^+ stress model. Brain slices were superfused with well-oxygenated ($PO_2 \approx 500$ torr) artificial cerebrospinal fluid (ACSF) equilibrated with (H_2 +) group or without 4% H_2 gas (H_2 - group) at 27.5°C. In the hypoxic stress model, slices were superfused with hypoxic ACSF ($PO_2 \approx 120$ torr) for 2 hours. In the ischemia-reperfusion model, perfusion was stopped for 1 hour. In the high- K^+ stress model, slices were superfused with ACSF containing 60mM K^+ for 1 hour. In the hypoxic stress model, phosphocreatine (PCr) level of H_2 group recovered to 81% relative to the pre-stress level, whereas that of H_2 - group was 85% (n.s.). There was no significant difference in γ -ATP levels. In the ischemia-reperfusion model, PCr levels after stress were not significantly different between the two groups (H_2 +: 45%, H_2 -: 47%; $p > 0.05$). But γ -ATP level of H_2 group 1-2 hours after stress was significantly higher than that of H_2 - group (H_2 +: 60%, H_2 -: 39%; $p < 0.05$). In the high- K^+ stress model, PCr level of H_2 group at the early stage of the stress was significantly higher than that of H_2 - group (H_2 +: 71%, H_2 -: 54%; $p < 0.05$). Our result in the ischemia-reperfusion model is consistent with the previous report that H_2 may exert neuroprotective effects on brain slices against strong oxidative stress by scavenging hydroxyl radical. But we observed the significant difference of PCr level in the high- K^+ stress model, because the high- K^+ stress has distinct mechanisms from oxidative stress, this difference is in conflict with the previous report. CONCLUSION: Our result showed that H_2 may have neuroprotective effects on brain slices from a viewpoint of energy metabolism. In addition, our results indicated that careful consideration must be given to neuroprotective mechanisms other than that H_2 acts as a radical scavenger by reducing the hydroxyl radical.

INTRODUCTION

It has been demonstrated that hydrogen gas (H_2) acts as a radical scavenger by reducing the hydroxyl radical ($\cdot OH$) and reduces acute oxidative stress induced by ischemia-reperfusion on brain tissue (Ohsawa et al., 2007). The recovery of ATP level from oxidative stress is important in the viewpoint of energy metabolism. They measured the cellular ATP levels using antimycin A to induce oxidative stress. One hour after the application of antimycin A, the level of cellular ATP was about 10% higher in the presence of H_2 . To identify the free radical species that H_2 reduces, they studied the effects of H_2 on electron spin resonance (ESR) signals of spin-trapping reagents (5,5-dimethyl-1-pyrroline N-oxide) using Fenton reaction to produce $\cdot OH$.

We have investigated effects of various energy substrates and neuroprotective substances (e.g., ethyl pyruvate) on the energy metabolism using phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy (^3P -NMR). Here we measured high-energy phosphates in rat brain slices by ^3P -NMR and evaluated neuroprotective effects of H_2 using a hypoxic stress model (results not shown), an ischemia-reperfusion model, a high- K^+ stress model.

In ESR experiments, DMPO has been most frequently used, however, it has weak points around its short shelf-life, poor availability of the pure compound, and the short lifetime of the superoxide adduct. DMPO superoxide adduct decomposes into hydroxyl adduct in the presence of metal ions. We studied the capacity of H_2 as a radical scavenger using new spin trapping reagent, 5-(2,2-dimethyl-1,3-propoxy cyclophosphoryl)-5-methyl-1-pyrroline N-oxide (CYPMPPO), which has higher sensitivity than DMPO.

METHODS

METHODS-1: Ischemia-reperfusion model

Animal preparation

Twelve male Wistar rats (6 weeks) weighing 184 to 237g were anesthetized and decapitated, and they were randomly assigned to two groups (H_2 - or H_2 +) group. The brain was quickly removed and placed in artificial cerebrospinal fluid (ACSF) at 4°C. After the cerebrum was cut into two hemispheres and subcortical tissues were removed, the cerebral hemispheres were sagittally sectioned into 400 μ m-thick slices using a vibratome (Dosaka EM Co., Kyoto, Japan). Brain slices were placed in a glass NMR sample tube ($\phi 10$ mm) and superfused with ACSF (27.5°C) at a rate of 4.0 ml/min (Fig.1).

Experimental protocol

The time at which the ischemic stress started was defined as 0 min, and energy metabolism of brain slices was observed from -96 to 192 min.

Brain slices were superfused with well-oxygenated ACSF equilibrated with (H_2 +) group or without 4% H_2 (H_2 - group) at 27.5°C for a period longer than or equal to 96 min (Pre-ischemic period) after confirming that NMR signals had reached a stable plateau. The data from -64 to 0 min were used as the representatives of the Pre-ischemic period. Following the Pre-ischemic period, perfusion was halted for 64 min (ischemic period). Perfusion was subsequently restarted and NMR signals were observed for 128 min (Recovery period). (Fig.2)

Signal levels in the ischemic period were regarded as zero, because NMR signals of PCr and γ -ATP were very weak and standard deviations of estimated chemical shift were more than four times larger than those in the Pre-ischemic period. Data from 128 to 192 min were compared between the two groups. The results were analyzed with two-sample t-test.

^3P -NMR

^3P -NMR spectra were obtained using a Bruker DRX 300wb (7.5T) spectrometer. Free induction decays (FIDs) were obtained by 45° radio frequency pulses repeated at intervals of 4.0s. An accumulation of 64 FIDs (4 min) was taken as a unit of observation.

Data were analyzed using VNMR(Bruker) offline. Because one unit of measurement (64 FIDs) did not necessarily give a sufficient signal-to-noise ratio, data of 16 units (1024 FIDs) were further accumulated for the following analyses. Since each preparation contained different concentrations of substances, changes in PCr and γ -ATP levels were expressed with values relative to the average value in the Pre-hypoxic period. Sample spectra are shown in Fig. 3.

METHODS-2: High- K^+ stress model

Main different parts from METHODS-1 are as follows.

Each hemisphere of nine male Wistar rats (6 weeks) weighing 173 to 207g were randomly assigned to two groups (H_2 - or H_2 +) group. They were given 60 mM high- K^+ solution instead of the ischemia-reperfusion stress. For preparation of the high- K^+ solution, the concentration of K^+ was raised using KCl and KCH_3SO_3 , while the product of [K] and [Cl] was kept constant. The results were analyzed with paired t-test. Although γ -ATP levels could be analyzed more than 16 data units (64 min) because of the problem of S/N ratio, PCr levels could be analyzed with only four data units (16 min). PCr levels in early High- K^+ stress period were therefore analyzed with four data units.

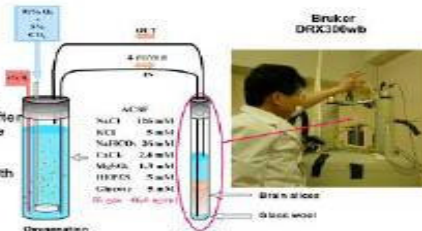


Fig.1 ^3P -NMR experiments of rat brain slices

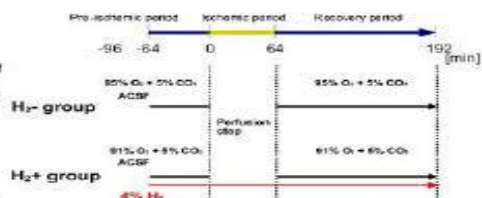


Fig.2 Methods-1

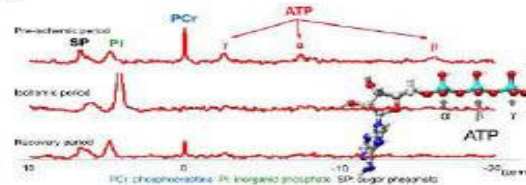


Fig. 3 ^3P -NMR spectra

RESULTS-1: Ischemia-reperfusion model;

An irreversible change was given to brain slices and γ -ATP level of H_2+ group was significantly higher than that of H_2- group.

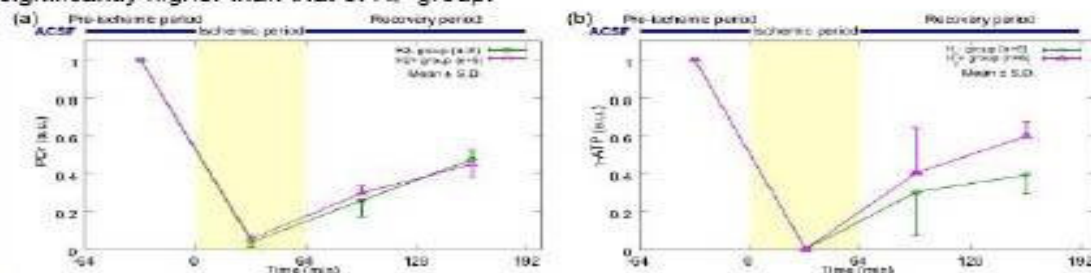


Fig. 4 Ischemia-reperfusion model: PCr (a) & γ -ATP (b) levels

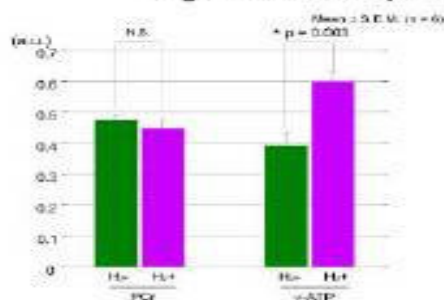


Fig. 5 Ischemia-reperfusion model: comparison in the Recovery period

Figure 4 shows PCr (a) and γ -ATP (b) levels, relative to the value in the Pre-ischemic period, in the Ischemic period and the following Recovery period. Each point represents an accumulation of 16 data units. Yellow range indicates the Ischemic period. The green circles show values in H₂- group and the magenta triangles show those in H₂+ group.

The time at which the ischemic stress started was defined as 0 min. Signals in the Pre-ischemic period were set to 1 and those in the Ischemic period are set to zero (See METHODS-1).

In figure 5, representative values of PCr and γ -ATP in the Recovery period were compared between H₂- and H₂+ groups. PCr level of H₂- group was 47% of that in the Pre-ischemic period and that of H₂+ group was 45%, although there was no significant difference. γ -ATP level of H₂+ group was, however, significantly higher than that of H₂- group (H₂-: 39%, H₂+: 60%; $p = 0.003$).

RESULTS-2: High-K⁺ stress model:

No irreversible change was given to brain slices and PCr level of H_2+ group was significantly higher than that of H_2- group.

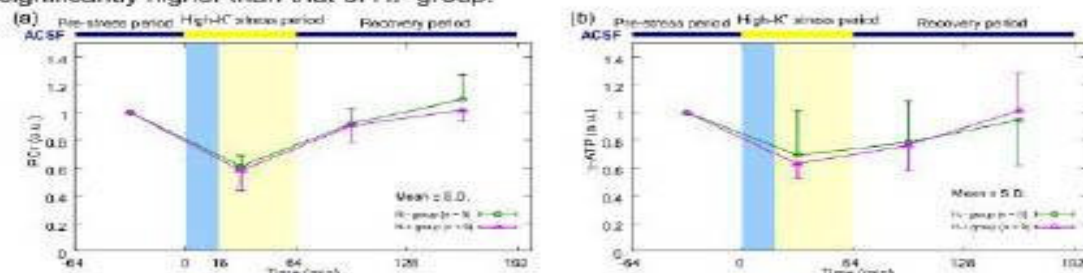


Fig. 6 High-K⁺ stress model: PCr (a) & γ -ATP (b) levels

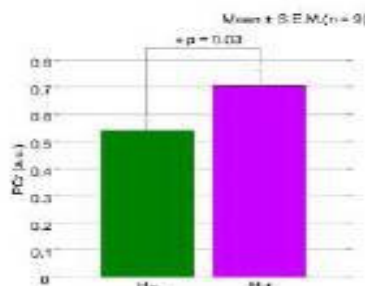


Fig. 7 High-K⁺ stress model: comparison in the early High-K⁺ stress period

Figure 6 shows PCr (a) and γ -ATP (b) levels, relative to the value in the Pre-stress period, in the High-K⁺ stress period and the following Recovery period. Values are color-coded as in the Fig. 4. Blue range indicates the early High-K⁺ stress period.

No significant difference was found in all periods. The levels of PCr and γ -ATP from 128 to 192 min were recovered up to almost 100 percent of those in Pre-stress period (Fig. 6).

In figure 7, the PCr levels from 0 to 16 min were compared between H₂- group and H₂+ group (0.54 and 0.71, respectively). The result showed that PCr level of H₂+ group was significantly higher than that of H₂- group ($p = 0.03$).

METHODS-3: ESR

The capacity of H₂ to scavenge hydroxyl radical was measured by ESR (JES-RE1X, JEOL, Tokyo, Japan) by spin trapping method using CYPMPPO with WIN-RAD operation software (Radical Research Inc.). ESR setting as follows: room temperature (25°C); microwave power, 2mW; frequency approximately 9.4 GHz; modulation width, 0.1 mT; time constant, 0.1 s; scan time, 1 min; magnetic field intensity, 335.8 $\pm$ 7.5 mT, and gain of 200 for CYPMPPO/OH adducts.

Hydroxyl radical was produced using 5 s illumination of UV light from a medium-pressure mercury arc (RUVF-203SF, Radical Research Inc, Tokyo, Japan) to a dilute solution (0.5%) of hydrogen peroxide in the presence of 5 mM CYPMPPO.

The experiment was set up as a randomized complete block design with 14 blocks of three treatments (3 $\times$ 14 blocks/replications). Treatments included 4% H₂ (theoretical final H₂ concentration is 63.8 ng/ml), 5 mM glucose, and control. In multiple comparison, p-values were corrected by Benjamini and Hochberg method. Alpha level was set to 0.05.

RESULT-3: The capacity of H₂ to scavenge hydroxyl radical by ESR;

The radical scavenging activity of "4% H₂" was less than that of "5 mM glucose (90 mg/dl)".

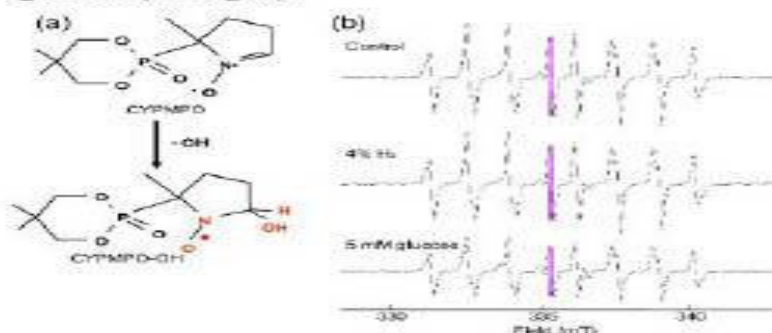


Fig. 8 Structure of -CYPMPD-OH and ESR spectra

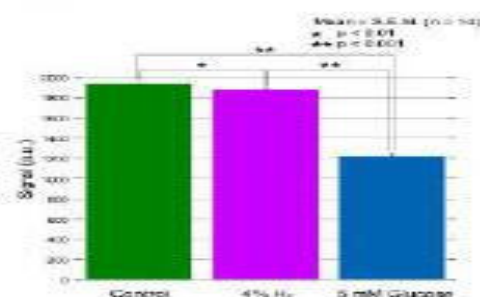


Fig. 9 ESR signal intensities:
Capacity of H₂ as a radical scavenger

Figure 8 (a) shows the structure of -CYPMPD-OH. Figure 8 (b) shows spectra of three treatments. Magenta filled rectangles reflect ESR signal intensities of -CYPMPD-OH adducts.

The signal of 5 mM glucose was obviously lower than that of 4% H₂. 2-way ANOVA showed the block was not a significant factor ($F_{1,2} = 0.988$, $p = 0.488$), but the treatment was a significant factor ($F_{2,2} = 874$, $p < 0.05$).

Figure 9 shows ESR signal intensities of -CYPMPD-OH adducts after three treatments.

Significant differences were found between all treatments (4% H₂, 5 mM glucose and control). The signal levels of H₂ and glucose, relative to the value of control, were 97.1% and 63.2%, respectively.

CONCLUSION

1. Our result showed that H₂ may have neuroprotective effects on brain slices from a viewpoint of energy metabolism (Fig. 5 and Fig. 7).
2. High-K⁺ stress does not produce the hydroxyl radical enough to insult brain slices, but H₂ may have neuroprotective effects on those under High-K⁺ stress (Fig. 7).
3. Because the ESR signal levels of "4% H₂" and "5 mM glucose", relative to the value of control, were 97.1% and 63.2%, respectively, the radical scavenging activity of "4% H₂" was extremely weaker than that of "5 mM glucose" (Fig. 9). Further experiments are required for interactions between H₂ and components in intracellular matrix.
4. Our results indicated that careful consideration must be given to neuroprotective mechanisms other than that H₂ acts as a radical scavenger by reducing the hydroxyl radical.

ACKNOWLEDGEMENTS

We sincerely thank Dr.H.Nishiguchi (Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Oita University) for his help in gas chromatography. We also thank Ms.S.Yamamoto and Mr.T.Hashimoto for their help conducting preliminary studies.

This study was supported by Grant-in-Aid (KAKENHI) to CK (#21791455), OT(#21591978), TK (#20591807).

REFERENCES

1. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K et al (2007) Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 13(6):688-694.
2. Tokumaru O, Kuroki C et al (2009) Neuroprotective effects of ethyl pyruvate on brain energy metabolism after ischemia-reperfusion injury: A ³¹P-nuclear magnetic resonance study. *Neurochem. Res.* 34:775-785.
3. Kamibayashi M, Owada S et al (2006) Synthesis and characterization of a practically better DEPMPO-type spin trap, 5-(2,2-dimethyl-1,3-propanediyl)-5-methyl-1-pyrroline N-oxide (CYPMPD). *Free Radic Res* 40(11):1166-72.

The Partial Solar Eclipse of 22 July 2009, Oita, Japan



本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-248201.html>

3-10 氧化應激與抗氧化治療

一、自由基生物學研究的歷史

自由基是含有未成對電子的原子、原子團或分子。自由基是維持正常生命所必需的物質，自由基反應是能量代謝的基礎，部分自由基是細胞內重要信號分子，自由基也是生物大分子、細胞的危險殺手[23]。生理情況下，體內自由基不斷產生，也不斷被清除，使之維持在一個正常生理水準上，自由基過多或過少均會給機體造成不利影響甚至傷害。生物體內自由基類型有很多，例如半醌類、氧、碳和氮自由基等，其中研究比較多的是氧自由基和氮自由基。氧自由基包括超氧陰離子、單線態氧和羥自由基，因過氧化氫等在生物學作用上與氧自由基類似，常把氧自由基和過氧化氫等共稱為活性氧。

從自由基被發現到進入醫學生物領域，先後經歷了幾個重要階段。1775 年，英國化學家發現了氧氣，人們知道氧氣是人體所必需的物質，後來人們逐漸認識到氧氣的毒性作用，但沒有認識到自由基存在。1900 年以前，人們對自由基的認識很局限，認為是化學反應過程可能存在的一類活性分子，但也只是停留在理論推測上。1900 年 Gomberg 成功製備出可以獨立存在的自由基三苯甲基，才真正認識到自由基是可以獨立存在的物質。但這個階段人們並沒有把自由基與生物學聯繫起來。

上個世紀五六十年代，輻射生物學的研究，證明自由基可導致機體損傷，才啟動了自由基生物學。但此時仍沒有意識到機體記憶體在自由基。1969 年，美國學者 McKord 和 Fridovich 發現了 SOD，才使人們認識到自由基是機體的組成成分。1973 年，Babior 等證明瞭炎症反應與自由基的關係。1981 年，Granger 等證明瞭缺血再灌注損傷與自由基的關係，才引起了自由基生物學的研究高峰。這時，人們普遍認為，自由基是造成組織細胞損傷的元兇，能清除自由基的物質可以治療各類自由基引起的損傷。一直到現在，仍有一些人堅持這樣的錯誤觀點。

隨著研究的深入，人們逐漸認識到，自由基不僅可引起機體損傷，也是生物活性物質，具有重要的生理作用。其中最重要的一個發現，就是確定了一氧化氮是一種信號分子。近年來，又先後證明，過氧化氫，甚至超氧陰離子等常見活性氧都具有信號調節作用。

二、氧化應激與抗氧化的思路

最近幾年，關於自由基或活性氧有幾個比較重要的進展值得關注。一個是內源性抗氧化，另一個是抑制活性氧的產生，最後是選擇性抗氧化。

氧化應激損傷是許多疾病發生的基礎，但也會同時啟動機體產生內源性保護反應，產生何種結果關鍵是氧化應激的程度，嚴重的氧化應激可產生損傷，但適度的氧化應激可動員機體產生保護作用(Apel K, et al. 2004)。

關於氧化應激啟動內源性保護反應的研究很多，其中研究比較深入的是抗氧化反應元件。NF-E2-related factor (Nrfs) 是啟動抗氧化反應元件的轉錄因數，屬於抗氧化反應元件 CNC(cap'n'collar)轉錄因數家族，其主要成員有 Nrfs 和 Bach1-2。CNC 轉錄因數需要與其它同類蛋白結合形成異二聚物後，才能反式作用於抗氧化反應元件(ARE)介導靶基因的表達，小 Maf 蛋白能與 CNC 轉錄因數形成異二聚物，而且這些複合物在抗氧化劑誘導的氧化應激反應中，能改變 ARE 介導的靶基因表達。ARE 介導的靶基因主要包括 II 相酶，如谷胱甘肽硫轉酶 (GST)、血紅素加氧酶 (HO-1) 和醌還原酶 (NQO1) 等。這些酶大部分是機體抗氧化能力的重要組成部分(Clark J, et al. 2008)。

Nrfs 有 Nrf1、Nrf2 和 Nrf3 三種亞型。Nrf1、Nrf2 都參與氧化應激反應，促進 ARE 介導的抗氧化基因轉錄，但 Nrf3 的功能還不是很清楚，其中對 Nrf2 的研究最多。在靜息細胞中，絕大部分 Nrf2 在細胞質中以非活性狀態和 Keap1 相結合，Nrf2 的 Neh2 結構域是其結合部位，另一部分以活性狀態存在於細胞核中介導基因的基本轉錄。Keap1 可抑制 Nrf2 活性並介導 Nrf2 降解。Keap1 從 Keap1-Nrf2 複合物中解離後，活性狀態的 Nrf2 增加，核轉位後啟動轉錄活性(Kobayashi M et al. 2002)。當暴露於氧化應激或親電子物質時，通過細胞外信號通道途徑蛋白激酶 C (Protein kinase C, PKC)、磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 和 (或) 絲裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途徑，致使 Nrf2 磷酸化而調節 ARE 活性，Nrf2 從 Keap1-Nrf2 的複合物中解離是 Nrf2 核轉位並在核內積聚的基礎。也有研究認為，真核起始因數 2 (Eukaryotic initiation factor 2 alpha, eIF2) 激酶家族成員中的 PERK (PKR-like endoplasmic reticulum kinase) 能夠直接作用於 Nrf2 而使其磷酸化，PERK 依賴的磷酸化發生在 Nrf2 的 Neh2 結構域，導致構象改變而觸發了 Keap1-Nrf2 複合物的解離，並阻止它們重新形成複合物，並認為 PERK 途徑 PERK 活化後觸發的 UPR 是胞漿中 Keap1-Nrf2 解離和繼後 Nrf2 核轉位的必需和充分條件(Rushworth SA et al. 2006; Kweon MH et al. 2006)。除內源性氧化應激外，研究還發現，許多天然和合成物質具有啟動 Nrf2 的作用，其中萊菔硫烷(sulforaphane, SFN)是目前發現作用最強的物質(Fahey JW et al. 2002)。

眾所周知，體內活性氧的產生一般都來自氧化還原反應，如果能抑制氧化還原反應，就能減少活性氧的產生，能發揮這樣作用的物質有一氧化碳和硫化氫，當然這些物質的毒性都很強，目前尚難以直接應用與臨床，將來也許能通過研究這些物質，開發出毒性弱的替代藥物。

選擇性抗氧化的研究是基於這樣的事實，在各種活性氧中，過氧化氫和一氧化氮等具有非常重要的信號作用，毒性作用很弱，而羥自由基和過氧亞硝基陰離子毒性強，是導致細胞氧化損傷的主要介質[24, 25]。過去人們針對氧化應激損傷

治療的研究思路是尋找足夠強的還原性物質，但還原性太強，必然導致內源性氧化還原狀態的失衡，甚至是導致抗氧化治療無效的關鍵原因。因此，尋找可選擇性中和羥自由基和過氧亞硝基陰離子的物質，是治療各類氧化損傷的有效方法，是抗氧化應該選擇的正確思路之一。特異性抗氧化是用比較特異的抗氧化物質來阻斷那些主要損害機體的自由基，保留正常或好的自由基的方法，日本學者發現的一個藥物：衣達拉奉，就是一個典型代表。最近有研究發現，氫氣也是具有選擇性抗氧化的物質之一，這也是將來研究的重要方向。

三、抗氧化的研究設想

上述三種抗氧化思路各有優缺點，內源性抗氧化的途徑，是啟動內源性抗氧化能力，應該是比較理想的思路，但由於需要經過基因表達，對那些急性氧化損傷很難起到明顯效果。抑制活性氧產生也比較有效，但抑制氧化還原反應，必然干擾正常集體的生物學過程，產生的毒副作用會比較大。選擇性抗氧化比較理想，但難以用與維持性治療。那麼，是否可以將這些方法結合起來，取長補短。最近，已經有人嘗試將後兩種方法聯合治療心臟移植的體外心臟保護，取得了比較可喜的效果，相信這將是將來抗氧化治療的一個理想手段。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-218975.html>

3-11 醫學氣體和內源性抗氧化

已有 1526 次閱讀 2012-7-25 12:44 |個人分類:氫氣效應基礎|系統分類:論文交流|關鍵字:抗氧化 氣體 office black color

來自日本九州大學 Mami Noda 課題組，最近針對氫氣和內源性抗氧化系統的關係進行了綜述，文章發表在 *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* doi:10.1155/2012/324256。

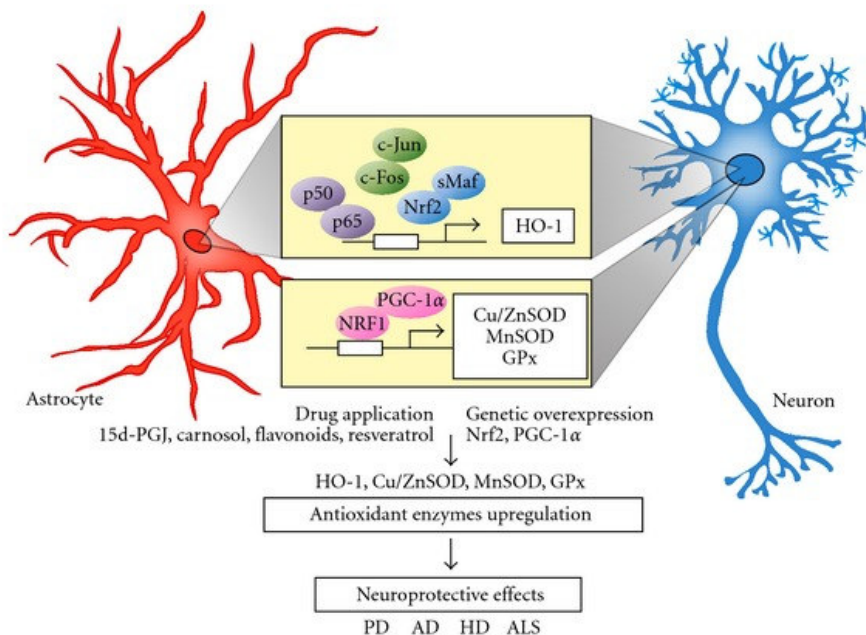
九州大學 Noda 課題組曾在 Plos One 上報導過氫氣對巴金森病治療效果的研究。關於氫氣治療疾病機制的觀點，主要有兩類，一是氫氣的直接抗氧化效應，二是氫氣可以誘導體內抗氧化系統，使自身抗損傷能力提高。直接抗氧化效應的觀點主要是根據氫氣的還原性，並證明可以和毒性自由基發生中和反應。由於氫氣的有效劑量非常低，持續作用時間非常短，用直接抗氧化解釋顯得無法讓人信服，後來許多研究發現氫氣對一些抗氧化酶具有誘導效應，例如氫氣治療後 HO-1 和 SOD 等會顯著增加，而這些抗氧化酶本身就對許多疾病具有保護效應，因此有觀點認為氫氣真正發揮治療疾病的作用是由於可啟動身體自身的保護機制。當然

這些機制仍需要比較詳細的分子細節才能讓人最終接受。

氧化應激導致神經細胞死亡，是許多中樞神經系統退行性疾病的關鍵病理生理學過程，例如老年性癡呆、巴金森病、亨廷頓病和肌萎縮性側索硬化等。針對氧化損傷，許多保護性信號傳導系統能上調細胞內抗氧化酶表達，例如血紅素加氧酶（HO-1）和超氧化物歧化酶（SOD-1/2）。這些抗氧化酶的表達可被許多轉錄因數或協同因數如核因數 2（網織紅細胞衍生細胞）相關因數 2（Nrf2）和氧化酶體增殖啟動受體 γ 共啟動 1 α （PGC-1 α /PPAR γ ）。這些抗氧化酶在許多神經退行性疾病動物模型中發揮重要作用，有時具有保護作用。這些酶可以被許多內源性介質或天然化合物，也可以被許多氣體，如一氧化碳、硫化氫和氫氣誘導啟動。這種啟動內源性抗氧化的途徑可以作為對許多神經退行性疾病的治療策略。

儘管腦組織只有體重的 2%，但可以消耗身體 20-50% 的氧氣，說明腦功能主要依賴氧氣的供應。在正常生理情況下，細胞消耗的氧氣中 2-5% 會轉化成活性氧副產物，在病理情況下，活性氧產生更多。因此，清除和調節腦組織中活性氧對維持大腦的功能是非常重要的。儘管許多神經退行性疾病如老年性癡呆、巴金森病、亨廷頓病和肌萎縮性側索硬化等，腦組織活性氧過度增加是非常關鍵的病理生理機制，抗氧化系統可有效保護許多神經損傷。氧化應激可啟動應激反應，對抗活性氧誘導的細胞損傷，維持氧化還原平衡，保護細胞免於致命損傷的威脅。這些適應性反應都需要內源性抗氧化酶的上調，這些抗氧化酶的上調可被許多轉錄因數調控。Nrf2 和 PGC-1 α 就是兩個非常關鍵的轉錄因數。抗氧化酶 HO-1 和 SOD 在神經退行性疾病中具有重要作用。本綜述重要針對幾種重要的醫學氣體，一氧化碳、硫化氫和氫氣在上述轉錄因數和重要抗氧化酶功能調節中的最新研究進展。

[324256.pdf](#)



The transcriptional upregulation of antioxidant enzymes in neurodegenerative diseases. Both neurons and astrocytes can increase several antioxidant enzymes including heme oxygenase-1 (HO-1), copper and zinc-containing SOD (Cu/ZnSOD), manganese-containing SOD (MnSOD), and glutathione peroxidase (GPx). By drug application or genetic overexpression of transcription factor, the transcriptional responses via NF- κ B (p50/p65), AP-1 (c-Jun/c-Fos), Nrf2/sMaf, and NRF1/PGC-1 α in response to oxidative stress and related neurodegenerative disease are activated.

Oxid Med Cell Longev. 2012;2012:324256. Epub 2012 Jul 1.

Therapeutic approach to neurodegenerative diseases by medical gases: focusing on redox signaling and related antioxidantenzymes.

Fujita K, Yamafuji M, Nakabeppu Y, Noda M.

Source

Laboratory of Pathophysiology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Fukuoka 812-8582, Japan.

Abstract

Oxidative stress in the central nervous system is strongly associated with neuronal cell death in the pathogenesis of severalneurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. In order to overcome the oxidative damage, there are some protective signaling pathways related to transcriptional upregulation of antioxidant enzymes, such as heme oxygenase-1 (HO-1) and superoxide dismutase (SOD)-1/-2. Their expression is regulated by several transcription factors and/or cofactors like nuclear factor-erythroid 2 (NF-E2) related factor 2 (Nrf2) and peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC-1 α). These antioxidant enzymes are associated with, and in some cases, prevent neuronal death in animal models of neurodegenerative diseases. They are activated by endogenous mediators and phytochemicals, and also by several gases such as carbon monoxide (CO), hydrogen sulphide (H₂S), and hydrogen (H₂). These might thereby protect the brain from severe oxidative damage and resultant neurodegenerative diseases. In this paper, we discuss how the expression levels of these antioxidant enzymes are regulated. We also introduce recent advances in the therapeuticuses of medical gases against neurodegenerative diseases.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-595632.html>

3-12 氫氣通過抑制活性氧減少血管內皮細胞凋亡

已有 558 次閱讀 2013-4-11 13:36 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:論文交流|
關鍵字:氫氣 活性氧 影響

 Int J Mol Med Early Online ijmm.2013.1334.pdf

第三軍醫大學附屬醫院整形外科的最新研究發現，氫氣可以對抗糖基化終產物誘導的內皮細胞凋亡，這一研究目前線上發表在 Int J Mol Med. 2013 Apr 5. doi: 10.3892/ijmm.2013.1334.文章題目為 Hydrogen-rich medium suppresses the generation of reactive oxygen species, elevates the Bcl-2/Bax ratio and inhibits advanced glycation end product-induced apoptosis.

本研究目的是確定含氫氣培養基對 AGEs（糖基化終產物 advanced glycation end products）誘導的內皮細胞凋亡的保護作用。分離成年 SD 大鼠主動脈內皮細胞進行培養，加入 AGEs 和氫氣培養基共培養（對照組不加氫氣）24 小時，Annexin V/7-AAD 和 TUNEL 染色鑒定細胞凋亡，螢光探針結合流式細胞儀監測細胞內活性氧水準。抗氧化酶 SOD 和穀胱氨酸過氧化物酶 mRNA 水準用定量 PCR 進行監測，酶活性採用化學發光法監測。凋亡相關蛋白 Bcl-2 和 Bax 採用 western blot 監測並計算相對水準。結果發現 AGEs 可以劑量依賴性誘導大血管內皮細胞凋亡增加細胞內活性氧水，氫氣加入細胞培養基可以提高細胞抗氧化能力，減少細胞內活性氧水準，減少細胞凋亡。

The purpose of the present study was to determine whether using hydrogen-rich medium (HRM) to increase hydrogen levels in endothelial cells (ECs) protects ECs from apoptosis induced by advanced glycation end products (AGEs). The thoracic aorta was removed from 2-3-year-old Sprague-Dawley rats, and ECs were isolated and cultured. After culturing ECs in the presence of AGEs and/or with HRM for 24 h, Annexin V/7-AAD and TUNEL staining were carried out to detect apoptosis. Intracellular ROS were detected by fluorescent probe and quantified by flow cytometry. The expression of antioxidative enzymes (superoxide dismutase, glutathione peroxidase) was determined by real-time PCR analysis and enzymatic assay. The relative expression levels of Bcl-2 and Bax were analyzed by western blotting. The addition of AGEs increased the apoptosis of ECs in a concentration-dependent manner and HRM reduced the AGE (400 $\mu\text{g/ml}$)-induced apoptosis from 21.61 ± 2.52 to $11.32 \pm 1.75\%$. HRM also significantly attenuated the AGE-induced intracellular ROS induction and decrease in the expression of antioxidative enzymes. In conclusion, hydrogen exhibits significant protective effects against AGE-induced EC injury possibly through reducing ROS generation, intracellular antioxidant enzymes system protection and elevation of the Bcl-2/Bax ratio.

PMID: 23563626 [PubMed - as supplied by publisher]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-679217.html>

3-13 氫氣通過抑制巨噬細胞啟動治療炎症反應

已有 3809 次閱讀 2009-9-11 09:11 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:科研筆記
|關鍵字:氫氣，氫分子醫學

中文摘要

氧化應激在炎症的發生發展過程中發揮著重要作用，一方面它可以直接損傷機體，另一方面它可以通過分子間相互作用間接地對機體造成損害^[1]。在參與炎症過程的眾多複雜因數中，活性氧(ROS)和活性氮(RNS)是最重要的。

它們包括羥自由基、超氧陰離子、過氧化氫、一氧化氮、亞硝酸陰離子^[2,3]。有大量的實驗證明清除羥自由基和亞硝酸陰離子能夠明顯減輕炎症的嚴重程度^[4-6]。最近的研究表明氫氣能夠選擇性地清除羥自由基和亞硝酸陰離子^[7]，因此氫氣很有可能通過這一途徑而具有抗炎的效應。但是通過呼吸道吸入氫氣的方法很不方便而且存在安全隱患，於是我們將氫氣通過高壓溶解於生理鹽水中，並檢查這種含有氫氣的生理鹽水是否具有抗炎效應。

本課題以角叉菜膠誘導小鼠足腫脹為實驗模型，研究氫生理鹽水對於該炎症模型是否具有抗炎效應，並以巨噬細胞為例從細胞水準研究氫生理鹽水對炎症細胞的影響。

本實驗通過酶聯免疫吸附試驗檢測了細胞培養上清中的 TNF- α 的含量；即時定量 PCR 檢測了 RAW264.7 及小鼠原代腹腔巨噬細胞中 TNF- α 的 mRNA 水準；足爪容積測量儀檢測了小鼠足腫脹的程度；組織化學切片觀察了炎症局部的中性粒細胞浸潤程度。

研究工作取得的主要結果如下：

1. 氫生理鹽水能夠抑制被 LPS 啟動的巨噬細胞分泌 TNF- α ：氫生理鹽水和 100ng/ml 的 LPS 共同處理 RAW264.7 細胞 4h，4h 後收集上清檢測 TNF- α ，發現氫生理鹽水能夠顯著抑制由 LPS 引起的 TNF- α 產生，而且這種效應具有劑量依賴性。
2. 氫生理鹽水能夠減少活化的巨噬細胞合成 TNF- α 的 mRNA 水準：氫生理鹽水和 100ng/ml 的 LPS 共同處理巨噬細胞 1h，1h 後裂解細胞通過即時定量 PCR 檢測 TNF- α 的 mRNA 水準，發現氫生理鹽水能夠抑制巨噬細胞 TNF- α 的 mRNA 的表達。
3. 氫生理鹽水能夠顯著抑制角叉菜膠誘導的足腫脹：以 2.5ml/kg、4ml/kg、5ml/kg、10ml/kg 的氫生理鹽水的量處理角叉菜膠誘導足腫脹的動物模型，發現處理組腳腫脹的程度明顯低於對照組，而且 5ml/kg 這個劑量效果最好。

4. 氫生理鹽水能夠顯著抑制炎症局部中性粒細胞的浸潤：將氫生理鹽水處理組、非處理組及對照組的足爪做成石蠟切片，HE 染色後觀察中性粒細胞浸潤程度，清水處理組的中性粒細胞浸潤明顯比非處理組少。

我們的研究發現氫生理鹽水不論在 LPS 啟動的巨噬細胞上還是在角叉菜膠誘導的足腫脹動物模型上都具有明顯的抗炎效應，這一效應很可能是通過清除羥自由基、亞硝酸陰離子等自由基來實現的。因此我們可以預測，氫生理鹽水憑藉其有效性、安全性、方便性、廉價性，很可能成為我們以後治療某些炎症疾病的藥物。在今後的工作中，我們將深入研究氫生理鹽水具有抗炎效應的機制，著重從炎症局部的自由基變化著手，驗證我們對於其抗炎機制的猜想，檢測炎症局部羥自由基和亞硝酸陰離子的變化。

英文摘要

Back ground: Oxidative stress is thought to play an important role in the pathogenesis of inflammation not only through direct injurious effects, but also by involvement in the molecular mechanism^[1]. Among the complex factors involved in the process of inflammation, reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS), such as the hydroxyl radical ($\bullet\text{OH}$), superoxide anion (O_2^-), hydrogen dioxide (H_2O_2), nitric oxide (NO), peroxyxynitrite (ONOO^-), appear to be critical elements^[2, 3]. There is a large amount of evidence to show that Inhibitors of NOS activity reduce the severity of inflammation^[4-6]. It has been reported recently that H_2 selectively reduced $\bullet\text{OH}$ and ONOO^- ^[7]. So, as a free radical scavenger, H_2 may have the effect of anti-inflammation. However, inhalation of hydrogen gas may be not convenient for therapeutic use, so we dissolved molecular hydrogen (H_2) in saline under high pressure (0.6MPa), and examine the effects of hydrogen saline on inflammation models.

Methods: TNF- α in supernatants was evaluated by ELISA. RT-PCR was used to characterize the mRNA expression of TNF- α in RAW264.7 macrophages. The severity of inflammation damage was evaluated by paw volume measurement and inflammatory cells infiltration.

Results: Supernatant TNF- α level from activated macrophages (collected 4h after LPS stimulation) treated with saline were significantly higher than that treated with hydrogen saline. This result was similar in both murine peritoneal macrophages and RAW 264.7 murine macrophages which indicated that hydrogen saline has the ability to inhibit TNF- α production of macrophages. Expression of activated macrophage mRNA was determined 1hr after the treatment of hydrogen saline or saline. Results were expressed as the ratio of mRNA cytokine/mRNA microglobin. TNF- α mRNA of activated macrophages treated with hydrogen saline was lower than that treated with saline.

Hydrogen saline showed dose dependently down-regulated carrageenan-induced paw

swelling, compared with the vehicle control group, which received an equal volume of vehicle only (saline). The treatment of animals with hydrogen saline produced a significant decrease in the number of infiltration neutrophils in the inflammatory paw.

Conclusions: Our findings indicate that the hydrogen saline had the effect of anti-inflammation in both the LPS-activated macrophages and paw oedema models. The possible mechanism may work by reducing $\bullet\text{OH}$ and ONOO^- . So we could conclude that hydrogen saline may be a potential candidate for the therapy of inflammatory diseases, which is more convenient to be administered than inhaling hydrogen.

KEY WORDS: hydrogen saline, macrophages, $\text{TNF-}\alpha$, anti-inflammation, carrageenan.

全文等待

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-254854.html>

3-14 氫氣可治療膿毒症

已有 3462 次閱讀 2009-11-5 08:14 | 個人分類:呼吸氫氣 | 系統分類:科研筆記 | 關鍵字: 氫氣, 氫分子醫學

膿毒症是目前國際研究熱點，特別是臨床上十分關注，當然治療膿毒症目前仍存在許多問題，一直沒有特別大的突破。氫氣作為選擇性抗氧化物質，是否能治療膿毒症，當然值得探討。

來自中國第四軍醫大學麻醉學的研究表明，呼吸一定濃度（2%）6 小時，可以非常有效地治療中重度膿毒症，他們採用動物模型，通過多種器官損傷和氧化指標，證明瞭該效果的存在。這是國際上首次報導氫氣能治療膿毒症，不僅給膿毒症的研究提供了一個新的思路，而且擴展了氫氣的生物學效應的研究範圍。是非常值得閱讀的重要文獻。本文已經被國際著名雜誌《休克》接受。

從這個研究出發，我們應該考慮採用不同的模型，採用不同的給氫氣方法，繼續深入研究這個課題。

資料：

伴有急性器官功能障礙的膿毒症(嚴重膿毒症)是 ICU 病房病人死亡的第一大原因。在美國，每年大約有 750,000 個人發展為膿毒症，平均每天有 2,000 個新發病例，而全世界的總的發病數還不知曉。隨著免疫抑制病人增多、侵入性治療檢查的增加、微生物耐藥、老年人人口的增長和人們對膿毒症認識與診斷水準的提高，目前膿毒症的病例呈上升趨勢。儘管對其治療給予巨大的投資，嚴重膿毒症

的死亡率還是呈上升的趨勢，已經從過去的 28% 上升到如今的 50%。膿毒症最後導致器官功能障礙和死亡。過去，人們一直認為膿毒症是體內某細菌感染引發的系統性炎症反應的症狀。今天，我們認為膿毒症不只是一種炎症反應，而是典型的系統性炎症反應、促凝血素質特異質（prothrombotic diathesis）和纖維蛋白溶解失調三位一體的表現。膿毒症一旦發生，這種三合一反應組合的發現對於降低膿毒症的發病率和死亡率有重大的意義。事實上，一旦膿毒症發生，引起嚴重膿毒症的惡性循環的走向與潛在的感染性疾病過程無關。

文章摘要

Protective Effects of Hydrogen Gas on Murine Polymicrobial Sepsis via Reducing Oxidative Stress and HMGB1 Release

ABSTRACT---Despite recent advances in antibiotic therapy and intensive care, sepsis is still considered to be the most common cause of death in intensive care units (ICU). Excessive production of reactive oxygen species (ROS) plays an important role in the pathogenesis of sepsis. Recently, it has been suggested that molecular hydrogen (H₂) exerts a therapeutic antioxidant activity by selectively reducing hydroxyl radicals (•OH, the most cytotoxic ROS) and effectively protects against organ damage induced by ischemia/reperfusion. Therefore, we hypothesized that H₂ treatment had a beneficial effect on sepsis. In the present study, we found that H₂ inhalation starting at 1 and 6 hours after cecal ligation and puncture (CLP) or sham operation significantly improved the survival rate of septic mice with moderate or severe CLP in a concentration- and time-dependent manner. Furthermore, moderate or severe CLP mice showed significant multiple organ damage characterized by the increases of lung myeloperoxidase (MPO) activity, wet-to-dry (W/D) weight ratio, protein concentration in bronchoalveolar lavage (BAL), serum biochemical parameters, and organ histopathological scores at 24 hours after CLP operation, which was significantly attenuated by 2% H₂ treatment. In addition, we found that the beneficial effects of H₂ treatment on sepsis and sepsis-associated organ damage were associated with the decreased levels of oxidative product, increased activities of antioxidant enzymes and reduced levels of high-mobility group box 1 (HMGB1) in serum and tissue. Thus, H₂ inhalation may be an effective therapeutic strategy for septic patients.

全文

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-267899.html>

3-15 氫氧混合氣吸入可治療膿毒症

已有 774 次閱讀 2012-11-21 12:51 | 個人分類:呼吸氫氣 | 系統分類:論文交流 | 關鍵字:office 3

Combination therapy with molecular hydrogen and hyperoxia in a murine model of p.pdf

膿毒症是重症監護病房內最常見的死亡原因，有研究發現，高濃度氧對膿毒症有一定價值。然而，由於高濃度氧通過提高自由基水準對肺組織可能造成傷害，這限制了高濃度氧的臨床應用。最近有人發現，低濃度氫氣呼吸可以產生良好的對抗自由基，發揮抗氧化作用，減少氧化應激，預防膿毒症。因此，如果聯合氫氣和氧氣治療膿毒症，應該可以產生優勢互補的效應。最近發表在《休克》雜誌上的一項研究就是利用這一研究思路，觀察了氫氣氧氣聯合呼吸治療膿毒症的效果。研究來自天津醫科大學謝克亮研究小組。

研究發現，分別呼吸 H₂ (2%) 或高氧 (98%)，結果發現可以顯著提高中型膿毒症動物 14 天的生存率 (從 40% 到 80% 或 70%)，如果聯合兩種方法，則可以是中型膿毒症動物生存率提高到 100%。對嚴重的膿毒症，14 天的生存率從 0% 提高到 70%。其他相關指標，例如髓過氧化物酶活性、肺濕/幹重量比、支氣管肺泡灌洗液蛋白質水準、血清生化指標 (穀丙轉氨酶、穀草轉氨酶濃度、肌酐和血中尿素氮)、器官組織病理學評分 (肺，肝，腎)、PaO₂/FiO₂ 比值等各項指標均符合治療有效和聯合效果增強的推測。此外，聯合兩種方法顯著減少血清和組織中氧化產物 (8-異前列腺素 F₂)，增加抗氧化酶活性 (超氧化物歧化酶 (SOD) 和過氧化氫酶) 和抗炎細胞因數 (白細胞介素 10)，和減少促炎細胞因數水準 (高遷移率組框 1 和腫瘤壞死因數!)。因此，H₂ 和氧聯合治療膿毒症具有增強效應，是一種值得推薦的臨床治療膿毒症的方法。其實就是把吸氧變成聯合呼吸氫氣氧氣混合氣體可以作為治療膿毒症的手段。

Shock. 2012 Dec;38(6):656-63. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182758646. Combination therapy with molecular hydrogen and hyperoxia in a murine model of polymicrobial sepsis. Xie K, Fu W, Xing W, Li A, Chen H, Han H, Yu Y, Wang G.*Department of Anesthesiology, General Hospital of Tianjin Medical University; †Department of Colorectal and Anal Surgery, Tianjin Union Medical Center, Tianjin People's Hospital, Tianjin; ‡Department of Dermatology, Cangzhou People's Hospital, Hebei Province, Hebei; and §Department of Neurosurgery, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin, People's Republic of China. ABSTRACT: Sepsis is the most common cause of death in intensive care units. Some studies have found that hyperoxia may be beneficial to sepsis. However, the clinical use of hyperoxia is hindered by concerns that it could exacerbate organ injury by increasing free radical formation. Recently, it has been suggested that molecular hydrogen (H₂) at low concentration can exert a therapeutic antioxidant activity and effectively protect against sepsis by reducing oxidative stress. Therefore, we hypothesized that combination therapy with H₂ and hyperoxia might afford more potent

therapeutic strategies for sepsis. In the present study, we found that inhalation of H₂ (2%) or hyperoxia (98%) alone improved the 14-day survival rate of septic mice with moderate cecal ligation and puncture (CLP) from 40% to 80% or 70%, respectively. However, combination therapy with H₂ and hyperoxia could increase the 14-day survival rate of moderate CLP mice to 100% and improve the 7-day survival rate of severe CLP mice from 0% to 70%. Moreover, moderate CLP mice showed significant organ damage characterized by the increases in lung myeloperoxidase activity, lung wet-to-dry weight ratio, protein concentration in bronchoalveolar lavage, serum biochemical parameters (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, and blood urea nitrogen), and organ histopathological scores (lung, liver, and kidney), as well as the decrease in PaO₂/FIO₂ ratio at 24 h, which was attenuated by either H₂ or hyperoxia alone. However, combination therapy with H₂ and hyperoxia had a more beneficial effect against lung, liver, and kidney damage of moderate or severe CLP mice. Furthermore, we found that the beneficial effect of this combination therapy was associated with the decreased levels of oxidative product (8-iso-prostaglandin F_{2α}), increased activities of antioxidant enzymes (superoxide dismutase and catalase) and anti-inflammatory cytokine (interleukin 10), and reduced levels of proinflammatory cytokines (high-mobility group box 1 and tumor necrosis factor α) in serum and tissues. Therefore, combination therapy with H₂ and hyperoxia provides enhanced therapeutic efficacy via both antioxidant and anti-inflammatory mechanisms and might be potentially a clinically feasible approach for sepsis.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-634703.html>

3-16 氫氣生理鹽水對膿毒症的治療作用

已有 1194 次閱讀 2012-7-8 21:32 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 氫氣 治療 office

[Effects of hydrogen-rich saline treatment on polymicrobial.pdf](#)

膿毒症 (sepsis) 是指由感染引起的全身炎症反應綜合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)，臨床上證實有細菌存在或有高度可疑感染灶。雖然膿毒症是由感染引起，但是一旦發生後，其發生發展遵循其自身的病理過程和規律，故從本質上講膿毒症是機體對感染性因素的反應。膿毒症曾經被稱為敗血症。從嚴重程度上分為 3 種類型：膿毒症、嚴重膿毒症 (severe sepsis) 和膿毒性休克 (septic shock)。膿毒症發生率高，全球每年有超過 1800 萬嚴重膿毒症病例，美國每年有 75 萬例膿毒症患者，並且這一數字還以每年 1.5%~8.0% 的速度上升。膿毒症病死率高，全球每天約 1.4 萬人死於其併發症。流行病學調查顯示，膿毒症病死率已經超過心肌梗死，成為重症監護病房內非心臟病人死亡的主要原因。膿毒症治療花

費高，醫療資源消耗大，嚴重影響人類的生活品質，已經對人類健康造成巨大威脅。

治療和預防膿毒症最有效的方法是以膿毒症的發病機制為基礎進行治療和預防，但是遺憾的是目前膿毒症的發病機制仍未完全闡明，在這種情況下，針對發病原因應做好臨床各方面的預防工作，努力降低誘發感染的危險因素對膿毒症的治療和預防有著重要作用。

最近來自南京總醫院麻醉科的一項研究線上發表在《外科研究雜誌》上，證明氫氣生理鹽水對膿毒症的治療作用。2009 年天津醫科大學謝克亮等的研究證明呼吸氫氣可以對膿毒症具有治療作用，隨後他們用不同的模型證明了同樣的治療效果，最重要的發現是首次在世界上報導了氫氣在治療疾病的同時具有促進內源性抗氧化酶活性的作用，並發現對 HMGB1 具有影響。

氫氣可以選擇性中和毒性自由基羥基自由基和亞硝酸陰離子，對許多疾病和病理狀態具有治療效果，呼吸氫氣對膿毒症的治療作用早就有報導，本研究是觀察氫氣生理鹽水對膿毒症的治療作用。SD 大鼠盲腸結紮和穿孔製備膿毒症疾病模型，24 只動物平均分成假手術、膿毒症和氫氣生理鹽水等 3 組。在模型製備後 0、6 和 18 小時 3 次給動物腹腔注射 5ml/Kg 氫氣生理鹽水或無氫氣正常生理鹽水。手術後 24 小時分別檢測 MDA（脂質過氧化指標）、SOD（抗氧化酶）、炎症介質、肺組織 NO、MPO（中性粒細胞）、幹濕重（肺水腫程度）、組織病理學指數（病理變化）、細胞凋亡分析、丙氨酸轉氨酶（肝細胞損傷）、肌酐和血尿素氮（腎臟功能）。手術後 7 天的動物生存率也進行了詳細記錄。結果發現氫氣生理鹽水可以使血清內 HMGB1 下降（這是最近幾年研究比較熱門的炎症因數，正常情況下分佈在細胞內，在細胞核內和 DNA 結合發揮調節基因表達的作用，當細胞死亡或損傷時，可以被動或主動釋放到細胞外，和一些重要炎症受體 RAGE TLR 結合，並啟動炎症反應）。另外轉氨酶、肌酐、尿素氮水平均顯著下降。肺組織白介素 6、HMGB1、NO、MDA；肺幹濕比、組織學變化指數和細胞凋亡陽性細胞等君明顯改善。SOD 明顯升高。但動物生存率無明顯改變。研究結果證明氫氣生理鹽水可以對膿毒症具有治療作用。

Effects of hydrogen-rich saline treatment on polymicrobial sepsis

Guo-min Li, MDa, 1,

a Department of Anesthesiology and Intensive Care, Jintan Hospital, Jiangsu University, Changzhou, China

Received 18 April 2012. Revised 18 June 2012. Accepted 22 June 2012. Available online 7 July 2012.

Background

Hydrogen has been reported to selectively reduce hydroxyl radicals and peroxynitrite anion in many pathologic processes. This study aimed to test the hypothesis that hydrogen-rich saline (HRS) may ameliorate organ dysfunction in a rat model of polymicrobial sepsis.

Methods

Sepsis was induced in male Sprague-Dawley rats by cecal ligation and puncture (CLP). Twenty-four rats were equally assigned to Sham group, CLP group, and CLP + HRS group (n = 8). At 0, 6, and 18 h after CLP or sham operation, rats received an intraperitoneal injection of HRS (5 mL/kg) or the same volume of normal saline. Malondialdehyde, superoxide dismutase activities, inflammatory mediators, pulmonary nitric oxide, myeloperoxidase activities, wet-to-dry weight ratio, histologic scores, apoptotic analysis, alanine aminotransferase, creatinine, and blood urea nitrogen were assessed at 24 h after operation. The 7-d survival rate was also recorded.

Results

HRS administration significantly reduced the serum high-mobility group box, alanine aminotransferase, creatinine, and blood urea nitrogen levels; the pulmonary interleukin 6, high-mobility group box, nitric oxide, and malondialdehyde levels; and the wet-to-dry weight ratio, total histologic scores, and TUNEL-positive cells, whereas it increased the superoxide dismutase activities 24 h after CLP when compared with the CLP group. However, there was no significant difference in survival rate between the CLP + HRS and CLP groups.

Conclusions

HRS has potential protective effects against sepsis by decreasing proinflammatory responses, oxidative stress, and apoptosis in a rat model of polymicrobial sepsis.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-590181.html>

3-17 氫氣治療多器官功能衰竭

已有 2916 次閱讀 2010-4-1 12:47 | 個人分類:[呼吸氫氣](#) | 系統分類:[論文交流](#) | 關鍵字: 氫氣

多器官功能衰竭(MOF)是一種病因繁多、發病機制複雜、病死率極高的臨床綜合征。MOF 是指機體在經受嚴重損害（如嚴重疾病、外傷、手術、感染、休克等）後，發生兩個或兩個以上器官功能障礙，甚至功能衰竭的綜合征。MODS 是與應激密切相關的急性全身性器官功能損害。MOF 的發病機理非常複雜，多數觀點認為，儘管病因多種多樣，導致 MOF 發生發展的機制是共同的。當機體經受打擊後，發生全身性自我破壞性炎症反應過程，稱為全身性炎症反應綜合征（Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS）。在感染或無感染的情況下均可發生 SIRS，SIRS 最終導致 MOF。治療 MOF 的主要措施 1.消除引起 MOF 的病因和誘因，治療原發疾病。2.改善和維持組織充分氧合 3.保護肝、腎功能 4.營養支持及代謝調理 5.合理應用抗生素。6.抗氧化劑、自由基清除劑的應用 7.特異性治療。

第四軍醫大學西京醫院麻醉科去年曾經發表氫氣治療膿毒症的文章，這個報導是上次文章的基礎上的進一步延伸。該研究採用酵母浸液腹腔注射誘導動物發生多器官功能衰竭，通過呼吸 2% 的氫氣，發現能有效提高動物生存率，提高器官抗氧化能力，減輕血液和器官炎症反應指標。研究說明氫氣呼吸能有效治療膿毒症之多器官功能衰竭，是一篇不可多得的優秀研究。值得學習，不過有一點遺憾的是，本研究採用的研究指標中有關於形態學的研究，但沒有提供相關照片，是比較遺憾，感覺資料中相對硬的指標不足。當然這不影響該論文的品質。

能在比較有影響力的休克雜誌上發表，也算是該研究水準的一個說明。該課題組在氫氣治療系統炎症方面的研究在國際上領先其他小組。到目前為止，關於採用呼吸氫氣治療疾病的研究仍不足 10 篇，其中這個小組已經發表 2 篇。日本今年的學術年會中，日本氫氣研究奠基人太田成男教授專門對他們的工作進行介紹，說明他們在氫氣生物學效應研究方面處於領先地位。

Shock. 2010 Mar 23. [Epub ahead of print]

HYDROGEN GAS IMPROVES SURVIVAL RATE AND ORGAN DAMAGE IN ZYMOSAN-INDUCED GENERALIZED INFLAMMATION MODEL.

Xie K, Yu Y, Zhang Z, Liu W, Pei Y, Xiong L, Hou L, Wang G.

1Department of Anesthesiology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, P. R. China. 2Department of Anesthesiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, P. R. China. 3Department of Neurosurgery, Xijing Institute of Clinical Neuroscience, Xiing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, P. R. China.

Sepsis/Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is the leading cause of death in critically ill patients. Recently, it has been suggested that hydrogen gas (H₂) exerts a therapeutic antioxidant activity by selectively reducing hydroxyl radical (.OH, the most

cytotoxic ROS). We have found that H₂ inhalation significantly improved the survival rate and organ damage of septic mice with moderate or severe cecal ligation and puncture (CLP). In the present study, we investigated the effects of 2% H₂ treatment on survival rate and organ damage in zymosan-induced generalized inflammation model. Here, we found that 2% H₂ inhalation for 60 minutes starting at 1 and 6 hours after zymosan injection, respectively, significantly improved the 14-day survival rate of zymosan-challenged mice from 10% to 70%. Furthermore, zymosan-challenged mice showed significant multiple organ damage characterized by the increase of serum biochemical parameters (AST, ALT, BUN and Cr), as well as lung, liver and kidney histopathological scores at 24 hours after zymosan injection, which was significantly attenuated by 2% H₂ treatment. In addition, we found that the beneficial effects of H₂ treatment on zymosan-induced organ damage were associated with the decreased levels of oxidative product, increased activities of antioxidant enzyme as well as reduced levels of early and late proinflammatory cytokines in serum and tissues. In conclusion, this study provides evidence that H₂ treatment protects against multiple organ damages in zymosan-induced generalized inflammation model, suggesting that the potential use of H₂ as a therapeutic agent in the therapy of conditions associated with inflammation-related MODS.

PMID: 20351628 [PubMed - as supplied by publisher]

投稿版[全文閱讀](#) 正式版 [pdf](#)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-307967.html>

3-18 氫氣對抗體外迴圈後系統炎症

已有 643 次閱讀 2012-10-3 19:05 |個人分類:[呼吸氫氣](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:office 對抗 style

[氫氣對體外迴圈的治療作用.pdf](#)

其實關於氫氣對體外迴圈後系統炎症治療作用的研究，國內早就有一些單位開展，但一直沒有見到文章發表。這個文章作者分別來自日本和澳大利亞，可以說具有重要的象徵意義，因為關於氫氣生物學效應的研究，從開始只有美國和亞洲國家，到今年有歐洲和澳洲學者參與，這樣除非洲和南美洲以外，其他各大洲都有學者進行了氫氣治療疾病的研究，這說明這一現象得到廣泛的認可和關注。這給氫氣醫學轉化到臨床奠定了很好的基礎。

這一文章發表在《人工器官》Artif Organs，澳大利亞作者來自墨爾本的莫納什大學。在心臟外科手術時經常採用體外迴圈技術，系統炎症是體外迴圈經常遇

到的問題，也是導致患者死亡的重要原因。根據氫氣的抗凋亡和抗炎症作用，作者提出呼吸氫氣可能對體外迴圈引起的系統炎症具有治療作用。在這一研究中，採用大鼠體外迴圈模型。動物被隨機分成3組，假手術組，對照組進行體外迴圈手術並維持60分鐘，呼吸氫氣組另外增加通過吸氧裝置呼吸氫氣60分鐘。分別於手術後20分鐘和60分鐘採集血清，並檢測腫瘤壞死因數、白細胞介素6和白細胞介素10等細胞因數，生物化學檢測乳酸脫氫酶、天冬氨酸轉氨酶和丙氨酸轉氨酶，採用幹濕重法檢測60分鐘後肺水腫。結果發現，和假手術組比較，體外迴圈20分鐘血清細胞因數和生物化學指標均顯著升高，體外迴圈60分鐘升高更明顯。氫氣呼吸組體外迴圈60分鐘上述指標均顯著降低，肺幹濕比也有明顯改善。結果顯示，呼吸氫氣可對抗體外迴圈引起的系統炎症，減少肺水腫。

儘管氫氣的抗炎症效果早就被多家研究證實，但對體外迴圈引起的系統炎症，本研究尚屬首次報導。沒有看到全文，更詳細的內容不太瞭解。敬請期待。

Artif Organs. 2012 Sep 30. doi: 10.1111/j.1525-1594.2012.01535.x. [Epub ahead of print]

Insufflation of Hydrogen Gas Restrains the Inflammatory Response of Cardiopulmonary Bypass in a Rat Model.

Fujii Y, Shirai M, Inamori S, Shimouchi A, Sonobe T, Tsuchimochi H, Pearson JT, Takewa Y, Tatsumi E, Taenaka Y.

Source

Departments of Cardiac Physiology Artificial Organs Research and Development Initiative Center, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka Department of Clinical Engineering, Faculty of Health Sciences, Hiroshima International University, Hiroshima, Japan Department of Physiology, and Monash Biomedical Imaging Facility, Monash University, Melbourne, Australia.

Abstract

Systemic inflammatory responses in patients receiving cardiac surgery with the use of the cardiopulmonary bypass (CPB) significantly contribute to CPB-associated morbidity and mortality. We hypothesized that insufflated hydrogen gas (H₂) would provide systemic anti-inflammatory and anti-apoptotic effects during CPB, therefore reducing proinflammatory cytokine levels. In this study, we examined the protective effect of H₂ on a rat CPB model. Rats were divided into three groups: the sham operation (SHAM) group, received sternotomy only; the CPB group, which was initiated and maintained for 60 min; and the CPB + H₂ group in which H₂ was given via an oxygenator during CPB for 60 min. We collected blood samples before, 20 min, and 60 min after the initiation of CPB. We measured the serum cytokine

levels of (tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-10) and biochemical markers (lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase). We also measured the wet-to-dry weight (W/D) ratio of the left lung 60 min after the initiation of CPB. In the CPB group, the cytokine and biochemical marker levels significantly increased 20 min after the CPB initiation and further increased 60 min after the CPB initiation as compared with the SHAM group. In the CPB + H(2) group, however, such increases were significantly suppressed at 60 min after the CPB initiation. Although the W/D ratio in the CPB group significantly increased as compared with that in the SHAM group, such an increase was also suppressed significantly in the CPB + H(2) group. We suggest that H(2) insufflation is a possible new potential therapy for counteracting CPB-induced systemic inflammation.

© 2012, Copyright the Authors. Artificial Organs © 2012, International Center for Artificial Organs and Transplantation and Wiley Periodicals, Inc.

PMID: 23020073 [PubMed - as supplied by publisher]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-618932.html>

3-19 呼吸氫氣對感染性休克的治療作用研究

已有 536 次閱讀 2013-2-2 14:37 |個人分類:呼吸氫氣|系統分類:科研筆記|關鍵字: 的 呼吸 感染性休克 office style

最近來自瀋陽中國醫科大學第一附屬醫院急救科的一項研究論文近日發表在<世界胃腸雜誌>，主要針對呼吸氫氣和液體復蘇聯合對感染性休克的治療作用研究。

文章的全文可以免費閱讀:<http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i4/492.htm>

目的：探討呼吸氫氣聯合早期液體復蘇對感染性休克引起的肺和腸損傷的治療作用。

方法：雄性 Wistar 大鼠隨機分為 4 組：對照組（A 組，n = 15），感染性休克組（B 組，n = 15），早期液體復蘇治療的感染性休克組（C 組，n = 15）以及早期液體復蘇和吸入 2% 氫治療的感染性休克組（D 組，n = 15）。

經基自由基的活性，髓過氧化物酶（MPO），超氧化物歧化酶（SOD），二胺氧化酶（DAO），並根據相應的試劑盒對肺和腸組織丙二醛（MDA）的濃度進行了檢測。HE 染色檢測的肺和小腸的病理變化。通過酶聯免疫吸附測定法檢測白細胞介素（IL）-6，IL-8，腫瘤壞死因數（TNF）- α 在肺和小腸組織的表達水準。通過

免疫組化和 Western 印跡法檢測 Fas 和 Bcl2 在肺組織中的表達水準。

結果：感染性休克引起肺組織 MDA 含量顯著增加 (10.17 ± 1.12 nmol / mg vs 2.98 ± 0.64 nmol / mg 蛋白) 和 MPO (6.79 ± 1.02 U / g vs 1.69 ± 0.14 U / g)。C 組預處理，這些影響並沒有顯著下降，但顯著降低了 D 組預處理顯著下降 (MDA： 4.45 ± 1.13 nmol / mg vs 9.56 ± 1.37 nmol / mg; MPO： 2.58 ± 0.21 U / g vs 6.02 ± 1.16 U / g)。C 組預處理感染性休克肺組織超氧化物歧化酶 (SOD) 活性 (250.32 ± 8.56 U / mg vs 365.78 ± 10.26 U / mg 蛋白) 沒有顯著增加，但 D 組預處理顯著提高 (331.15 ± 9.64 U / mg vs 262.98 ± 5.47 U / mg)。組織學證據，肺組織中觀察到組織 IL-6，IL-8，TNF- α 過度表達，出血和中性粒細胞浸潤，C 組和 D 組預處理所有這一切改變都減弱。感染性休克顯著增加腸組織中 MDA，MPO 和 DAO 水準 (6.54 ± 0.68 KU / L 和 4.32 ± 0.33 KU / L)，C 組所有這些都進一步增加，但顯著低於預處理組。

結論：合併早期液體復蘇和氫吸入可保護肺和腸的感染性休克大鼠的氧化應激和炎症反應的損傷。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-658815.html>

3-20 氫氣通過血紅素加氧酶 1 發揮抗炎作用

已有 870 次閱讀 2013-10-28 16:35 | 個人分類:生活點滴 | 系統分類:論文交流

 [Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of molecular hydrogen in .pdf](#)  [氫氣通過血紅素加氧酶 1 發揮抗炎作用.docx](#)

博主感言：2007 年後發現小劑量氫氣的生物學效應以來，國際上發表相關學術論文已經接近 500 篇，研究幾乎涉及到所有重要器官的重要疾病，如具有潛在治療效果的糖尿病、動脈硬化、脂肪肝、肝硬化、老年性癡呆、帕金森病、潰瘍性結腸炎、類風濕性關節炎、出血和缺血性腦血管疾病、抑鬱症、各種器官缺血性損傷、器官抑制、惡性腫瘤化療副作用、炎症性皮膚病、眼底病變和眼部炎症性疾病、耳聾、過敏性哮喘和皮膚過敏、一氧化碳中毒和窒息導致的中樞神經系統病變等等。更有意思的是中國植物生理學家研究發現氫氣對植物抗病和生理調節的作用也十分巨大。由於氫氣的安全性十分巨大，有效性十分確定，儘管不可能對上述人類疾病全部都具有理想的治療效果，但均值得嘗試性使用。中國已經進入老年社會，慢性疾病已經給中國醫療系統帶來巨大的負擔和挑戰。經過最近 6 年的不斷探索和系統研究，中國學者在這個領域已經遙遙領先，目前參與這一研究的學者已經超過 300 人，承擔的國家自然科學基金達到 31 項，發表的學術論文已經達到 250 多篇，通過氫氣效應研究的獲得碩士博士學位已經超過 40 位。在廣

大同行的支持下，我們已經在上海成立了中國第一個氫氣學術研究組織，並計畫成立全國性學術組織，以進一步促進該領域的快速健康發展。

經過這些年的不斷努力，我們越來越堅信，氫氣等生物學效應氣體將會在這場人類和慢性病作鬥爭的戰役中發揮無法取代的重要作用。

氫氣的生物學效應包括選擇性抗氧化、抗炎症和抗細胞凋亡。但目前對氫氣的這些作用的分子機制仍缺乏證據。採用細胞學手段研究氫氣生物學效應的本質不失為一種理想的手段。血紅素加氧酶（英語：Heme oxygenase；HO）是一種催化血紅素降解的酶。此反應生成膽綠素、鐵與一氧化碳。此反應可發生於任何細胞。經典例子莫過於瘀斑形成，當它逐漸痊癒時會經歷這樣的變色過程：紅色的血紅素變為綠色的膽綠素再變為黃色的膽紅素。在正常生理學情況下，血紅素加氧酶的活性在脾中是最高的，在其中衰老的紅細胞被隔離起來並被銷毀。現已發現三種血紅素加氧酶的亞型。血紅素加氧酶 1（HO-1）是一種誘導亞型，它對應激做出反應：如氧化應激、缺氧、重金屬、細胞因數等。血紅素加氧酶 2（HO-2）是一種在穩態時即表達的組成亞型。HO-1 與 HO-2 都在體內無所不在地被表達出來並且具有催化活性。第三種血紅素加氧酶（HO-3）不具有催化活性，但常認為它被作為氧傳感器來使用。HO-1 一般認為具有抗氧化作用，其代謝產物一氧化碳和膽綠素也具有抗氧化活性。因此經常作為抗氧化研究的分子標誌。也有相反的觀點認為，該分子可能具有促進氧化損傷的效應。

最近，來自天津醫科大學謝克亮研究組的一項研究表明，氫氣或許可上調炎症細胞血紅素加氧酶發揮抗炎症作用，該研究採用細菌脂多糖（內毒素或 LPS）誘導的 RAW 264.7 巨噬細胞炎症反應為模型。

RAW 264.7 巨噬細胞加入 LPS(1 μ g /毫升)，分別用氫氣和不含氫氣的培養進行干預。MTT 法測定細胞存活率、乳酸脫氫酶(LDH)釋放作為細胞損傷標誌、收集不同時間點細胞上清液測定炎症細胞因數(TNF- α , IL-1 β , HMGB1 和 IL-10)作為炎症反應的標誌、同時監測 HO-1 蛋白表達和活性。用 HO-1 阻斷劑鋅原卟啉處理確定 HO-1 在氫氣抗炎症效應種的作用。

研究結果發現，單獨使用氫氣處理不影響細胞生存，也不會造成細胞損傷。但氫氣處理可以劑量依賴性減少 RAW 264.7 巨噬細胞 LPS 誘導 3、6、12 和 24 小時後促炎因數 TNF- α , IL-1 β , HMGB1 的釋放。也可以劑量依賴性提高抑炎因數 IL-10 的釋放。同時可以劑量依賴性增加 HO-1 蛋白表達和活性。用鋅原卟啉處理細胞阻斷 HO-1 後可取消氫氣的上述作用。

研究結果提示，氫氣對巨噬細胞啟動具有抑制作用，該作用可能是通過上調 HO-1 實現的。該論文目前線上發表在 Int J Surg。

天津醫科大學是國際上從事氫氣對膿毒症保護效應研究最深入最全面的小組，先後獲得氫氣相關國家自然科學基金 3 項，先後在《休克》等國際重要學術

期刊發表氫氣相關學術論文 10 餘篇。在國際上率先證明氫氣對膿毒症潛在治療作用，並證明這種治療作用和氫氣誘導內源性抗氧化系統有密切關係。他們的系列研究受到國際上的廣泛關注和認可，給建立中國氫氣生物學效應的國際地位作出了突出貢獻。

Int J Surg. 2013 Oct 19. pii:S1743-9191(13)01080-7. doi: 10.1016/j.ijss.2013.10.007. [Epub ahead of print]

Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of molecular hydrogen in LPS-stimulated Raw 264.7 macrophages. Chen HG, Xie KL, Han HZ, Wang WN, Liu DQ, Wang GL, Yu YH.

Department of Anesthesiology, Tianjin Institute of Anesthesiology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China.

Molecular hydrogen (H₂) as a new medical gas has an anti-inflammatory effect. In the present study, we investigated whether heme oxygenase-1 (HO-1) contributes to the anti-inflammatory effect of H₂ in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW 264.7 macrophages.

RAW 264.7 macrophages were stimulated by LPS (1 µg/ml) with presence or absence of different concentrations of H₂. Cell viability and injury were tested by 3-(4,5)-dimethylthiazolyl-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay and lactate dehydrogenase (LDH) release, respectively. The cell culture supernatants were collected to measure inflammatory cytokines [TNF-α, IL-1β, HMGB1 (high mobility group box-1) and IL-10] at different time points. Moreover, HO-1 protein expression and activity were tested at different time points. In addition, to further identify the role of HO-1 in this process, zinc protoporphyrin (ZnPP)-IX, an HO-1 inhibitor, was used.

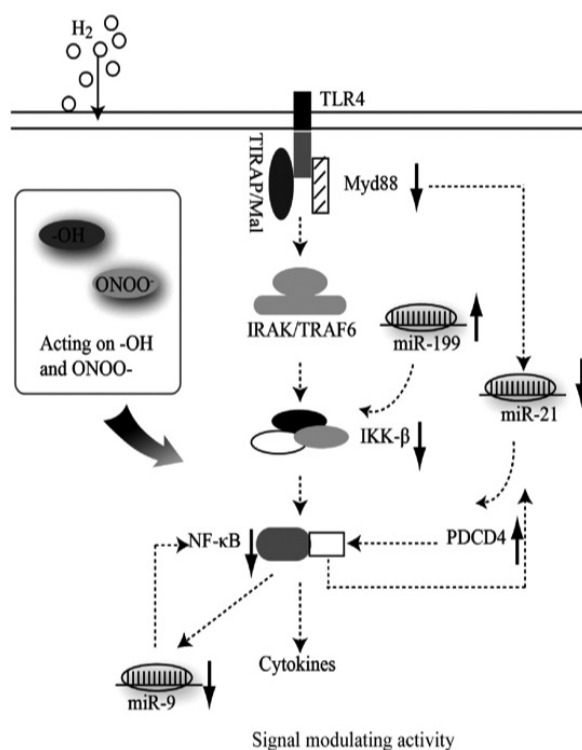
H₂ treatment had no significant influence on cell viability and injury in normally cultured RAW 264.7 macrophages. Moreover, H₂ treatment dose-dependently attenuated the increased levels of pro-inflammatory cytokines (TNF-α, IL-1β, HMGB1), but further increased the level of anti-inflammatory cytokine IL-10 at 3 h, 6 h, 12 h and 24 h after LPS stimulation. Furthermore, H₂ treatment could also dose-dependently increase the HO-1 protein expression and activity at 3 h, 6 h, 12 h and 24 h in LPS-activated macrophages. In addition, blockade of HO-1 activity with ZnPP-IX partly reversed the anti-inflammatory effect of H₂ in LPS-stimulated macrophages.

Molecular hydrogen exerts a regulating role in the release of pro- and anti-inflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophages, and this effect is at least partly mediated by HO-1 expression and activation.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-736857.html>

3-21 氫氣對 miRNA 的調節作用

已有 1308 次閱讀 2013-7-5 20:47|個人分類:研究生培養|系統分類:論文交流



[192353TTr.pdf](#)

氫氣自 2007 年發現存在抗氧化抗炎症效應以來，到現在已經有 450 篇論文，但關於分子機制的研究仍沒有獲得明顯的突破，最近 International journal of ophthalmology 線上發表來自哈爾濱醫科大學第四附屬醫院的文章，從 miRNA 的角度，探討氫氣抗炎症的可能機制，是非常值得肯定的研究思路，給人們提供了一種新的視覺來解釋氫氣的效應。

該研究模型是採用 LPS 誘導的視網膜小膠質細胞炎症反應模型，採用 PCR 監測 miR-9, miR-21 和 miR-199 三種 miRNA 表達的變化，採用 Western blot 監測 Myd88、IKKβ、NF-κB 和 PDCD4 的含量。結果發現，和對照組相比，氫氣處理組 miR-9 和 miR-21 表達明顯降低，miR-199 表達明顯增加，Myd88 和 IKKβ 明顯下降，PDCD4 明顯增加，NF-κB 無明顯改變。

結果提示，在氫氣對抗 LPS 誘導的視網膜小膠質細胞炎症反應中，miR-9、miR-199 和 miR-21 發揮重要作用。這對於解釋氫氣的抗炎症效應具有一定價值。

本研究採用的氫氣濃度 75%飽和濃度，持續作用 24 小時，和實際應用的濃度相差比較多，當然體外實驗不可能完全類比體內的情況，但這樣的濃度只能類似呼吸 75%的氫氣才可能達到，不過最近有學者會議中報導呼吸高濃度氫氣效果比低濃度更有效。本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-705683.html>

第 4 章 氫對於免疫性疾病的治療

4-1 氫氣治療自身免疫性疾病

已有 909 次閱讀 2013-7-20 20:35 |個人分類:氫氣醫學臨床|系統分類:論文交流

類風濕關節炎（Rheumatoidarthritis，RA）是一種以慢性侵蝕性關節炎為特徵的全身性自身免疫病。類風濕關節炎的病變特點為滑膜炎，以及由此造成的關節軟骨和骨質破壞，最終導致關節畸形。如果不經過正規治療，約 75% 的患者在 3 年內出現殘廢。類風濕關節炎分佈於世界各地，在不同人群中的患病率為 0.18%~1.07%，其發病具有一定的種族差異，印地安人高於白種人，白種人高於亞洲黃種人。在我國的總患病人數逾 500 萬。類風濕關節炎在各年齡中皆可發病，高峰年齡在 30~50 歲左右，一般女性發病多於男性。類風濕關節炎的發病原因尚不明確，一般認為與遺傳、環境、感染等因素密切相關。遺傳因素類風濕關節炎患者 1 級親屬中患病的風險較普通人群高 1.5 倍。

治療類風濕關節炎的目標是控制系統性炎症不僅要控制症狀，而且最好可改善患者基本健康狀況。雖然使用針對促炎細胞因數的生物免疫抑制療法獲得了臨床效果，但這類治療手段仍無法避免副作用。由於類風濕關節炎的發病機制不明確，早期診斷和完全治療仍無法實現。作為炎症相關疾病，活性氧在類風濕關節炎發病過程中具有重要作用，例如對炎症的關鍵信號核心分子 NF- κ B 上游和下游傳導通路都會產生重要影響。在各類活性氧中，羥基自由基是毒性最強的，氫氣作為一種選擇性抗氧化物質可特異性中和這類活性氧，這是目前學術界公認的氫氣抗氧化抗炎症的分子基礎。大量的臨床和基礎醫學研究證明，氫氣呼吸和氫氣水對多種重要人類疾病具有理想或潛在的治療作用，將可能對提高人類健康產生重大影響。最近，有學者證明使用氫氣聯合常規治療方法可以顯著減少類風濕關節炎患者的氧化應激損傷。特別是對早期患者，氫氣顯示出強大的治療效果。

顯然，自身免疫性疾病範圍十分廣泛，主要分為器官特異性自身免疫病和系統性自身免疫病。氫氣對類風濕關節炎有效的臨床研究給自身免疫性疾病的治療提供了一個想像空間。考慮到氫氣的極好的生物安全性，目前適合開展對這些疾病的臨床治療驗證。

器官特異性自身免疫病，組織器官的病理損害和功能障礙僅限於抗體或致敏淋巴細胞所針對的某一器官。主要有慢性淋巴性甲狀腺炎、甲狀腺功能亢進、胰島素依賴型糖尿病、重症肌無力、慢性潰瘍性結腸炎、惡性貧血伴慢性萎縮性胃炎、肺出血腎炎綜合征、尋常天皰瘡、類天皰瘡、原發性膽汁性肝硬變、多發性腦脊髓硬化症、急性特發性多神經炎等。

由於抗原抗體複合物廣泛沉積於血管壁等原因導致全身多器官損害，稱系統性自身疫病。習慣上又稱之為膠原病或結締組織病，這是由於免疫損傷導致血管壁及間質的纖維素樣壞死性炎及隨後產生多器官的膠原纖維增生所致。事實上無論從超微結構及生化代謝看，膠原纖維大多並無原發性改變，常見的自身免疫病有以下幾種：①系統性紅斑狼瘡。②類風濕性關節炎。③系統性脈管炎。④硬皮病。⑤天皰瘡。⑥皮膚炎。⑦混合結締組織病。⑧自身免疫性溶血性貧血。⑨甲狀腺自身免疫病。⑩潰瘍性結腸炎。

Curr Pharm Des 2013 Jul; Molecular Hydrogen: NewAntioxidant and Anti-inflammatory Therapy for Rheumatoid Arthritis and RelatedDiseases.

Ishibashi T

Haradoi Hospital, Department of Rheumatology andOrthopaedic Surgery, 6-40-8 Aoba, Higashi-ku, Fukuoka 813-8588, Japan.toruishi@haradoi-hospital.com.

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatorydisease in which the progressive destruction of joint causes morbidity. It isalso associated with an increased risk of atherosclerosis, which can result incardiovascular disease and mortality. The therapeutic goal is to control thesystemic inflammation to obtain not only the remission of symptoms, but alsoimprove general state of health. Although recent biologic immunosuppressivetherapies targeting pro-inflammatory cytokines have spawned a paradigm shiftregarding the prognosis of RA, these therapies possess inherent side effects.Also, early diagnosis of the disease remains confounded by uncertainty. Whilethe mechanisms responsible for the onset of RA remain unclear, reactive oxygenspecies (ROS) play a significant role in the pathogenesis of RA. ROS play acentral role both upstream and downstream of NF- κ B and TNFa pathways, which arelocated at the center of the inflammatory response. Among the ROS, the hydroxylradical is the most harmful, and molecular hydrogen (H₂) is a selectivescavenger for this species. Recently, it has been shown that H₂ is useful whenadministered along with the conventional therapy in RA as it acts to reduceoxidative stress in the patients. Especially in the early stage, H₂ showedsignificant therapeutic potential, which also seemed to assist diagnosis andtreatment decisions of RA. The possible expectations regarding the potentialbenefits of H₂ by reducing the oxidative stress, resulting from inflammatoryfactors, are raised and discussed here. They include prevention of RA andrelated atherosclerosis, as well as therapeutic validity for RA.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-709842.html>

4-2 氫氣可治療類風濕性關節炎

已有 1181 次閱讀 2012-10-5 08:14 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:風濕性 關節炎 arthritis style

類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis) 是一種以關節滑膜炎為特徵的慢性全身性自身免疫性疾病。類風濕性關節炎是一類自身免疫性疾病，滑膜炎持久反復發作，可導致關節內軟骨和骨的破壞，關節功能障礙，甚至殘廢。儘管這個疾病不是惡性腫瘤，但由於患者病情反復發作，並最終導致關節畸形，功能喪失，會給患者和家庭帶來沉重負擔。

類風濕性關節炎又稱類風濕 (RA)，是一種病因尚未明瞭的慢性全身性炎症性疾病，以慢性、對稱性、多滑膜關節炎和關節外病變為主要臨床表現，屬於自身免疫炎症性疾病。該病好發於手、腕、足等小關節，反復發作，呈對稱分佈。早期有關節紅腫熱痛和功能障礙，晚期關節可出現不同程度的僵硬畸形，並伴有骨和骨骼肌的萎縮，極易致殘。

從病理改變的角度來看，類風濕性關節炎是一種主要累及關節滑膜，以後可波及到關節軟骨、骨組織、關節韌帶和肌腱，其次為漿膜、心、肺及眼等結締組織的廣泛性炎症性疾病。除關節病變外，類風濕性關節炎的全身性表現還有發熱、疲乏無力、心包炎、皮下結節、胸膜炎、動脈炎、周圍神經病變等。

類風濕性關節炎病因尚未完全明確，是與環境、細胞、病毒、遺傳、性激素及神經精神狀態等因素密切相關的疾病。其發病機理也未完全明確，但是屬於自身免疫性疾病已被普遍承認。類風濕性關節為病變的組織變化雖可因部位而略有變異，但基本變化相同。有三個特點：彌漫或局限性組織中的淋巴或漿細胞浸潤、血管炎和類風濕性肉芽腫形成。

類風濕性關節炎目前屬於無法治癒的疾病，治療目的僅在於：①控制炎症，緩解症狀；②保持關節功能和防止畸形；③修復受損關節以減輕疼痛和恢復功能。藥物治療包括三類，一類是“改善病情抗風濕性藥物”，這類藥物包括咪唑硫嘌呤、環孢黴素、D-penicillamine、gold salts、hydroxychloroquine、leflunomide、methotrexate (MTX)、minocycline 和 sulfasalazine。第二類是抗炎症生物製劑，例如腫瘤壞死因數、白細胞介素 1 和 6 的阻斷劑等。第三類就是抗炎藥物和鎮痛藥物。

氫氣的抗炎症作用至少可以有理由嘗試氫氣是否對類風濕具有治療價值。最近來自日本的一項研究表明，氫氣對類風濕，特別是早期類風濕具有顯著的治療作用。該研究是一項非雙盲小規模的臨床研究，結論的可信度有限。

研究選擇 20 名類風濕關節炎患者，治療手段是讓患者每天飲用高濃度氫氣水 530 ml。高濃度氫氣水是因為該研究採用 4-5 ppm (品質比) 氫氣濃度，而一般情況下，氫氣的最大溶解度不超過 2 ppm，本研究中作者採用一種特殊的氫氣溶液製

備方法。整個治療週期為 12 周。治療先採用每天飲用氫氣水連續 4 周，然後停止 4 周，再每天飲用氫氣水連續 4 周。用血液和尿液中 8 羥基鳥嘌呤作為氧化損傷的指標，用 C 反應蛋白作為炎症反應的指標。結果發現，經過治療 4 周後，尿液氧化指標和炎症反應指標都顯著下降，在間隔 4 周後，上述指標繼續下降（原因？）。在第 2 個 4 周治療後，尿液氧化指標進一步下降，尿液氧化指標儘管沒有顯著下降，但低於正常水準。最令人稱奇的是，5 名早期（發病低於 12 月）患者全部都明顯緩解，其中 4 名患者在整個治療結束後症狀完全消失。

該研究說明，作為一種抗氧化物質，氫氣具有治療人類類風濕關節炎的作用，這是非常讓人激動的研究結果。當然這一研究仍需要更大規模的臨床研究進一步證實。可以繼續聯想，類風濕關節炎是一種自身免疫性疾病，那麼其他自身免疫性疾病的類型有許多，例如血管炎、多發性硬化、系統性紅斑狼瘡、銀屑病等，這些疾病目前都沒有用氫氣治療的嘗試，無論是動物實驗，還是臨床研究。不過有人聲稱氫水對某些銀屑病患者有效果，法國盧德的氫氣水主要對一些因多發性硬化而癱瘓的患者有特殊效果，希望這些不僅僅是一種巧合。本研究採用增加氫氣溶解的方法使用氫氣，其實能提高人體利用氫氣的手段有很多，只要有治療效果，給藥量、給方法和途徑並非制約因素。

本文章發表在 Medical Gas Research 上，全文可以免費閱讀。

Consumption of water containing a high concentration of molecular hydrogen reduces oxidative stress and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: an open-label pilot study

Ishibashi T, Sato B, Rikitake M, Seo T, Kurokawa R, Hara Y, Naritomi Y, Hara H, Nagao T Medical Gas Research 2012,2:27 (2 October 2012) [Abstract] [Provisional PDF] 本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-619337.html>

4-3 氫氣對神經系統炎症損傷的治療機制 精選

已有 1827 次閱讀 2012-8-6 14:43 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:論文交流|關鍵字:神經系統 氫氣 office

journal.pone.2012 sweden.pdf

最近，瑞典卡洛琳學院（Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden）神經科學系，在《公共科學圖書館綜合》Plos One 發表氫氣醫學論文。這是自日本、美國和中國眾多研究機構先後在這一領域發表論文後，來自歐洲的國際頂級醫學研究機構首次發表學術論文。當然不能因為卡羅林斯卡學院參與就一定是諾貝爾級別的研究，但受到該研究機構關注是非常能說明問題的，那就是氫氣生物學效應獲得國際學術領域的廣泛認可和關注。

氫氣生物學效應最早是在神經系統損傷模型中被證明的，2007 年日本學者證明呼吸氫氣可以治療腦缺血，對體外神經系統的缺氧和氧化損傷具有保護作用，根據氫氣可中和溶液中毒性自由基的證據，研究者們提出氫氣具有選擇性抗氧化作用，許多後續研究都依據這一觀點，證明瞭氫氣對各類神經系統損傷具有保護，對心血管、消化系統等器官損傷和疾病具有廣泛的效應，並對一些人類疾病如糖尿病、腫瘤放射治療、系統性紅斑狼瘡皮膚損傷、類風濕性關節炎等具有治療作用，顯示出氫氣在臨床上應用的巨大潛力。在氫氣治療疾病的機制方面，最近幾年的研究過程中，除氫氣的選擇性抗氧化作用外，人們對氫氣的抗炎症和抗細胞凋亡等效應均進行了大量觀察和探討。

論文題目：Molecular Hydrogen Reduces LPS-Induced Neuroinflammation and Promotes Recovery from Sickness Behaviour in Mice

論文作者：Stefan Spulber¹, Karin Edoff¹, Lie Hong¹, Shinkatsu Morisawa², Sanetaka Shirahata³, Sandra Ceccatelli¹. Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

分子氫氣抗氧化效應立足於氫氣具有清除自由基的特性和許多氧化損傷類疾病的治療效果。但氫氣生物學效應的根本分子機制並不清楚。氫氣生物學效應的最流行機制是氫氣具有中和羥基和亞硝酸陰離子的作用，從而可以減少這兩類自由基引起的脂質和核酸氧化損傷，最近的研究從基因表達和蛋白磷酸化角度進一步證明瞭其抗氧化作用。（有效但機制不清楚的描述）

分子氫可通過呼吸氫氣混合氣，可通過飲用、注射和局部使用氫氣溶液等途徑給予，也可通過誘導大腸內細菌產生氫氣發揮治療疾病的作用（給氫方法）。急性呼吸或溶液給氫氣對許多氧化損傷相關疾病損傷，如器官（心臟、肝臟、中樞神經腦和脊髓）缺血再灌注損傷。對氧化損傷的治療效果與器官缺血再灌注後 24 小時的氧化損傷指標和細胞因數產量的改變情況相符合。另外，飲用氫氣水對 MPTP 誘導的腦幹多巴胺神經元死亡（經典帕金森病動物模型）有保護作用，提示氫氣對帕金森病具有治療效果。

許多神經系統損傷或疾病和神經組織炎症關係密切。神經炎症特徵包括小膠質細胞和星形膠質細胞形態改變，自由基、細胞因數和神經營養因數等的產生增加。啟動的小膠質細胞可以釋放自由基或活性氧，活性氧對殺滅細菌等病原有作用，但也可以導致炎症損傷（所以說自由基也屬於炎症因數）。活性氧也可以作為第二信使啟動促炎症因數的表達。腦內促炎症因數和抗炎症因數一過性或持續性失衡，可導致從活動減少到抑鬱樣表現和認知障礙等一系列行為性改變。神經營養因數如腦源性神經營養因數（BDNF）是維持和恢復神經功能的關鍵因數。而神經營養因數和受體的表達可被腦內促炎症因數和抗炎症因數平衡狀態調節。相關證據還包括，使用抗氧化劑和非甾體抗炎症藥物減少炎症反應可控制行為學改變和神經退行性改變。持續性控制神經炎症對減少損傷和促進功能恢復十分關鍵，而控制失敗的神經炎症可以導致神經退行性改變。因此對炎症程度和時間兩方面的

控制對獲得有效的神經損傷保護非常關鍵。

常用的神經炎症模型是通過系統注射脂多糖(LPS)。LPS 是來自革蘭氏陰性細菌細胞壁的保守成分，是可以被哺乳動物免疫系統識別的抗原相關模式分子，LPS 通過 CD14 和 TLR4 受體結合，在 NF- κ B 介導下上調促炎症因數表達。腦內或外周給 LPS 可啟動小膠質細胞啟動，細胞因數表達增加。系統給 LPS 可劑量依賴性誘導一過性發燒、厭食，探究、社會和性活動減少。上述這些改變被統稱為疾病行為“sickness behaviour”。

促炎症因數如 IL-1、TNF- α 可促進疾病行為，而抗炎症因數如 IL-10 則可對抗疾病行為，減少促炎症因數的表達。促炎症因數對視交叉上核的生物節律相關基因表達有抑制作用，這會干擾自發的清醒和睡眠生理節律。小膠質細胞屬於腦實質內的固有免疫系統，當損傷發生後可迅速發生形態學改變，也是腦內細胞因數的主要來源。神經炎症的程度主要決定於小膠質細胞的啟動數量。更重要的是，小膠質細胞的基礎啟動狀態對疾病行為程度和持續時間，以及腦內細胞因數產生的水準都十分關鍵。最近的證據表明，小膠質細胞的氧化還原狀態對神經炎症反應程度的調節發揮核心作用。膠質細胞

這一研究就是觀察自由飲用氫氣豐富的電解還原水對系統注射 LPS 誘導的神經炎症反應。研究發現，氫氣分子可限制動物疾病行為的發展、促進動物疾病行為的發展恢復。另外，氫氣可促進炎症的誘導、炎症消除和防禦反應。為進一步研究氫氣的分子機制，研究採用小膠質細胞系(BV-2)，結果發現，和在體研究結果一致氫氣可促進小膠質細胞對 LPS 的反應。

研究結果

氫氣對 LPS 誘導的行為異常的保護作用。自由飲用氫氣水對正常動物行為無明顯影響，為研究對 LPS 誘導的行為學是否有影響，主要從兩個方面觀察，一是 LPS 注射後 2 小時內的活動（急性），二是 LPS 注射後 72 小時內的生物節律性行為的影響。結果發現，LPS 注射後 24 小時後動物體重下降 6-8%，隨後逐漸恢復正常，氫氣水對非 LPS 注射組動物體重沒有影響，但氫氣水對 LPS 注射後動物體重恢復更快。LPS 注射後 2 小時內的活動可降低到 25%，氫氣水可使活動增加到降低 45%（少降低 20%，或者相對增加 80%）。持續 2 天的長期觀察結果表明，氫氣水雖然不能使長期活動恢復到完全正常，但恢復程度非常顯著。氫氣治療組行為活動的晝夜節律在 24 小時後恢復正常，而對照組則 48 小時後才恢復正常。行為活動的研究結果表明，氫氣對 LPS 引起的動物行為異常具有保護作用。

氫氣水對動物大腦海馬炎症因數和抗炎症因數的影響。炎症因數主要觀察 LI-1 β 、LI-6 和 TNF- α ，抗炎症因數觀察 LI-10。為對應行為學改變，分別觀察早期 2 和 4 小時，和晚期 24 和 48 小時的時間點。結果發現，單純氫氣治療（非 LPS 誘導）就可以促進 LI-10，抑制 TNF- α 和 HO-1 的基因表達（和過去的其他研究有出入）（這個結果十分重要，屬於氫氣自身的直接效應）。

LPS 誘導可以使對照組 4、24 和 48 小時 TNF- α 表達上調，值得注意的是，氫氣 LPS 治療組 2、4、24 和 48 小時表達上調，其中 2、4 小時表達更明顯，也就是說氫氣治療可以使 LPS 誘導的海馬 TNF- α 基因表達上調更早(提前 2 小時)發生。

LPS 誘導可以使對照組 2、4 和 24 小時 LI-1 β 表達上調。氫氣治療 LPS 組 2 小時 LI-1 β 表達上調，24 小時表達下調。這種變化表示，氫氣治療可以使 LI-1 β 表達變化提前發生。

LPS 誘導可以使對照組和氫氣治療組 2、4 和 24 小時 LI-6 表達上調。其中 2 小時氫氣治療組 LI-6 表達多於對照組，但 4 和 24 小時 LI-6 表達上調低於對照組。這種改變說明，氫氣可以促進 LI-6 表達反應，但恢復更快。

LPS 誘導可以使對照組和氫氣治療組 2、4 和 24 小時 LI-10 表達上調。其中 2 小時氫氣治療組 LI-10 表達多於對照組，更重要的是，48 小時氫氣治療組 LI-10 表達上調。說明，氫氣可以使抗炎症因數反應更明顯，而且持續時間更長。

考慮到 LPS 誘導的炎症反應和氧化還原平衡關係密切，研究又針對一些抗氧化酶、重要轉錄因數和神經營養因數的改變進行了觀察。結果發現，iNOS、Cat、Nrf2、BDNF 和 HO-1 等均出現相應改變，說明氫氣治療可使組織抗氧化能力提前恢復。

細胞學研究除細胞存活數量和靜息和啟動分類計數外，其他基因表達均重複在體研究的指標。時間點選擇為正常氫氣處理 1、2 小時，LPS 處理後 1、2、12 和 24 小時。研究結果發現，上述分子的變化模式和在體結果類似，說明氫氣確實是可以通過小膠質細胞發揮上述影響。本研究採用動物試驗是預先給氫氣水 7 天，作者認為這種處理可以影響動物部分基因如 LI-10 的表達，是氫氣發揮作用的一種原因。的細胞培養方法是用氫氣水配置培養基，這種方法會使氫氣的濃度大幅度下降（檢測的資料發現氫氣濃度可以從 510ppb 降低到 78ppb），當然這樣的濃度也不低於在體的氫氣濃度，作者認為氫氣在液體中降低到正常溶液氫氣濃度（2-6ppb，第一次聽說正常水中含有氫氣），需要 8.5 小時，也就是說可以不需要採用日本學者早期採用的密閉培養系統。當然只要能觀察到效應，只要能給出道理或理由，怎麼的研究模式都可以採用。

總之，這一研究提供了慢性給氫氣水可以減輕系統 LPS 誘導的神經炎症導致的急性行為學改變，促進神經炎症的恢復。這一研究顯示，氫氣可以調節大腦固有免疫系統（當然對全身免疫也應該存在類似調節效應），通過影響炎症因數的表達調節發揮對神經炎症性疾病的治療作用。這一研究給氫氣的生物學研究，特別是氫氣對神經系統疾病的治療提供了一種新的解釋。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-599561.html>

4-4 氫氣治療再生障礙性貧血

已有 911 次閱讀 2013-9-9 09:56 | 個人分類: 研究生培養 | 系統分類: 論文交流

氫氣治療再障貧血.pdf

再生障礙性貧血 (aplastic anemia, AA) 簡稱再障，是一組骨髓造血組減少，造血功能衰竭，導致周圍血全血細胞減少的綜合病徵。臨床上常表現為較嚴重的貧血、出血和感染，甚至死亡。原發性再障中男性多於女性，青年多於老年。根據疾病變化速度和病情輕重，結合血象和骨髓象可將再障分為急性型和慢性型。若有致病原因如藥物、化學品、輻射、感染為繼發性。臨床上骨髓穿刺及骨髓活檢等檢查用於確診再障。再障罕有自愈者，一旦確診，應積極治療。傳統學說認為，在一定遺傳背景下，再障作為一組異質性“綜合征”可能通過三種機制發病：原、繼發性造血幹/祖細胞（“種子”）缺陷、造血微環境（“土壤”）及免疫（“蟲子”）異常。目前認為 T 淋巴細胞功能亢進在原發性獲得性再障發病機制中占重要地位，再障是 T 淋巴細胞介導的以造血系統為靶器官的自身免疫性疾病。

臨床表現。國際上，再障分為重、輕型，我國相應的分型是急性和慢性再障，主要臨床表現為貧血、出血及感染。一般沒有淋巴結及肝脾腫大。再障患者輸注紅細胞和血小板對於維持血細胞計數是必需的。輸血以能改善患者貧血症狀，緩解缺氧狀態為宜，無需將血紅蛋白水準糾正至正常值。儘量輸注輸紅細胞，全血無紅細胞時可以考慮，具體量隨病情而定。即使再障患者白細胞或/及血小板數減少，其貧血都應該輸濃縮紅細胞，而不是輸全血。擬行異基因造血幹細胞移植者應輸注經輻照後的紅細胞和血小板。應儘量減少輸血，延長輸血間期，避免發生輸血性血色病。預防出血除輸注血小板外，使用保持口腔衛生、口服止血藥物、雄激素控制月經等措施，也有所幫助。感染、出血、使用抗生素或抗胸腺細胞免疫球蛋白/抗淋巴細胞免疫球蛋白 (ATG/ALG) 等治療。ATG 治療期間及治療後是否一定要輸注輻照血製品尚缺乏循證醫學證據。

對於粒缺患者危及生命者可以輸注白細胞，粒細胞輸注輔助抗生素治療可取得較好的療效。造血生長因數僅使用 G-CSF、EPO 等造血生長因數對再障患者行促造血治療，臨床無顯著效果，因此而延誤免疫抑制治療或骨髓移植等有效治療手段很不值得。皮下注射 G-CSF 5μg/kg/d，可能刺激骨髓中殘留的粒細胞或者粒細胞的功能，但不推薦將 GM-CSF 應用於再障患者重症感染的治療，因為其可能導致嚴重出血及其他嚴重毒性反應。G-CSF 對造血幹/祖細胞有動員作用，而造血細胞進入細胞週期後對免疫因素損傷敏感性增加，有鑑於此，長期大量使用 G-CSF 應在使用了足夠的免疫抑制治療的前提下。初步資料顯示 IST 聯合 G-CSF 或/和 EPO 治療重型再障能夠減少感染幾率，最終提高生存率，值得進行多中心前瞻性對照研究。但是長期使用造血生長因數的安全性尚未建立。IL-11 或 TPO 在再障患者中促進巨核細胞和血小板生長的作用仍有待證實。

氫氣作為一種選擇性抗氧化物質，證明對許多氧化應激損傷具有顯著的治療效果。氫氣是否也可以治療該疾病？來自海軍總醫院的作者錢立仁等曾發表觀點論文文章提出，如果從感染、炎症反應、毒性發病機制等角度考慮，可能氫氣對再障有一定治療作用。最近來自第二軍醫大學的一項研究用動物模型證實了這一說法，雖然目前無法斷定氫氣對人類再障，但至少使人們朝著這一目標前進了一步。

Therapeutic Effects of Hydrogen-Rich Solution on Aplastic Anemia in Vivo. *Cell Physiol Biochem*. 2013 Aug 30;32(3):549-560.

Zhao S, Mei K, Qian L, Yang Y, Liu W, Huang Y, Zhang C, Sun X, Liu C, Li B, Gao F, Cai J, Ni J.

Department of Radiation Medicine, Second Military Medical University, Shanghai, PR China.

Background: Aplastic anemia (AA) is a bone marrow failure syndrome characterized by an immune-mediated destruction of hematopoietic stem cells. Though clinical symptoms could be ameliorated by bone marrow transplantation and/or immunosuppressive therapy, frequent recurrence and especially evolution of clonal hematologic diseases remains problematic clinically. Cytokines such as interferon- γ (INF- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) secreted by autologous T cells are closely related with the development of AA. Hydrogen-rich solution was reported to inhibit the levels of cytokines including INF- γ , TNF- α and IL-6 in vivo in recent studies. This study was to investigate the potential therapeutic effects of hydrogen-rich solution on AA in vivo. Methods: AA model was determined in vivo by mice and body weights of the mice were used as the basic physiological index. Peripheral blood cells were calculated to evaluate the hematologic recovery degree. Bone marrow nucleated cells (BMNCs), tissue histology, as well as CFU-S and CFU-GM forming units were used to evaluate the recovery of bone marrow microenvironment. The ratio of CD4⁺ and CD8⁺ cells were examined along with cytokine levels in serum to determine the efficacy of H₂-rich solution on the affected immunological functions. Results: Body weight and number of peripheral blood cells were significantly improved for mice in the H₂-rich solution treated groups as compared with those with AA. The number of BMNCs and CFUs increased markedly and the bone marrow microenvironment was also improved significantly. The experimental group restrained the cell apoptosis, relieved hyperemia and accelerated tissue repair. The number of CD4⁺ and CD8⁺ cells as well as the ratio of CD4/CD8 increased to normal gradually, while the levels of TNF- α , IFN- γ , and IL-6 in serum decreased after H₂-rich solution treatment. Conclusion: Our study firstly showed that hydrogen-rich solution accelerated the recovery of either hematological or immunological recovery on aplastic anemia mice. This finding suggests hydrogen-rich solution as a potential clinical therapeutic agent for AA. © 2013 S. Karger AG, Basel.

<http://www.karger.com/Article/FullText/354459>

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-723418.html>

第 5 章 氫分子治療腫瘤及癌症

5-1 腫瘤也是神經病？精選



已有 2366 次閱讀 2013-7-15 07:08 |個人分類:[研究生培養](#)|系統分類:[海外觀察](#)

最近《科學》雜誌上一篇研究論文，提出支配前列腺癌的神經纖維和腫瘤血管的增殖、腫瘤的惡性程度有關，而且交感神經和副交感神經的作用存在不同特徵。這個文章為什麼可以在《科學》上發表？可能最重要的是提出一個非常超前和非常大膽的假說，至少過去從來沒有聽說過這種神經支配決定腫瘤的惡性程度說法。

按照腫瘤的傳統定義，腫瘤（Tumor）是機體在各種致癌因素作用下，局部組織的某一個細胞在基因水準上失去對其生長的正常調控，導致其克隆性異常增生而形成的異常病變。學界一般將腫瘤分為良性和惡性兩大類。很少有人注意到神經支配和腫瘤的關係，不過神經在機體內幾乎無處不在，發揮著多種重要功能。從哲學角度看，神經對腫瘤產生影響應該是比較大，而且大量研究表明，影響腫瘤生長的確實大多都是非常“正常的分子”產生的正常細胞調節作用，只不過存在程度和模式上的區別。從這個角度看，一些所謂正常的細胞調節因素都有可能參與到腫瘤生長調節中來。

文章的作者提出的想法巧妙之處是認為和惡性程度有關，這需要膽量和魄力（也許只是運氣），當然也需要嚴格的實驗證據，相對來講，提出想法才應該是問題的關鍵。不過也有可能是發現一些線索，例如確實發現神經支配和腫瘤惡性程度的關係，想法只是結果的延續（按照庫恩的說法，根本不存在沒有理論的觀察）。

根據這個研究，我認為可以考慮兩個假說，一是內分泌因素（和神經對應，例如交感神經和腎上腺素作用類似）是否和腫瘤的惡性程度有關；另一個是其他腫瘤和神經支配是否存在類似關係。如果是這樣，那麼腫瘤也就真的可以定義為一種神經病。其實這個思路也可以從另外一些研究中推測，最近有兩個熱點領域，一個是關於腫瘤發生的炎症學說，很收推崇，另一個是植物神經系統的免疫炎症效應，也很熱門。那麼只要把這兩個熱點聯繫起來，就可以產生交叉熱點領域。

影響腫瘤新血管生長的最重要因素是缺氧微環境。但根據最近一項對小鼠的新的研究，腫瘤新血管生長還存在其他調節方式。研究人員說，當神經纖維在前列腺腫瘤附近或腫瘤內生長時，前列腺癌惡性程度更大更容易發生轉移。Claire Magnon 和同事研究了前列腺癌小鼠模型後發現，在腫瘤及其周圍組織的神經纖維密度對前列腺癌的生長及擴散有很大貢獻。手術或化學破壞前列腺內交感神經可抑制腫瘤早期生長，用藥理學方法抑制副交感神經可抑制腫瘤轉移。結果提示，

交感神經負責腫瘤局部增殖，副交感神經負責腫瘤轉移。兩類神經纖維相互配合，多麼具有浪漫主義的生命現象。

研究對來自 43 位元前列腺癌患者的腫瘤樣本進行分析（這才是研究的早期，不過寫論文的策略，可以估計，是這些傢伙們在分析患者腫瘤惡性程度和神經支配關係，結果發現在腫瘤及周圍神經纖維密度與腫瘤惡性程度有關（這個分析思路本身具有最大的創新性），結果發現存在密切關係，然後做動物實驗，假裝是先動物後臨床，博評）。Magnon 及等提出，調節神經的藥物可作為前列腺癌療法一種可能，值得深入研究。John Isaacs 同志撰寫的《觀點欄目》文章對這一發現進行了更詳細地討論（DOI: [10.1126/science.1236361](https://doi.org/10.1126/science.1236361)）。有興趣的同學可以閱讀，有空閒的同學請把該觀點翻譯一下，以方便我在這裡補充。感謝。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-708209.html>

5-2 氫氣能治療腫瘤的新證據

已有 3743 次閱讀 2009-12-17 20:51 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣

腫瘤細胞比正常細胞產生更多活性氧，許多癌細胞存在氧化應激。許多證據顯示，活性氧與細胞增殖、DNA 合成、細胞生存和遷移、血管新生等關係密切。細胞內活性氧通過細胞內信號傳導誘導細胞發生癌變，因此，抗氧化物質能通過清除活性氧抑制腫瘤增殖。

氫氣是一種新型的抗氧化物質，人們發現，氫氣能對抗許多氧化應激。例如，呼吸氫氣能治療動物腦缺血再灌注損傷、心肌梗死和肝缺血再灌注損傷。飲用含氫氣水能降低超氧陰離子、過氧化氫、羥自由基，保護核酸、蛋白和脂質免受氧化損傷，對抗環黴素誘導的細胞死亡、四氧嘧啶誘導的 β 細胞損傷、腫瘤細胞轉移和腫瘤血管新生都具有良好的治療效果。飲用含氫氣水能降低尿中 8-OHdG 和肝臟脂質過氧化水準，對二型糖尿病和慢性腎臟疾病患者均有明顯的治療效果。

因為良好的表面活性，納米白金具有非常強大催化活性和強大的抗氧化作用。如果納米白金與氫氣結合，能否表現出更強大的抗氧化作用，從而具有抗腫瘤作用。本研究通過正常和腫瘤細胞，分別採用含氫水、納米白金和聯合兩者共同作用，結果發現，納米白金和聯合氫水對人類舌癌具有理想的治療效果。

實際上早在 1975 年，有人在《科學》發表氫氣治療惡性黑色素瘤的文章，不過是採用呼吸 8 個大氣壓的氫氣，由於呼吸高壓氫氣存在一定危險，難以被廣泛採用，

這也許沒有受到廣泛關注的原因。

全文閱讀

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-279440.html>

5-3 氫氣對介入導致的新生內膜增生具有抑制作用

已有 543 次閱讀 2013-1-23 17:12 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:科研筆記|關鍵字:namespace 介入 office

Int J Mol Med Vol31 No3 Pg597[1].pdf

來自河北醫科大學陳雅麗等的文章最近發表在 INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE，文章題目為 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

富氫生理鹽水防療頸動脈球囊損傷導致血管內膜增生。本研究目的是為了進一步分析這種現象的分子機制。富含氫氣的生理鹽水溶液 (HRSS) 大鼠每天注射，採用球囊損傷誘導的新內膜增生和新生內膜/介質比評估研究氫的效果。HRSS 顯著減少新內膜面積和新內膜/介質比，該效應存在劑量依賴性。體外用胎牛血清 (FBS) 誘導血管平滑肌細胞 (VSMC) 增殖，觀察氫的效應。富氫培養基 (HRM) 抑制大鼠血管平滑肌細胞增殖和遷移。FBS 誘導的活性氧 (ROS) 增加和啟動細胞內 Ras、MEK1/2、ERK1/2、增殖細胞核抗原 (PCNA)，Akt 等，均受到 HRM 的抑制。HRM 從 G0/G1 期阻斷 FBS 的誘導細胞週期轉化為 S 期，增加血管平滑肌細胞的凋亡率。這些結果表明，富氫的生理鹽水是能夠衰減 FBS 誘導的血管平滑肌細胞增殖和新內膜增生的抑制活性氧的產生和滅活 Ras-ERK1/2-MEK1/2。

評語：這一研究非常有意思，過去大量研究證明氫對各類損傷引起的細胞凋亡具有阻斷作用，但這一研究主要是抑制細胞增殖，促進細胞凋亡，如何理解這一“矛盾”的效應，非常值得深入思考。當然我們可以說這是兩類不同性質的細胞凋亡，或者說細胞凋亡在損傷情況下是不利因素，但增生性疾病變成有利因素，因為凋亡可以對抗增生。但是，無論怎樣，由於細胞凋亡存在類似細胞途徑，為什麼同一種物質對同一生物學效應產生完全相反的作用。難道氫只對機體表示友好？這顯然不那麼簡單。過去我們一直認為氫氣抗氧化無法轉化成抗腫瘤效應，既然可以對抗組織增殖，而腫瘤顯然也是一種增殖性疾病，也許氫氣對腫瘤也存在類似促進凋亡的效應，1975 年曾經有學者證明呼吸氫具有治療皮膚鱗狀細胞癌的作用，也許就是通過促進腫瘤細胞凋亡。本研究不足，儘管開展大量細胞學和分子水準的檢測，但本研究仍沒有擺脫描述性研究的局限，沒有回答那些分子肯定在這一生物

學效應中發揮作用。沒有採用相反的處理手段，這是比較遺憾的問題。

Int J Mol Med Early Online ijmm.2013.1256.pdf

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

Yali Chen¹, Jinyao Jiang², Huibing Miao³, Xingjuan Chen⁴, Xuejun Sun⁵ and Yongjun Li²

¹Department of Cardiology, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050051;

²Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000;

Departments of ³Biochemistry and Molecular Biology, and ⁴Pharmacology, Institute of Basic Medicine,

Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011; ⁵Department of Diving Medicine, Faculty of

Naval Medicine, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, P.R. China

Abstract. Hydrogen-rich saline has been reported to prevent neointimal hyperplasia induced by carotid balloon injury. The purpose of the present study was to further investigate the molecular mechanisms underlying this phenomenon. Daily injection of a hydrogen-rich saline solution (HRSS) in rats was employed to study the effect of hydrogen on balloon injury-induced neointimal hyperplasia and the neointima/ media ratio was assessed. HRSS significantly decreased the neointima area and neointima/media ratio in a dose-dependent manner. In vitro effects of hydrogen on fetal bovine serum (FBS)-induced vascular smooth muscle cell (VSMC) proliferation were also investigated. Hydrogen-rich medium (HRM) inhibited rat VSMC proliferation and migration induced by 10% FBS. FBS-induced reactive oxygen species (ROS) production and activation of intracellular Ras, MEK1/2, ERK1/2, proliferative cell nuclear antigen (PCNA), Akt were significantly inhibited by HRM. In addition, HRM blocked FBS-induced progression from the G0/G1 to the S-phase and increased the apoptosis rate of VSMCs. These results showed that hydrogen-rich saline was able to attenuate FBS-induced VSMC proliferation and neointimal hyperplasia by inhibiting ROS production and inactivating the Ras-ERK1/2-MEK1/2

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-655824.html>

5-4 氫氣可減輕腫瘤壞死因數誘導的成骨細胞損傷

已有 629 次閱讀 2012-12-7 08:54 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:科研筆記|
關鍵字:office 氫氣

曾經有研究證明，氫可以緩解失重和卵巢切除情況下動物骨質丟失，主要原因是通過對抗氧化損傷，但關於該效應的分子細節瞭解不多。本研究在上述研究的基礎上，採用細胞學研究方法，著重觀察了氫對腫瘤壞死因數誘導的成骨細胞損傷的保護作用，以及相關分子改變。

來自解放軍總醫院的一項研究，近日發表在 Mol Cell Biochem。這是一篇比較典型的描述性細胞學研究。研究的內容相對比較全面，不足的是沒有進行縱向和阻斷性研究。無法明確這些現象是否屬於伴隨現象，還是氫作用的主要通路。

腫瘤壞死因數- α (TNF α) 在炎症性疾病中起著關鍵的作用。如類風濕關節炎和絕經後骨質疏鬆症。最近有證據表明，氫氣作為一種新的抗氧化劑，可在許多疾病治療中發揮抗炎效果。在這項研究中，作者觀察了氫分子 (H₂) 對 TNF α -誘導的成骨細胞損傷治療效果。成骨細胞取自新生鼠顱骨。結果發現，腫瘤壞死因數抑制細胞活力，誘導細胞凋亡，抑制 Runx2 的 mRNA 的表達，抑制鹼性磷酸酶活性，用 H₂ 共同孵育可逆轉上述改變。腫瘤壞死因數可使細胞內活性氧 (ROS) 的產生增加、丙二醛含量升高、NADPH 氧化酶的活性增加，通過增加線粒體 ROS 的形成、線粒體膜電位降低和抑制 ATP 合成，並抑制抗氧化酶活性，包括超氧化物歧化酶和過氧化氫酶，用 H₂ 共孵育可逆轉上述效應。同時 H₂ 治療可抑制 TNF α 誘導的啟動的 NF κ B 的途徑，抑制 TNF α -誘導型一氧化氮 (NO) 的形成，抑制 iNOS 活性，抑制 TNF α -誘導的 IL-6 和 ICAM-1 mRNA 的表達。上述結果提示，H₂ 可通過減輕 TNF α -誘導的細胞損傷的成骨細胞氧化應激，保護線粒體功能，抑制炎症，提高 NO 生物利用度。

Mol Cell Biochem. 2012 Dec 1. [Epub ahead of print]

Treatment with hydrogen molecule alleviates TNF α -induced cell injury in osteoblast.

Cai WW, Zhang MH, Yu YS, Cai JH.

The Centre of Drug Safeguard, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing, People's Republic of China.

Tumor necrosis factor-alpha (TNF α) plays a crucial role in inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis. Recently, it has been demonstrated that hydrogen gas, known as a novel antioxidant, can exert

therapeutic anti-inflammatory effect in many diseases. In this study, we investigated the effect of treatment with hydrogen molecule (H₂) on TNF α -induced cell injury in osteoblast. The osteoblasts isolated from neonatal rat calvariae were cultured. It was found that TNF α suppressed cell viability, induced cell apoptosis, suppressed Runx2 mRNA expression, and inhibited alkaline phosphatase activity, which was reversed by co-incubation with H₂. Incubation with TNF α -enhanced intracellular reactive oxygen species (ROS) formation and malondialdehyde production increased NADPH oxidase activity, impaired mitochondrial function marked by increased mitochondrial ROS formation and decreased mitochondrial membrane potential and ATP synthesis, and suppressed activities of antioxidant enzymes including SOD and catalase, which were restored by co-incubation with H₂. Treatment with H₂ inhibited TNF α -induced activation of NF κ B pathway. In addition, treatment with H₂ inhibited TNF α -induced nitric oxide (NO) formation through inhibiting iNOS activity. Treatment with H₂ inhibited TNF α -induced IL-6 and ICAM-1 mRNA expression. In conclusion, treatment with H₂ alleviates TNF α -induced cell injury in osteoblast through abating oxidative stress, preserving mitochondrial function, suppressing inflammation, and enhancing NO bioavailability.

[Treatment with hydrogen molecule alleviates TNF \$\alpha\$ -induced cell.pdf](#)

5-5 生物材料鎂釋放氫氣對腫瘤細胞作用的研究

已有 653 次閱讀 2013-9-9 15:42 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:論文交流

氫氣的選擇性抗氧化在生物醫學領域已經受到廣泛關注和認可，生物醫學材料金屬鎂和水反應可以產生水，同時鎂逐漸被腐蝕而被“消化”，鎂離子也屬於身體的重要金屬元素。從這個角度考慮，金屬鎂作為骨骼、血管支架的可降解生物材料，

具有特殊的優點。但是金屬鎂釋放的氫氣是否可以發揮生物學效應則需要研究確定，最近來自四川大學生物醫學材料領域的學者用細胞學方法，證明金屬鎂和水反應產生的氫氣可以中和骨惡性腫瘤細胞產生的活性氧，這種作用和氫氣產生的速度有相關關係，研究提示金屬鎂生物材料在降解過程中釋放的氫氣或許可發揮治療疾病的作用。文章線上發表在 Journal of Biomedical Materials Research Part A。這是國際上首次用實驗的方法證明金屬鎂通過釋放氫氣產生生物學效應的研究，過去曾經有學者用金屬鎂製備氫氣水，研究氫氣的生物學效應。

當然這是細胞學研究，細胞培養環境和機體的情況完全不同，這一推測需要動物實驗來證明。作者認為氫氣清除活性氧和抗腫瘤有關係的推測並不可靠，抗氧化不等於抗腫瘤效應，而且這種效應對放療等治療方法有可能具有對抗效應，也就是說幫助腫瘤細胞逃避藥物和射線殺傷的作用。因此需要全面分析這個問題，不過這一研究也給氫氣的細胞學研究提供了一種給氣體的手段。但使用過程必須考慮金屬鎂腐蝕過程中對培養液中鎂離子濃度的影響。

Reactive oxygen plays an important role in the pathogenesis of many serious illnesses, including bony cancer. Recently, it has been suggested that hydrogen (H_2), a selective antioxidant, can effectively scavenge free radicals. Biomedical magnesium (Mg) used for bone defect repair in the surgery of bony cancer could release H_2 because of the degradation, so Mg might have the potential to prevent bony cancer from metastasis and recurrence. In this study, alkali-heat treatment method was employed to modify the surface structure of Mg metal, so as to control the degradation of Mg metal and the H_2 releasing rate. Then the released H_2 was introduced to the Fenton Reaction system to detect its effect on scavenging free radicals. The modified Mg metal was employed as the substrate for bone cancer cell culture to study the effect of the H_2 releasing on scavenging free radicals in the cells. It is found that the H_2 released from the Mg degradation could scavenge free radicals both in the Fenton Reaction system and bone cancer cells. The effect on the scavenging free radical is proportional to the rate of H_2 releasing. It suggested that Mg might be a potential material with anti-bone cancer properties. It is hopeful to both repair the bone defect and prevent bony cancer from metastasis and recurrence for the bony cancer patients by biomedical Mg metal.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-723485.html>

5-6 高壓氫氣治療皮膚鱗狀細胞癌的研究

已有 3166 次閱讀 2009-2-10 11:47 | 個人分類:呼吸氫氣 | 系統分類:科研筆記 | 關鍵字: 氫氣, 論文, 氫分子醫學

氫是自然界最簡單的元素，氫氣是無色、無嗅、無味、具有一定還原性的雙原

子氣體。與氧和氮等類似，氫的溶解度比較低，但氧可與血紅蛋白結合，能夠順利通過呼吸被機體大量吸收，而氫和氮則不能被大量吸收，人們一直沒有重視氫在高等生物體內的作用。在輻射化學領域，曾有人證明在溶液中氫氣可與羥自由基直接反應 (Buxton et al. 1988)，但這沒有受到生物學家重視。在潛水醫學領域，氫氧混合氣潛水過程存在呼吸數十個大氣壓高壓氫的情況，因氣體在液體中溶解量隨分壓增加而增加，科學家曾試圖證明高壓情況下，氫氣或許可與氧在溶解狀態下反應，或與高活性自由基發生反應，但研究並沒有獲得該反應存在的直接證據 (Kayar et al. 1994)。因此，大部分生物學家，特別是潛水醫學家一直認為，氫氣在生物體內不能表現出還原性，或者氫氣不會與生物體內的任何物質發生反應，屬於生理惰性氣體。

早期有少數人認為，氫氣在生物體內仍具有抗氧化作用，1975 年，曾有人在《科學》發表論文證明，連續呼吸 8 個大氣壓 97.5% 氫氣 (2.5% 氧) 14 天，高壓氫氣可有效治療動物皮膚惡性腫瘤，並認為是通過抗氧化作用 (Dole et al. 1975)。該文首先提出這個思路：氫的抗氧化作用。但由於方法上的原因，沒有引起關注。目前該論文的引用非常少。

全文下載

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-214048.html>

5-7 氫氣和納米鉑的協同效應

已有 993 次閱讀 2012-8-11 11:26 | 個人分類: 氫氣細胞學研究 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 納米 氫氣 office style

納米鉑是納米尺度的金屬鉑顆粒，由於具有非常良好的比表面積，結合鉑的催化活性，研究發現該物質具有良好的抗氧化活性。氫氣和納米鉑聯合具有更理想的抗氧化作用，過去曾經發現兩者聯合使用具有抗腫瘤作用，本研究主要從紅細胞氧化損傷和細胞膜完整性以及血液流動性等角度觀察氫氣和納米鉑的協同效應。

聚乙烯吡咯烷酮（可作為血漿代用品）包埋的納米鉑可以分散到水中，也可以分散到富氫水中（氫氣濃度 0.82 ppm；氧化還原電位 -583mv，沒有飽和？或者氫氣的溶解度本來就這樣低）。本研究評價納米鉑分散富氫水和納米鉑水對 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (DPPH) 自由基的清除能力，以及對 2,2'-偶氮(2-脒基丙烷)二氯化氫 (AAPH) 誘導的氧化應激後血液流動性的影響。使用電子自旋共振技術研究發現，當納米鉑濃度達到 0.25-0.5 ppm 時，正常水和氫氣水使 DPPH 自由基可分別下降 77.5-59.6% 或 16.1-5.6%，如果沒有納米鉑，氫氣水只可以使 DPPH 自由基下降到

81.3% (這個結果說明納米鉑具有清除自由基的作用，，儘管氫氣本身也有一定作用，但氫氣和納米鉑聯合可以大大促進這種作用，也就是說具有協同作用)。

採用 AAPH 誘導氧化應激，將馬血和正常水或氫氣水共同孵育 24 小時後，馬血通過血液流變儀微隧道的時間分別為 13.7 sec (100%) 或 5.7 sec (42.3%)。當聯合用 0.5-1.0 ppm 納米鉑時，馬血通過血液流變儀微隧道的時間分別為 9.7-7.3 sec (71.6-53.8%)或 4.3-1.3 sec (32.8-10.3%)。(和抗自由基的作用方式類似)。紅細胞聚集的比例從無納米鉑時的 42.8%下降到 23.8-21.0% or 15.8-9.8%，。使用電子掃描顯微鏡研究發現，AAPH 誘導氧化應激可使紅細胞膜失去完整性，伴隨細胞膜無中空突起，顯示紅細胞的膜流動性受損。紅細胞聚集的比例達到 46.2%。氫氣水可以使紅細胞聚集的比例降低到 29.6%。而 1.0 ppm 納米鉑可以使紅細胞聚集的比例降低到 24.1% ，氫氣水和 1.0 ppm 納米鉑聯合作用為 21.1%。

研究結果現實，氫氣和納米鉑具有協同效應，可以聯合使用於氧化應激類疾病的治療。

J Nanosci Nanotechnol 2012 May;12 (5): 4019-27. [IF:1.352]

Colloidal platinum in hydrogen-rich water exhibits radical-scavenging activity and improves blood fluidity.

Kato S , Hokama R , Okayasu H , Saitoh Y , Iwai K , Miwa N .

Faculty of Life and Environmental Sciences, Prefectural University of Hiroshima, Nanatsuka 562, Shobara, Hiroshima 727-0023, Japan.

Abstract

The 'colloidal platinum' stabilized with polyvinylpyrrolidone (Pt/PVP-colloid) was dispersed in hydrogen-rich water (HW; hydrogen concentration, 0.82 ppm; oxidation-reduction potential, -583 mV) or regular water (RW; <0.01 ppm, +218 mV). And we evaluated the antioxidant activity of Pt/PVP-colloid in HW or RW on 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical scavenging and improvement of blood fluidity under 2,2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH)-induced oxidative stress.

When applied with the 0.25-0.5 ppm Pt/PVP-colloid in RW or HW, the level of DPPH radicals decreased to 77.5-59.6% or 16.1-5.6%, in contrast to the level as high as 81.3% for HW alone, respectively, as measured by an electron spin resonance method.

The horse blood, which was subjected to AAPH-induced oxidative stress, was incubated for 24 hr with RW or HW, and thereafter required 13.7 sec (100%) or 5.7 sec (42.3%) for passing through the micro-channels in a rheology equipment. When treated with 0.5-1.0 ppm Pt/PVP-colloid in RW or HW, the blood passage time in the micro-channels decreased dose-dependently to 9.7-7.3 sec (71.6-53.8%) or 4.3-1.3 sec

(32.8-10.3%), and the rate of micro-channels clogged with erythrocyte aggregates decreased to 23.8-21.0% or 15.8-9.8%, respectively, from 42.8% for no addition of Pt/PVP. By scanning electron microscopy, AAPH-treated erythrocytes lost intact surface morphology on the membrane together with protrusions and without hollows, being indicative of impaired transforming ability, and the rate of erythrocyte agglutination was increased to 46.2%. When treated the horse blood with HW alone significantly decreased the rate of erythrocyte agglutination to 29.6%, whereas 1.0 ppm Pt/PVP-colloid in RW or HW decreased it to 24.1% or 21.1%, respectively. Thus, DPPH-radical-scavenging and erythrocyte-protecting effects of Pt/PVP-colloid in HW were superior to those of Pt/PVP-colloid in RW or Pt/PVP-free HW. The results could be mainly attributed to the enhanced antioxidant activity of Pt/PVP in HW, which may be due to captured-hydrogen on platinum.

PMID: 22852342 [Pubmed - In-Process]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-601178.html>

5-8 氫氣預防小鼠輻射誘導的淋巴瘤

已有 1469 次閱讀 2011-4-2 05:54 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:淋巴瘤

嚴格意義上，本研究不能算正式論文，是一個 letter。雖然研究的內容非常簡單，但鑒於當前的狀況，仍有一定價值。

Hydrogen Protects Mice from Radiation induced Thymic Lymphoma in BALB/c mice

Luqian Zhao¹#, Chuanfeng Zhou¹#, Jian Zhang²#, Fu Gao¹, Bailong Li¹, Yunhai Chuai¹, Cong Liu¹ , Jianming Cai¹

1. Department of Radiation Medicine, Second Military Medical University, Xiangyin Road, Shanghai 200433, PR China.

2. Department of Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Xiangyin Road, 200433, Shanghai, PR China.

These authors contributed equally to this work.

How to cite this article:

Zhao L, Zhou C, Zhang J, Gao F, Li B, Chuai Y, Liu C, Cai J. Hydrogen Protects Mice from Radiation induced Thymic Lymphoma in BALB/c mice. *Int J Biol Sci* 2011; 7:297-300.

Available from <http://www.biolsci.org/v07p0297.htm>

Abstract

Ionizing radiation (IR) is a well-known carcinogen, however the mechanism of radiation induced thymic lymphoma is not well known. Moreover, an easy and effective method to

protect mice from radiation induced thymic lymphoma is still unknown. Hydrogen, or H₂, is seldom regarded as an important agent in medical usage, especially as a therapeutic gas. Here in this study, we found that H₂ protects mice from radiation induced thymic lymphoma in BALB/c mice.

Keywords: Ionizing radiation, thymic lymphoma

Introduction

[Top](#)

[Introduction](#)

[Materials and Experimental Design](#)

[Results and Discussion](#)

[Conclusion](#)

[Acknowledgements](#)

[References](#)

Ionizing radiation (IR) is a well-known carcinogen for various human tissues and a complete carcinogen that is able to both initiate and promote tumor progression [1,2,3]. The mechanism for this promotion is poorly understood, but studies of mouse thymic lymphomas provide some hints [2,4,5,6,7,8]. Indeed, studies of radiation-induced mouse thymic lymphomas, one of the classic models in radiation carcinogenesis, demonstrated that multi-steps and many factors, like Ras, Pten and Fas, were involved in radiation-induced carcinogenesis [4,7]. Our previous studies showed that ERK1/2, STAT3 and SHP-2 are also involved in radiation induced thymic lymphoma formation in BALB/c mice [9]. However, an easy and effective method to protect mice from radiation-induced thymic lymphoma is still not well known [1,10].

Hydrogen (H₂), the most abundant chemical element in the universe (constituting approximately 75% of the universe's elemental mass), is seldom regarded as an important agent in medical usage, especially as a therapeutic gas. However, many recent studies by our lab and other labs provided evidence that H₂ gas has powerful therapeutic and preventive effects for many diseases [11,12,13]. Ohsawa et al. found that molecular H₂ could selectively reduce cytotoxic reactive oxygen species, such as hydroxyl radicals in vitro and exert therapeutic antioxidant activity in a rat middle cerebral artery occlusion model in vivo [11]. Since hydroxyl is very strong oxidants that react indiscriminately with nucleic acids, lipids and proteins resulting in DNA fragmentation, lipid peroxidation and protein inactivation, they are also the main mediators of radiation damage [12]. We hypothesized and showed by experimental studies that H₂ treatment could protect cultured cells and mice from radiation damage [12,13,14]. In those studies, we used a single high dose model to find that H₂ is a novel protective gas on radiation induced injuries. Importantly, those previous studies also showed that H₂-rich saline/water is safe, easy to administer and cost-effective [13,14].

In this study, we used a split dose radiation-induced thymic lymphoma model in BALB/c mice to test the potential role of H₂ on radiation induced carcinogenesis in a method very similar to our previously studies [9,13,14].

Materials and Experimental Design

Radiation induced thymic lymphoma model was described by many groups and our previous studies [4,5,9]. In detail, male wild-type BALB/c mice, 5-6 weeks of age, were purchased from

Chinese academy of science (Shanghai, China) and A 60Co irradiator was introduced for total-body ionizing irradiation as described in our previous work [9,12,13,14,15]. Four weekly sub-lethal doses of 1.75 Gy gamma-ray irradiation were delivered to 5-6 week old BALB/c mice at a dose rate of 0.58Gy/min as described previously [9]. Only two groups were used in this study: the H2-rich saline group (H2 (+) group) or normal saline control (H2 (-) group) as described previously [13,14]. The mice from these two groups were intraperitoneally injected with H2-rich saline (H2 (+) group) or normal saline (H2 (-) group) 5 minutes before each irradiation respectively as we described detailed in our previous work [13,14].

Results and Discussion

[Top](#)
[Introduction](#)
[Materials and Experimental Design](#)
[Results and Discussion](#)
[Conclusion](#)
[Acknowledgements](#)
[References](#)

We found that H2 treatment significantly increased the survival rate of mice 30 weeks' after split dose radiation (Figure 1A, $P < 0.05$). This datum is consistent with our previous studies that H2 treatment could protect cultured cells and mice from radiation damage [12,13,14].

Figure 1

Hydrogen treatment protected BALB/c mice from radiation-induced thymic lymphoma. Four weekly sub-lethal doses of 1.75 Gy gamma-ray irradiation were delivered to 4 week old BALB/c mice at a dose rate of 0.58Gy/min as described previously [9]. These mice were intraperitoneally injected with either H2-rich saline (H2 group, H2 (+)) or normal saline (Control group, H2 (-)) 5 minutes before each irradiation as described previously [13,14]. Panel A; Survival curve analysis of control and H2 treated mice after split irradiation (N=40). Panel B; tumor incidence at 20 weeks post last irradiation was analyzed by histological study (N=20, 3 repeats). Panel C; Mean latent Period was calculated (N=20, 3 repeats).

(Click on the image to enlarge.)

Figure 2

H2 pre-treatment reduced split radiation- induced ROS levels. BALB/c mice, 5-6 weeks of age, were subjected with IR (IR group) or without IR (Non-IR group). IR protocol was the four weekly sub-lethal doses of 1.75 Gy gamma-ray irradiation at a dose rate of 0.58Gy/min [9]. These mice were also intraperitoneally injected with H2-rich saline (H2 (+) group) or with normal saline (H2 (-) group) 5 minutes before each irradiation respectively as we described in detail in our previous work [13,14]. Then 4 hours after the last irradiation, PBMC and serum from these mice were prepared and the ROS levels were measured with our published methods (N=6, 3 repeats). Panel A: PBMC from BALB/c mice, with or without IR, with or without H2, 4 hours after last IR were prepared and subjected to FACS assay to detect the DCFH-DA ROS level. MFI: Mean Fluorescence Intensity; (N=6, 3 repeats). Panel B-D; Serum from BALB/c

mice, with or without IR, with or without H2, 4 hours after last IR were prepared and subjected to ELISA assay for detection of SOD, GSH and MDA level with or our published method [13,14]. B: SOD; C: GSH; D: MDA; (N=6, 3 repeats).

(Click on the image to enlarge.)

However, the radiation-induced thymic lymphoma rate in the H2 (+) group was significantly lower than in the control group (Figure 1B $P < 0.05$) and H2 treatment significantly increased the latency of lymphoma development after the split dose irradiation (Figure 1C). These data indicated that H2 protects mice from radiation induced thymic lymphoma in BALB/c mice.

The detrimental effects of IR on biological tissues can be mediated via increased production of free radicals and reactive oxygen species (ROS) and the ROS system have been found to play important role in the induction of cancers [1,8,16].

To explore the potential role of ROS in H2 induced protection of radiation induced carcinogenesis, we used different methods to detect changes in intracellular and extracellular ROS levels in H2 treated mice and control mice 4h after the last irradiation [13]. Intracellular ROS levels in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from irradiated and control mice were assessed using FACS analysis with DCFH-DA (2',7'-di-chlorofluorescein diacetate), which converts to highly fluorescent DCF in the presence of intracellular ROS. As shown in Figure 2A, ROS levels were much lower in the irradiated H2 group than in the irradiated control mice. Similar results were also found for ROS levels in extracellular serum. Serum SOD (Superoxide dismutase) and total GSH (Glutathione) concentrations at 4h after the last irradiation in the H2 group were significantly higher than that of the control group, while MDA (Malondialdehyde) concentrations in the H2 group were significantly lower than that of the control group (Figure 2B, 2C and 2D). These results indicate that the H2 pre-treated groups showed an increased antioxidant status, consistent with our previous studies that showed that H2 could reduce radiation-induced free radical damage to DNA [13,14].

Radiation therapy is now a routine treatment for certain types of cancer and over 20 percent of cancer patients will require radiation therapy during the treatments of their disease [16,17]. Radiation itself can induce many types of cancers, especially leukemia and lymphomas, but few simple protective methods have been found.

To the best of our knowledge, this may be the first report describing treatment with H2, which reduced the risk of radiation-induced carcinogenesis in the BALB/c mouse model. While the therapeutic effectiveness of H2 treatment on radiation carcinogenesis needs further study, this work provides some novel experimental evidence for the use of H2 in radiation therapy. Since it is safe, easy to administer and cost-effective, it could not only protect against radiation induced death [12,13,14], but also attenuate the rate of radiation induced carcinogenesis.

Conclusion

In conclusion, our data indicates that H2 protects mice from radiation induced thymic lymphoma in BALB/c mice.

Acknowledgements

We thank Dr. Cindy Savage and Trip Barthel M.A for help editing of the manuscript.

This work was supported in part by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 31070761 and No.81072241) and by the grants from Natural Science Foundation of Shanghai, China (No. 11ZR1446400 and No.09ZR1439400).

Conflict of Interests

None.

References

[Top](#)
[Introduction](#)
[Materials and Experimental Design](#)
[Results and Discussion](#)
[Conclusion](#)
[Acknowledgements](#)
[References](#)

1. Little JB. Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2000;21:397-404
2. Potworowski EF, Gagnon F, Beauchemin C, St Pierre Y. Dendritic cells prevent radiation-induced thymic lymphoma. *Leukemia*. 1996;10:1639-1647
3. Shin SC, Kang YM, Kim HS. Life span and thymic lymphoma incidence in high- and low-dose-rate irradiated AKR/J mice and commonly expressed genes. *Radiat Res*. 2010;174:341-346
4. Villa-Morales M, Santos J, Fernandez-Piqueras J. Functional Fas (Cd95/Apo-1) promoter polymorphisms in inbred mouse strains exhibiting different susceptibility to gamma-radiation-induced thymic lymphoma. *Oncogene*. 2006;25:2022-2029
5. Santos J, Montagutelli X, Acevedo A, Lopez P, Vaquero C. *et al*. A new locus for resistance to gamma-radiation-induced thymic lymphoma identified using inter-specific consomic and inter-specific recombinant congenic strains of mice. *Oncogene*. 2002;21:6680-6683
6. Humblet C, Defresne MP, Greimers R, Rongy AM, Boniver J. Further studies on the mechanism of radiation induced thymic lymphoma prevention by bone marrow transplantation in C57BL mice. *Leukemia*. 1989;3:813-818
7. Utsuyama M, Hirokawa K. Radiation-induced-thymic lymphoma occurs in young, but not in old mice. *Exp Mol Pathol*. 2003;74:319-325
8. Siegler R, Harrell W, Rich MA. Pathogenesis of radiation-induced thymic lymphoma in mice. *J Natl Cancer Inst*. 1966;37:105-121
9. Fu Z, Huang D, Cai J, Chen Q, Han L. *et al*. Expression changes of ERK1/2, STAT3 and SHP-2 in bone marrow cells from gamma-ray induced leukemia mice. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2006;47:121-130

10. Pogribny I, Koturbash I, Tryndyak V, Hudson D, Stevenson SM. *et al.* Fractionated low-dose radiation exposure leads to accumulation of DNA damage and profound alterations in DNA and histone methylation in the murine thymus. *Mol Cancer Res.* 2005;3:553-561
11. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K. *et al.* Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med.* 2007;13:688-694
12. Liu C, Cui J, Sun Q, Cai J. Hydrogen therapy may be an effective and specific novel treatment for acute radiation syndrome. *Med Hypotheses.* 2010;74:145-146
13. Qian L, Cao F, Cui J, Huang Y, Zhou X. *et al.* Radioprotective effect of hydrogen in cultured cells and mice. *Free Radic Res.* 2010;44:275-282
14. Qian L, Cao F, Cui J, Wang Y, Huang Y. *et al.* The potential cardioprotective effects of hydrogen in irradiated mice. *J Radiat Res (Tokyo).* 2010;51:741-747
15. Liu C, Lin J, Zhao L, Yang Y, Gao F. *et al.* Gamma-ray Irradiation Impairs Dendritic Cell Migration to CCL19 by Down-regulation of CCR7 and Induction of Cell Apoptosis. *Int J Biol Sci.* 2011;7:168-179
16. Barcellos-Hoff MH, Park C, Wright EG. Radiation and the microenvironment - tumorigenesis and therapy. *Nat Rev Cancer.* 2005;5:867-875
17. Tannenbaum B, Mofunanya T, Schoenfeld AR. DNA damage repair is unaffected by mimicked heterozygous levels of BRCA2 in HT-29 cells. *Int J Biol Sci.* 2007;3:402-407

Author contact

Corresponding author: Jianming Cai & Cong Liu. Address: Department of Radiation Medicine, Second Military Medical University; 800, Xiangyin Road 200433, Shanghai; P.R. China Fax: +86-21-81871150. E-mail: caijianming882003 @163.com & victorliu20102020 @smmu.edu.cn.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-428886.html>

5-9 負氫離子水有抗癌和治療糖尿病的能力

<http://www.youtube.com/watch?v=wXRPZdbVIsM>



第 6 章 氫對於腦部神經疾病及損傷的治療

6-1 治療性氣體和腦缺血轉化醫學

已有 611 次閱讀 2012-12-10 21:18 |個人分類:氫氣醫學臨床|系統分類:科研筆記|
關鍵字:office 3

最近來自牛津大學約翰瑞德克裡夫醫院納菲爾德急性中風專案 Sutherland BA 等寫的一篇綜述，目前線上發表在 Curr Drug Targets.

在世界範圍內，缺血性中風是發病率和死亡率都十分高。儘管用 *重組組織型纖維蛋白酶原啟動劑* (rTP, recombinant tissue plasminogen activator) 可以通過溶栓恢復中斷的腦血流，但有效治療也只能局限於那些符合溶栓治療條件的部分患者。雖然臨床前證明具有神經保護作用的藥物很多，但真正成功轉化到臨床至今沒有一項。因此，大多數急性中風患者仍無法得充分有效治療。在急性中風領域，治療性氣體並沒有受到足夠重視。其實，高壓氧、常壓氧、氫氣、氫氣、氫氣和氫氣等治療性氣體，在缺血性中風臨床前模型中全部都被證明具有神經保護作用。況且這些氣體有非常明顯的優點，如相對容易大量獲取、價格低廉、可行性安全性強。因此，這些氣體都是中風治療理想的轉化物件。另外，具有調節細胞功能的氣體信號分子，如一氧化氮、一氧化碳和硫化氫也具有引人注目的優點。雖然將呼吸這些氣體和信號氣體用於缺血性中風的臨床治療，仍需要進一步確認是否確實可產生理想的神經保護作用。通過分析這些治療氣體的在缺血性中風治療中的神經保護和調節作用，作者認為，由於這些氣體的天然優點，也許就是打破缺血性中風治療轉化治療障礙的有效手段。

Curr Drug Targets. 2012 Nov 19. [Epub ahead of print]

Inhalation Gases or Gaseous Mediators as Neuroprotectants for Cerebral Ischaemia.

Sutherland BA, Harrison JC, Nair SM, Sammut IA.

Acute Stroke Programme Nuffield, Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Level 7, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DU, United Kingdom. brad.sutherland@ndm.ox.ac.uk.

Ischaemic stroke is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. While recombinant tissue plasminogen activator can be administered to produce thrombolysis and restore blood flow to the ischaemic brain, therapeutic benefit is only achieved in a fraction of the subset of patients eligible for fibrinolytic intervention. Neuroprotective therapies attempting to restrict the extent of brain injury following cerebral ischaemia have not been successfully translated into the clinic despite overwhelming pre-clinical evidence of neuroprotection. Therefore, an adequate treatment for the majority of acute ischaemic stroke patients remains elusive. In the

stroke literature, the use of therapeutic gases has received relatively little attention. Gases such as hyperbaric and normobaric oxygen, xenon, hydrogen, helium and argon all possess biological effects that have shown to be neuroprotective in pre-clinical models of ischaemic stroke. There are significant advantages to using gases including their relative abundance, low cost and feasibility for administration, all of which make them ideal candidates for a translational therapy for stroke. In addition, modulating cellular gaseous mediators including nitric oxide, carbon monoxide, and hydrogen sulphide may be an attractive option for ischaemic stroke therapy. Inhalation of these gaseous mediators can also produce neuroprotection, but this strategy remains to be confirmed as a viable therapy for ischaemic stroke. This review highlights the neuroprotective potential of therapeutic gas therapy and modulation of gaseous mediators for ischaemic stroke. The therapeutic advantages of gaseous therapy offer new promising directions in breaking the translational barrier for ischaemic stroke.

文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-641295.html>

6-2 靜脈射氫氣注射液治療腦缺血患者的安全性

已有 888 次閱讀 2013-6-26 21:39 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:論文交流|關鍵字:注射液 安全性

氫氣的重要生物學效應是用腦缺血動物模型確定的，但目前除有少數腦幹缺血的臨床報導外，並沒有數量較的臨床研究。

最近來自日本國防醫科大學神經外科的學者的一篇關於氫氣治療中風的臨床研究報導，線上發表在《醫學氣體研究》上，研究由三家醫院共同完成，共有 38 名臨床不同程度的腦缺血患者，每天注射氫氣飽和的葡萄糖溶液 200 毫升，同時聯合使用依達拉豐，部分患者進行了(t-PA)溶栓治療，在治療 3 天、7 天和 90 天后分別觀察了血液生化、尿液、腦點圖、胸部 x 線片，並觀察了血液 MDA 含量，38 例患者中有 1 例因心衰死亡，1 例出現腹瀉，其餘沒有觀察到異常。研究結果提示，靜脈注射氫氣溶液對中風，包括經溶栓治療的患者是安全的。遺憾地是，由於研究缺乏對照組，因此無法確定這種治療是否有臨床意義。

免費全文：The complete article is available as a provisional PDF. The fully formatted PDF and HTML versions are in production.

Safety of intravenous administration of hydrogen-enriched fluid in patients with acute cerebral ischemia: initial clinical studies

Kimihiro Nagatani, Hiroshi Nawashiro, Satoru Takeuchi, Satoshi Tomura, Naoki Otani, Hideo Osada, Kojiro Wada, Hiroshi Katoh, Nobusuke Tsuzuki and Kentaro Mori

Background

Most of the results regarding hydrogen (H₂) therapy for acute cerebral ischemia are derived from in vitro studies and animal experiments, with only a few obtained from human trials with a limited number of subjects. Thus, there is a paucity of information regarding both the beneficial therapeutic effects as well as the side effects of H₂ on acute cerebral ischemia in humans. We designed a pilot study to investigate a single dose intravenous H₂-administration in combination with edaravone, aiming to provide an initial estimate of the possible risks and benefits in select patients presenting with acute ischemic stroke.

Methods An open-label, prospective, non-randomized study of intravenous H₂-administration was performed in 38 patients hospitalized for acute ischemic stroke. All patients received an H₂-enriched intravenous solution in addition to edaravone immediately after the diagnosis of acute ischemic stroke. Acute stroke patients within 3 h of onset received intravenous tissue plasminogen activator (t-PA) (0.6 mg/kg) treatment, and patients receiving t-PA had to commence the administration of the H₂-enriched intravenous solution and edaravone before or at the same time as the t-PA was infused.

Results Complications were observed in 2 patients (5.3%), which consisted of diarrhea in 1 patient (2.6%) and cardiac failure in 1 patient (2.6%). No deterioration in laboratory tests, urinary tests, ECG, or chest X-ray radiograms occurred in any patient in this study. In all patients, the mean National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at baseline, and 7, 30, and 90 d after admission were 8.2 $\pm$ 7.5, 5.6 $\pm$ 7.1, 4.9 $\pm$ 6.5, and 4.5 $\pm$ 6.3, respectively. The early recanalization was identified in 4 of 11 patients (36.4%) who received intravenous t-PA administration. Hemorrhagic transformation was observed in 2 patients (18.2%). None of the patients in this study that were treated with t-PA developed symptomatic intracranial hemorrhage.

Conclusions Data from the current study indicate that an H₂-enriched intravenous solution is safe for patients with acute cerebral infarction, including patients treated with t-PA.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-702996.html>

上一篇：氫氣醫學研究簡介

6-3 呼吸氫氣可提高嚴重全腦缺血生存率（自噬）

已有 1068 次閱讀 2012-3-8 01:34 |個人分類:呼吸氫氣|系統分類:科研筆記|關鍵字: class 呼吸 background white style

Effect of Hydrogen Gas on the Survival Rate of Mice Following Global Cerebral Ischemia.pdf

來自日本國防醫學院神經外科和環境醫學系的研究，最近發表在國際知名雜誌《Shock》。該文章設計相對簡單，但思路清晰，有明確的新發現。非常值得重視的是，該文章首次報導了氫氣對自噬的影響。雖然自噬研究非常熱門，但過去從無關於氫氣對自噬影響的報導。將對氫氣的研究提供了難得的新資訊。

自噬是一類自吃性細胞形態學改變，就是當細胞遭遇外來不利因素的時候，特別是能量缺乏時，細胞可以選擇吃掉自身一部分的方法滿足緊急的能量物質缺乏，當然這種改變目前已經發現具有非常重要的生理意義，是生物細胞分化發育的必要工具。在極端情況下，如傷害因素過大，細胞可因為過度自噬而死亡，被成為死亡的一種經典方式，與細胞凋亡和壞死並列為三類死亡方式。在中樞神經系統損傷中，自噬是有害有利目前尚無定論，有的神經損傷是有害的，例如急性損傷類，但有的是有利的，例如神經退行性疾病。無論如何這種重要的細胞死亡方式在神經系統損傷中的重要性是顯然的，隨著研究深入也將逐漸明確在各類損傷類型中的意義。研究氫氣和自噬的關係可以從活性氧角度來考慮，因為活性氧是誘導自噬的一種重要因素。

全腦缺血再灌注損傷很容易導致患者死亡，自由基是腦缺血再灌注損傷具有重要作用，減少自由基對提高全腦缺血再灌注損傷存活率有一定價值。這裡研究一種強大的自由基清除劑氫氣對該疾病死亡率的影響。我們同時用組織學方法、腦水腫檢測。160 只雄性 C57 BL/6J 小鼠分成假手術組、模型組和治療組 3 組，模型組動物給 45 分鐘雙側頸總動脈結紮。治療組呼吸 1.3% 氫氣（國際上第一例該劑量的報導）。結果發現氫氣治療組 7 日動物生存率為 50%（n=10），而對照組只有 8.3%（n=12）（簡單的研究意義極大），兩組比較有統計學差異（P=0.0232）。形態學結果表明氫氣可以減少腦缺血再灌注 24 小時後海馬 CA1 區神經細胞損傷，減少細胞自噬數量，降低腦水腫。腦組織氧化指標 8-OHdG 和 MDA 檢測結果和其他結果符合。結果表明，我們相信氫氣可以提高全腦缺血患者生存率。

該研究的結果對心臟驟停、新生兒窒息、一氧化碳中毒、自縊、溺水、缺氧等這類全腦損傷的患者來說，是一個很值得聯想的具有潛在治療前景的手段。另外該研究來自軍隊醫療研究機構，提示這是一個具有軍事應用價值的課題方向。

Shock. 2012 Mar 1. [Epub ahead of print]

Effect of Hydrogen Gas on the Survival Rate of Mice Following Global Cerebral Ischemia.

Nagatani K, Wada K, Takeuchi S, Kobayashi H, Uozumi Y, Otani N, Fujita M, Tachibana S, Nawashiro H.

Source

1Department of Neurosurgery, National Defense Medical College, Saitama, Japan

2Division of Environmental Medicine, Research Institute, National Defense Medical College, Saitama, Japan.

Abstract

ABSTRACT: Global cerebral ischemia and reperfusion (I/R) often result in high mortality. Free radicals (FRs) have been reported to play an important role in global cerebral I/R and, therefore, reduction of these might improve the outcome. Here, we investigated the effect of hydrogen gas (a strong FR scavenger) on the survival rate of mice following global cerebral I/R. We further examined the histopathological outcome, and also the brain water content (as a possible determinant of mortality). Male C57BL/6J mice were subjected to global cerebral I/R by means of 45-min bilateral common carotid artery occlusion (BCCAO). A total of 160 mice were divided into 3 groups: sham surgery (sham group); BCCAO without hydrogen gas (BCCAO group); and BCCAO treated with 1.3% hydrogen gas (BCCAO + H₂ group). We observed that hydrogen gas treatment significantly ($P = 0.0232$) improved the 7-day survival rate of mice, from 8.3% (BCCAO group, $n = 12$) to 50% (BCCAO + H₂ group, $n = 10$). Histopathological analysis revealed that hydrogen gas treatment significantly attenuated neuronal injury and autophagy in the hippocampal CA1 sector and also brain edema, after 24 hr of reperfusion. The beneficial effects of hydrogen gas treatment on brain injury were associated with significantly lower levels of oxidative stress markers (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and malondialdehyde) in the brain tissue. Thus, we believe that hydrogen gas may be an effective treatment for global cerebral I/R.

PMID:

22392146

[PubMed - as supplied by publisher]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-545232.html>

6-4 呼吸氫氣保護腦缺血後認知功能

已有 1114 次閱讀 2012-2-18 00:18 | 個人分類:呼吸氫氣 | 系統分類:論文交流 | 關鍵字: 吉林大學 class white

來自吉林大學第一附屬醫院神經外科的研究，文章發表在 Neurol Res 上。

動物模型：兩動脈結紮一過性腦缺血模型。120 只動物，分成 sham, sham+H₂, 缺血和缺血+H₂，每組 30 只。2% 氫氣呼吸，在手術後即刻到 3 小時。認知功能採用水迷宮評價。海馬 Ca1 神經細胞損傷採用 HE 染色（應該用尼染或 TUNEL 更好一些）並進行計數。氧化損傷檢測 MDA、8-iso-prostaglandin F₂α、SOD 和 CAT。結果發現行為學證明動物記憶力提高，神經細胞計數從 3 升高到 21。Moreover, hydrogen gas made higher levels of MDA and 8-iso-PGF₂α in the ischemic rats attenuate to 3.2±0.2, 3.5±0.5, 3.4±0.3 and 26.4±2.3, 28.2±2.6, 26.8±2.1 at reperfusion 4, 24, and 72 hours, respectively (P<0.01 versus ischemia group at each indicated time) 這個內容似乎有誤，少了一組資料。By contrast, the activities of superoxide dismutase and catalase damaged by ischemia/reperfusion recovered to 129.7±14.8, 100.5±12.2 and 11.4±0.8, 9.6±1.1 at reperfusion 24 and 72 hours, respectively (P<0.01 versus ischemia group at each indicated time) 這個也少了一組資料。結果表明，氫氣呼吸可以減少氧化應激保護腦缺血後神經功能損傷。

Inhalation of hydrogen gas attenuates cognitive impairment in transient cerebral.pdf

Neurol Res. 2012 Feb 2. [Epub ahead of print]

Inhalation of hydrogen gas attenuates cognitive impairment in transient cerebral ischemia via inhibition of oxidative stress.

Ge P, Zhao J, Li S, Ding Y, Yang F, Luo Y.

Affiliations: 1: Department of Neurosurgery, 1st Bethune Hospital of Jilin University, Changchun, China 3: Department of Neurosurgery, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, USA

Publication date: 2012-01-01

Objective: To investigate the effects of inhalation of hydrogen gas on cognitive impairment induced by transient cerebral ischemia and its potential mechanism.

Methods: Two-vessel occlusion rat model was used to produce 10-minute transient global cerebral ischemia. One hundred and twenty male Wistar rats were randomly divided into sham, sham+H₂, ischemia, and ischemia+H₂ groups (n=30 each group). Inhalation of 2% hydrogen gas was performed immediately at the end of operation and lasted for 3 hours. Cognitive function of rats was evaluated via Morris water maze. Neuronal damage in the CA1 region was quantified according to their morphological changes revealed by hematoxylin-eosin staining. The levels of oxidative stress products malondialdehyde (MDA) and 8-iso-prostaglandin F₂α, and the activities of anti-oxidative enzymes catalase and superoxide dismutase were measured to investigate the effects of inhalation of hydrogen gas on oxidative stress. Results: Inhalation of hydrogen gas decreased significantly the average latency of the ischemic rats in finding hidden platform and elongated markedly their retention in the target quadrant. The neuronal density 3.3±2.1 cells/mm in CA1 region of the ischemic rats increased to 21.7±2.6 cells/mm after they were treated with hydrogen gas. Moreover, hydrogen gas made higher levels of MDA and 8-iso-PGF₂α in the ischemic rats attenuate to 3.2±0.2,

3.5±0.5, 3.4±0.3 and 26.4±2.3, 28.2±2.6, 26.8±2.1 at reperfusion 4, 24, and 72 hours, respectively ($P<0.01$ versus ischemia group at each indicated time). By contrast, the activities of superoxide dismutase and catalase damaged by ischemia/reperfusion recovered to 129.7±14.8, 100.5±12.2 and 11.4±0.8, 9.6±1.1 at reperfusion 24 and 72 hours, respectively ($P<0.01$ versus ischemia group at each indicated time). Conclusion: Inhalation of hydrogen gas could attenuate cognitive impairment in the ischemic rats. This protection is associated with decreased neuronal death in CA1 region and inhibition of oxidative stress.

Keywords: Transient global cerebral ischemia; Cognitive impairment; Hydrogen gas; Oxidative stress; Neuronal death

DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000002>

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-538614.html>

6-5 氫氣治療新生兒腦缺血的實驗

已有 2872 次閱讀 2009-2-10 12:45 | 個人分類:呼吸氫氣|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣,論文,氫分子醫學

國外報導

<http://www.newsrx.com/article.php?articleID=1200183>

日本學者 07 年 Nature Med (Ohsawa et al. 2007) 文章發表後，立刻引起我們的極大興趣。我們採用不同的腦缺血模型，驗證呼吸 2% 氫氣是否可治療腦缺血損傷，研究結果與日本學者的結果類似，證明呼吸 2% 氫氣確實能夠治療新生兒缺血缺氧後損傷。該內容已發表文章，見 Cai JM, Kang ZM, Liu W, et al. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model. Neurosci lett 2008;441(2):167-172. 文章發表後，立刻引起關注，目前已經被引用 6 次。

這篇文章是我們的第一篇關於氫的文章，比日本學者第一篇晚了 1 年。但是我們的速度也是比較快的。

Abstract: Hypoxia-ischemia (HI) brain injury is a major cause of neuronal cell death especially apoptosis in the perinatal period. This study was designated to examine the effect of hydrogen therapy on apoptosis in an established neonatal HI rat pup model. Seven-day-old rat pups were subjected to left common carotid artery ligation and then 90 min hypoxia (8% oxygen at 37 °C). Immediately after HI insult, pups were placed into a chamber filled with 2% H₂ for 30 min, 60 min, or 120 min, respectively. 24 hr

after 2% H₂ therapy, the pups were decapitated and brain injury was assessed by 2,3,5-triphenyltetrazoliumchloride (TTC), Nissl, and TUNEL staining, as well as caspase-3, caspase-12 activities in the cortex and hippocampus. H₂ treatment in a duration dependent manner significantly reduced the number of positive TUNEL cells and suppressed caspase-3 and -12 activities. These results indicated H₂ administration after HI appeared to provide brain protection via inhibition of neuronal apoptosis.

被引用文獻目錄

Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, et al. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377(4):1195-8

Ohta S. Hydrogen gas and hydrogen water act as a therapeutic and preventive antioxidant with a novel concept *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 2008, 45(4):355-62.

Taniguchi H, Andreasson K. The hypoxic-ischemic encephalopathy model of perinatal ischemia. *J Vis Exp*. 2008 Nov 19;(21) pii: 955. doi: 10.3791/955

Cai JM, Kang ZM, Liu K, et al. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Brain Res*. 2008 Nov 27. [Epub ahead of print]

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. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Jan 16. [Epub ahead of print]

Gerald A. Matchett, Nancy Fathali, Yu Hasegawa, et al. Hydrogen gas is ineffective in moderate and severe neonatal hypoxia-ischemia rat models, *Brain Res*. 2009, doi:10.1016/j.brainres.2008.12.066

全文

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-214060.html>

6-6 氫氣可治療新生兒腦缺血缺氧

已有 7952 次閱讀 2008-11-11 08:56 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 氫氣, 論文, 氫分子醫學

該文首次採用注射含氫水的方法治療腦損傷，是對去年日本 *Nature Med* 文章的改進和提高。原來的研究是採用呼吸一定濃度的氫氣，達到治療腦缺血再灌注損傷的目的，但是，通過呼吸的方法不僅在給藥過程中存在爆炸的危險，而且需要比較

特殊的設備，操作比較複雜，在臨床上難以推廣，因此，尋找更加實用的給藥方法也是需要探討的問題。經過理論推算，如果將純氫氣在生理鹽水中溶解，經過一定的處理，使其達到飽和溶解，可製造出氫氣的生理鹽水飽和溶液，這樣就可通過注射方法給藥。

本文實現了這一目的.

中文摘要:

含氫氣生理鹽水對大鼠新生兒腦缺血的神經保護作用

腦缺血缺氧是新生兒腦損傷的重要因素。本研究目的是利用大鼠新生兒腦缺血模型，觀察含氫氣生理鹽水對腦缺血後腦損傷的長期和短期保護作用。採用 7 天生大鼠，左側頸總動脈結紮，8%低氧 37 °C 處理 90 分鐘，製備動物模型。分別在模型製備後即刻和 8 小時後腹腔注射 5 ml/kg 飽和氫氣生理鹽水。24 小時後斷頭處死動物進行 TTC、尼氏和 TUNEL 染色。利用 caspase-3 活性、MDA 和 Iba-1 免疫組化染色評價細胞死亡、炎症和氧化損傷程度。利用自發活動實驗、水迷宮檢測 5 周後神經功能情況。結果發現，氫氣生理鹽水對能有效降低 caspase-3 活性、MDA, Iba-1 水準、梗死體積，提高長期神經行為功能。氫氣生理鹽水可能具有治療新生兒腦缺血等各類腦缺血性疾病的價值。

本文首次證明通過注射含氫鹽水可以治療缺血損傷，從日本首先發表呼吸 2% 氫治療腦缺血的文章以後，很多研究相繼發表，證明呼吸氫可以治療肝缺血、心肌缺血和小腸移植損傷，通過引用含氫水可以治療人類糖尿病後氧化損傷，可以治療應激導致的腦損傷，可以治療基因模型動物的腦損傷和動脈硬化。這些研究表明，給一定濃度的氫是一種非常好的治療氧化損傷的手段。但是，通過注射的方法在臨床上將是更理想的給藥手段。我們經過反復研究，製備出含氫液體，並用這種注射液治療腦損傷，效果理想。我們將在其他不同模型中繼續證明這種注射液的作用，並深入研究其作用機制。我們相信，本文章的發表將會有力推動氫生物學效應的研究。希望有興趣的戰友加入我們的團隊。

我們將來將希望在，缺血、炎症、創傷和各類慢性損傷模型中進行該課題研究，請繼續關注我們的工作，我們相信，這些研究將給人類健康帶來一個新的希望。氫的系列藥物將屬於高效、低毒、廣譜的治療藥物。

如果將來確實能實現臨床應用，本文將具有十分重要的意義。

Neuroprotective Effects of Hydrogen Saline in Neonatal Hypoxia-ischemia Rat Model

[/color]Abstract

Cerebral hypoxia-ischemia (HI) represents a major cause of brain damage in the term newborn. This study aimed to examine the short and long-term neuroprotective effect of hydrogen saline (H₂ saline) using an established neonatal HI rat pup model. Seven-day-old rat pups were subjected to left

common carotid artery ligation and then 90 min hypoxia (8% oxygen at 37 °C). H₂ saturated saline was administered by peritoneal injection (5 ml/kg) immediately and again at 8 h after HI insult. At 24 h after HI, the pups were decapitated and brain morphological injury was assessed by 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC), Nissl, and TUNEL staining. Acute cell death, inflammation and oxidative stress were evaluated at 24 h by studying caspase-3 activity, MDA measurement as well as Iba-1 immunochemistry in the brain. At 5 weeks after HI, spontaneous activity test and Morris water maze test were conducted. We observed that H₂ saline treatment reduced the caspase activity, MDA, Iba-1 levels, the infarct ratio, and improved the long-term neurological and neurobehavioral functions. H₂ saline has potentials in the clinical treatment of HI and other ischemia-related cerebral diseases.[color=red]

圖片資料:

其他相關文獻：

日本的第一篇文章

Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals - ?h4o.co.jp [PDF]

I Ohsawa, M Ishikawa, K Takahashi, M Watanabe, K ... - Nature Medicine, 2007 - nature.com

... 5a). Figure 5: Inhalation of hydrogen gas protects against ischemia-reperfusion injury. Figure 5 : Inhalation of hydrogen gas protects against ischemia-reperfusion injury. 🤖 Rats inhaled H₂ and 30% O₂ for 1 h under the anesthetics N₂O ...

被引用次數：14 - 相關文章 - 網頁搜索 - 圖書館搜索 - 所有 5 個版本

日本的文章

Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing ...

K Fukuda, S Asoh, M Ishikawa, Y Yamamoto, I Ohsawa ... - Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007 - Elsevier

We have recently showed that molecular hydrogen has great potential for selectively reducing cytotoxic reactive oxygen species, such as hydroxyl radicals, and that inhalation of hydrogen gas decreases cerebral infarction volume by ...

被引用次數：5 - 相關文章 - 網頁搜索 - 圖書館搜索 - 所有 3 個版本

The hydrogen highway to reperfusion therapy - ?h4o.co.jp [PDF]

KC Wood, MT Gladwin - Nature Medicine, 2007 - nature.com

During the ischemic phase of thromboembolic stroke, a blood clot travels to and lodges in the distal blood vessels in

the brain, blocking blood flow to the oxygen-starved tissue for a period of hours. This is followed by the ...

被引用次數：1 - 相關文章 - 網頁搜索 - 圖書館搜索 - 所有 4 個版本

[HTML] ?Advances in Emerging Nondrug Therapies for Acute Stroke 2007

AB Singhal, EH Lo - Stroke, 2008 - ahalibrary.com

From the Neuroprotection Research Laboratory, Program in Neuroscience, Harvard Medical School, and Department of

Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, Mass. ... Numerous clinical trials of thrombolytic and ...

相關文章 - 網頁快照 - 網頁搜索 - 所有 5 個版本

這個也是我們的文章：

Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia–ischemia rat model

J Cai, Z Kang, WW Liu, X Luo, S Qiang, JH Zhang, S ... - Neuroscience Letters, 2008 - Elsevier

Hypoxia–ischemia (HI) brain injury is a major cause of neuronal cell death especially apoptosis in the perinatal

period. This study was designated to examine the effect of hydrogen therapy on apoptosis in an established neonatal ...

相關文章 - 網頁搜索 - 圖書館搜索 - 所有 2 個版本

日本的文章

Consumption of Molecular Hydrogen Prevents the Stress-Induced Impairments in Hippocampus-Dependent ...

K Nagata, N Nakashima-Kamimura, T Mikami, I Ohsawa ... -

Neuropsychopharmacology, 2008 - nature.com

We have reported that hydrogen (H₂) acts as an efficient antioxidant by gaseous rapid diffusion. When water saturated

with hydrogen (hydrogen water) was placed into the stomach of a rat, hydrogen was detected at several M level in ...

相關文章 - 網頁搜索 - 所有 3 個版本

日本的文章

Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia–reperfusion ...

K Hayashida, M Sano, I Ohsawa, K Shinmura, K ... - Biochemical and Biophysical Research Communications, 2008 - Elsevier

Inhalation of hydrogen (H₂) gas has been demonstrated to limit the infarct volume of brain and liver by reducing

ischemia–reperfusion injury in rodents. When translated into clinical practice, this therapy must be most ...

被引用次數：1 - 相關文章 - 網頁搜索 - 圖書館搜索 - 所有 2 個版本

美國的文章

Hydrogen Inhalation Ameliorates Oxidative Stress in Transplantation Induced Intestinal Graft Injury.

BM Buchholz, DJ Kaczorowski, R Sugimoto, R Yang, Y ... - American Journal of Transplantation, 2008 - pt.wkhealth.com

ovid_logo. Search: Advanced Search. Ovid News. Learn about Ovid's new research content and products. Ovid Events.

Check out where Ovid is across the globe at industry conferences and events worldwide. ...

網頁搜索 - 圖書館搜索

日本的文章

Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/ ...

Y Sato, S Kajiyama, A Amano, Y Kondo, T Sasaki, S ... - Biochemical and Biophysical Research Communications, 2008 - Elsevier

Hydrogen is an established anti-oxidant that prevents acute oxidative stress. To clarify the mechanism of hydrogen's

effect in the brain, we administered hydrogen-rich pure water (H₂) to senescence marker protein-30 (SMP30)/ ...

網頁搜索 - 圖書館搜索

日本的文章

Inhibitory Effect of Electrolyzed Reduced Water on Tumor Angiogenesis

J Ye, Y Li, T Hamasaki, N Nakamichi, T Komatsu, T ... - Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2008 - J-STAGE

VEGF gene expression is initiated by extracellular signals including growth factors, mitogens, phorbol ester,

cytokines and extracellular stresses. The first three of these exogenous signals activate the Ras-Raf-MEK-ERK ...

相關文章 - 網頁搜索 - 圖書館搜索 - 所有 3 個版本

容易被遺漏的一篇早期法國文獻

Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasite-induced liver ...

B Gharib, S Hanna, OMS Abdallahi, H Lepidi, B ... - Comptes Rendus de l'Academie des Sciences Series III ..., 2001 - Elsevier

... All rights reserved. Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation

on parasite-induced liver inflammation. Première mise en évidence des propriétés anti-inflammatoires potentielles de l'hydrogène moléculaire. Jean Rosa. ...

被引用次數：2 - 相關文章 - 網頁搜索 - 圖書館搜索 - 所有 7 個版本

1 引言

新生兒腦損傷最重要的原因是腦缺血缺氧，雖然其機制不是很清楚，但是神經元細胞死亡或調亡可能在其中扮演重要的作用。值得一提的是在受到損傷的最初幾天內腦中半暗帶發生的凋亡是可以作為治療的靶點的，可是現在還沒有治療腦缺血缺氧病人的特異性手段。

在缺血性腦損傷包括新生兒缺血缺氧事件中炎症和氧化應激是凋亡的主要原因，有報導小神經膠質細胞參與了腦缺血缺氧誘導的炎症過程。小膠質細胞中的同種異體移植炎症因數-1 是其活性升高的一個指標。缺血缺氧後的氧化應激導致 DNA、細胞膜和蛋白的損傷，最終導致細胞凋亡，丙二醛是脂質胞膜氧化後的產物也是氧化損傷的標誌。

有報導氫氣在心、腦和肝缺血再灌注損傷後有保護作用，氫氣可以中和自由基減少氧化應激，可是臨床應用氫氣還要考慮其安全性和方便性，本研究中，我們給予新生缺血缺氧的動物模型腹膜內注射飽和的氫氣鹽溶液，考察其神經保護作用。

2 結果

2.1 尼氏染色法 我們用尼染檢測了氫氣鹽溶液的三個劑量組來找到其中的有效劑量，圖 1 顯示的是缺血缺氧 24 小時後的小狗腦皮層和海馬的尼染結果圖，發現在皮層和海馬的 CA1 區域有大量的深色緻密的神經元，而且 H2W 組的陽性細胞要多於模型組，我們用 5ml/kg 劑量組用於以下的研究，因為它的效果要好於其它劑量組。

2.2 TTC 染色 圖 2 顯示了出生 8 天的大鼠在缺血缺氧 24 小時後的 TTC 染色結果圖，發現模型組梗死區比例(10.8%)明顯高於 H2W 組(0.99%)，後者與正常對照組相當。

2.3 丙二醛含量 檢測缺血缺氧 24 小時後的丙二醛含量，發現模型組明顯高於對照組，而給予氫氣鹽溶液後可以降低缺血缺氧造成的 MDA 含量升高。

2.4 TUNEL 染色 圖 3 是不同組的 TUNEL 染色放大效果圖，從放大的圖看，海馬和皮層的細胞核可見被染色，結果顯示模型組有明顯增加的陽性染色，而給予氫氣鹽溶液後可明顯可降低核染，在正常小狗的組織樣本內也能見到一些核染的細胞。

2.5 細胞凋亡蛋白酶-3 的活性測定 圖 5 顯示了 caspase-3 活性測定結果，模型組皮層 caspase-3 的活性為 1.18 ± 0.23 ，而海馬為 0.93 ± 0.22 。在給予氫氣鹽溶液後可見其活性的明顯下降，結果分別為 0.12 ± 0.09 和 0.09 ± 0.10 ，這與 TUNEL 染色結果相同。

2.6 免疫組化分析 圖 4 顯示 Iba1 陽性細胞有小的核、固縮的胞質和細的分支突起，這種細胞在白質和灰質等實質中都有發現，它們的特徵外形和廣泛分佈與經典的分支小膠質細胞都高度一致。氫氣鹽水處理可明顯減低缺血缺氧 24 小時後的樣品陽性細胞的數目。

2.7 體重 不同組別在處理 15 天后沒有體重上的差異，在 20 天后卻發現模型組和給藥組體重上的差異，而對照組和給藥組沒有區別。

2.8 功能測試 本位反射實驗印證了模型組大鼠的感覺運動功能受到影響，0 分代表正常功能而 1 分和 2 分代表感覺運動功能的缺失。所有的對照組得分為 0，而 22.22% 的模型組得分為 0，77.78% 為 1，66.67% 為 2；63.64% 給藥組得分為 0，36.36% 得分為 1，9.09% 為 2。卡方檢驗組之間有顯著的差異。

2.9 自主活動測試 為了顯示行為學上的時間依賴性，圖 6 顯示了自發運動的軌跡和統計結果。結果提示所有的組大鼠在測試箱中隨著時間的增加活動呈減少態勢。可是給藥組比模型組更活躍，移動次數也增多，而且與正常組無區別，給藥組平均總距離也比模型組少。

2.10 Morris 水迷宮 測定缺血缺氧 24 小時後大鼠的避水潛伏期，發現到達平臺的時間對照組為 12 ± 1.23 秒，而模型組為 27 ± 3.21 秒，給予氫氣鹽水後時間大大縮短 (15 ± 1.89 秒)，而且給藥組與對照組無區別，提示氫氣鹽水提高了缺血缺氧造成的認知與學習能力的下降趨勢。

3 討論

我們考察了新生大鼠腹膜給予飽和氫氣鹽溶液的神經保護作用，短期作用提示了其明顯減少梗死面積，增加活的神經元數目，減少凋亡細胞數量，抑制 caspase-3 活性，阻止小膠質細胞啟動，減少氧化應激水準，這些短期的作用在缺血缺氧 5 周後可以轉為神經保護的長期作用，提示了氫氣鹽溶液治療新生兒腦功能障礙的一個潛在治療手段。

氫氣的神經保護作用是中和自由基，尤其是羥基自由基和過亞硝酸鹽。羥自由基是氫氧離子的中性形式，同時也是細胞代謝的正常產物，它呈高還原性，在體內很短的半衰期（9-10 秒）使其成為非常危險的基團。除此之外，細胞急劇氧化中產生了超氧負離子和一氧化氮，它們可以引起炎症反應，在正常情況下，它們一起反應並產生大量的活性氧分子—過氧亞硝酸鹽陰離子是潛在的氧化試劑，可引起 DNA 片段化與脂質氧化，同時它在體液中與二氧化碳反應形成反應中間體，後者可氧化巰基和硝酸酚類化合物，如酪氨酸。

在新生兒缺血缺氧腦損傷後，活性氧與活性氮，如 $\bullet\text{OH}$, O_2^- , hydrogen dioxide

(H₂O₂), NO, ONOO⁻在細胞死亡中扮演重要的作用，這其中•OH 和 ONOO⁻更是強的還原性並不加區分地與核酸、脂質和蛋白反應。腦有潛在的防禦體系，包括飲食中的自由基清除基（維生素 C 和維生素 E），內源性谷胱甘肽和抗活性氧自由基酶。可是，還沒有發現針對•OH 和 ONOO⁻的解毒系統。近來，Ohsawa 等發現了氫氣分子可選擇性減少自由細胞體系中的•OH and ONOO⁻，因此在大鼠的中腦動脈閉塞模型中產生抗氧化活性的治療作用。氫氣的這一能力可能是本實驗中其神經保護作用的機制。

近來研究報告顯示氫氣作為抗氧劑可以在腦與肝臟的缺血性損傷中通過選擇性清除•OH and ONOO⁻發揮保護作用，最近一篇文獻也提示了吸入氫氣減少了心肌缺血再灌注損傷的大鼠模型中的梗死區面積，給予腹膜注射氫氣鹽溶液可以防止應激造成的身體活動受限從而導致學習記憶下降。雖然 2% 氫氣的含量在臨床上是安全的，可是實施起來並不方便，因為這需要房間或者面罩，因此，用氫氣鹽溶液迅速注射就不用考慮安全性的問題了。

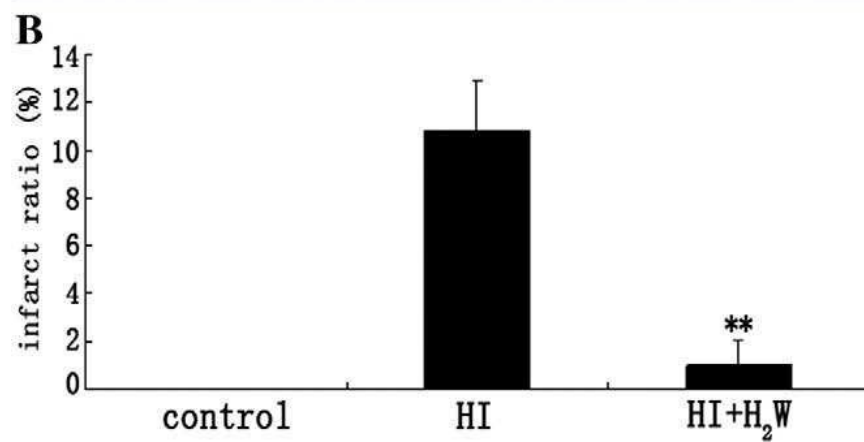
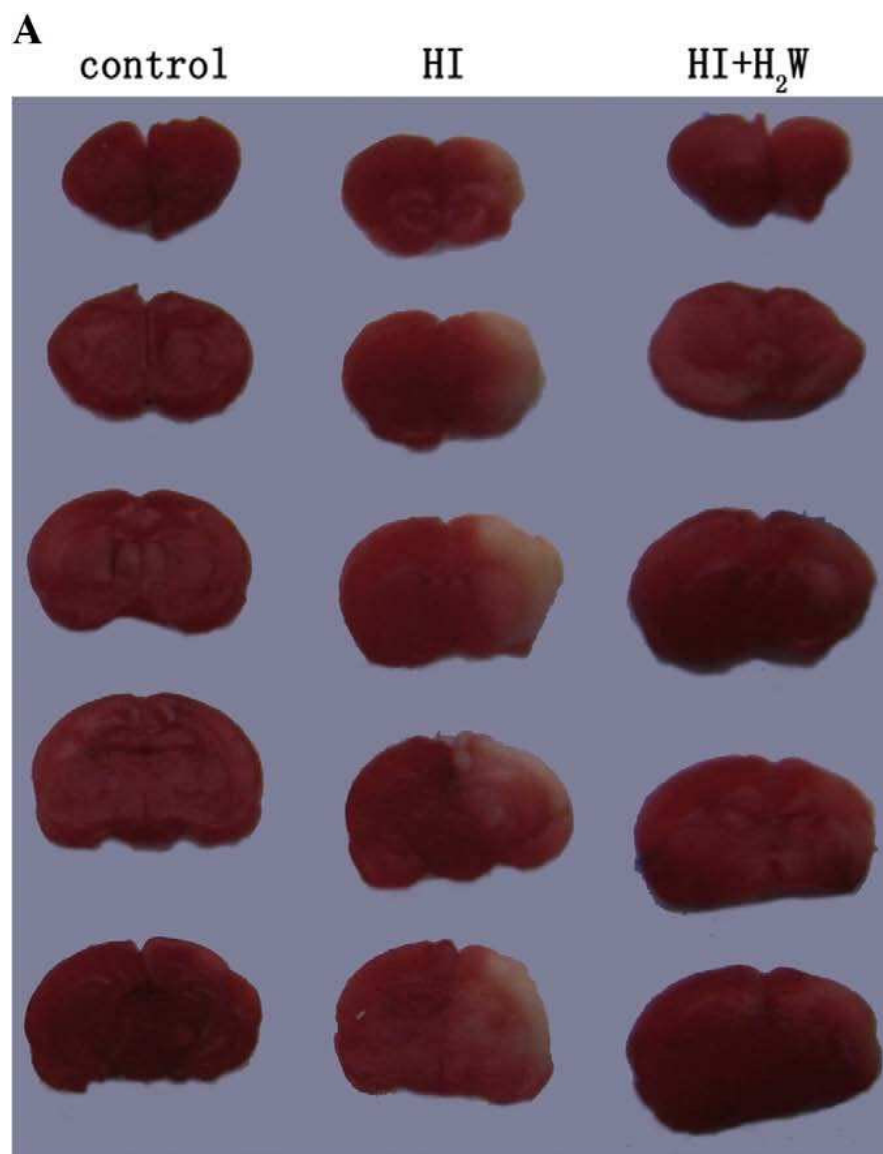
我們選擇性研究了腦損傷的兩個機制：炎症和氧化應激。小膠質細胞啟動可以引起炎症反應，因為在中樞神經系統記憶體在免疫細胞，它們對中樞性損傷如新生兒缺血缺氧起到正常的免疫應答作用並通過吞噬作用去除受損細胞。Iba1 是一個 147 個氨基酸的鈣結合蛋白，被普遍看作小膠質細胞的標誌，其基因和蛋白都與 AIF-1 類似，後者參與各種炎症反應，如有報導其在神經性炎症紊亂和腦缺血損傷引起的小膠質細胞啟動中起重要作用，其表達上調見於神經元細胞凋亡和中樞運動性神經元和感覺的受損退化。本研究中，氫氣鹽溶液減少腦損傷可能是通過抑制缺血缺氧造成的炎症性反應，除此之外，它也能通過減少 AIF-1 的表達而降低凋亡的發生，我們在另一組實驗中利用氫氣也得到相似的結果。氧化應激可能導致炎症的發生或者提高炎症反應，氫氣鹽溶液通過減輕新生兒腦中缺血缺氧造成的氧化應激就可以減少炎症和凋亡的發生。

即使氫氣鹽溶液和氫氣本身的藥代動力學有什麼不同還不清楚並值得進一步研究，鹽溶液優於氫氣的特點就是安全性、給藥的方便性和更高的溶解度，已證實高於 4% 的氫氣濃度可導致炎症與危險，應用氫氣還需要密封的房間或者面罩，以前的研究有用氫氣水溶液灌胃給藥的。即使口服給藥是安全的但是水中的氫氣容易蒸發並在胃中和小腸中損失，就很難控制濃度和吸收了，因此，我們利用腹膜注射給藥就能達到迅速抽取藥液迅速注射，從而避免氫氣逸到周圍了，氫氣鹽溶液的另一個比氫氣和水溶液優勢的就是可以達到更高的給藥濃度和準確度

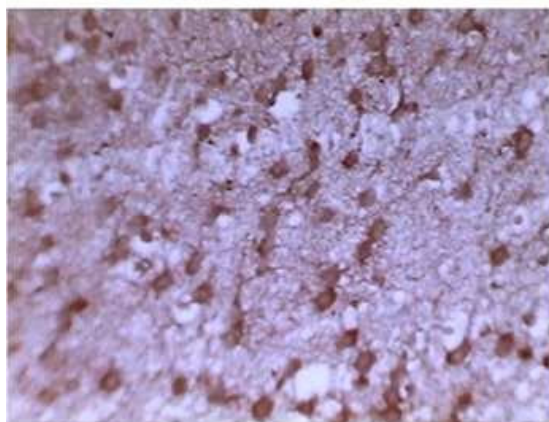
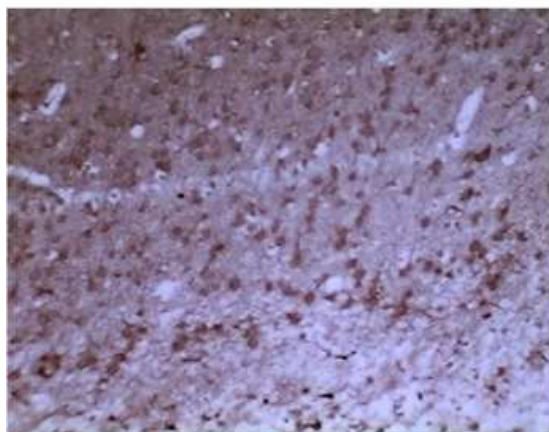
本研究特點就是評價了神經生物學和行為學上的長期作用，我們發現氫氣鹽溶液不僅能阻止或者減少早期的病理性改變諸如梗死，或者生化改變諸如炎症和氧化應激，也能產生長期的功能恢復作用。該結果提示了其在新生兒缺血缺氧或其他腦損傷臨床上的應用前景。總之，腹膜給予氫氣鹽溶液可以通過減輕炎症和氧

化應激減少新生兒缺血缺氧所造成的腦損傷，從而減少細胞凋亡的發生，提高長期的神經生物學和行為學功能。

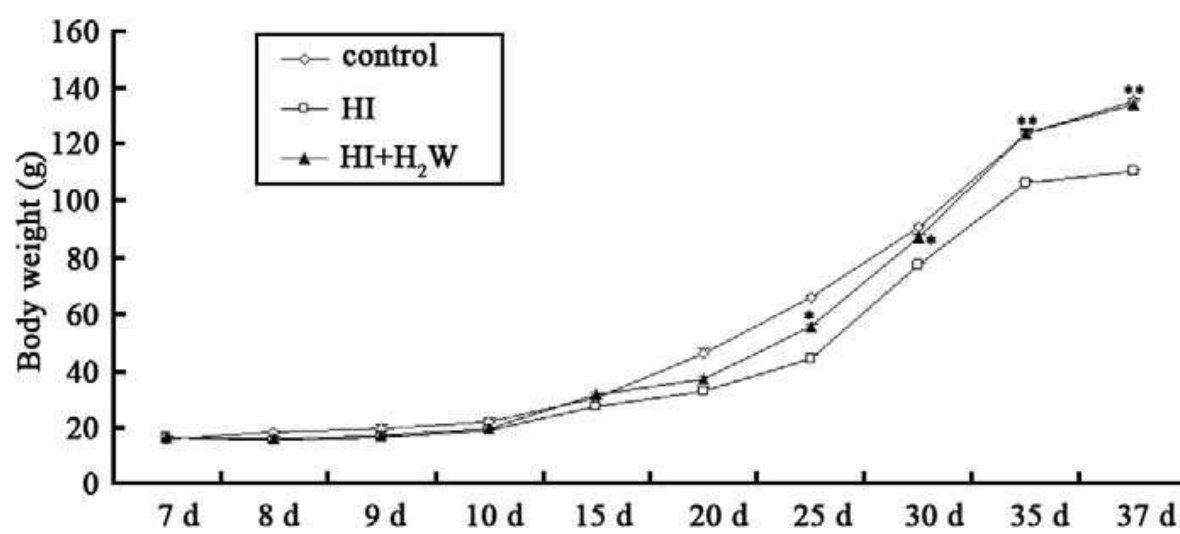
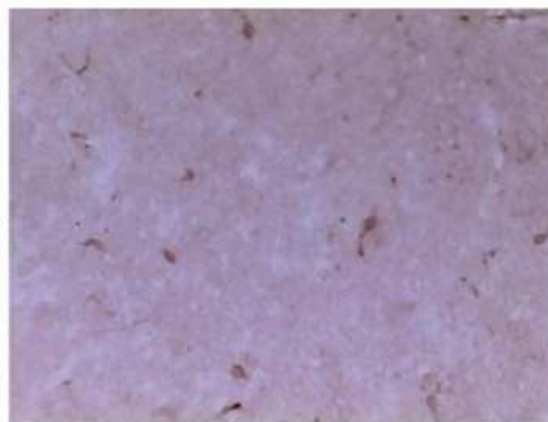
全文:brain res

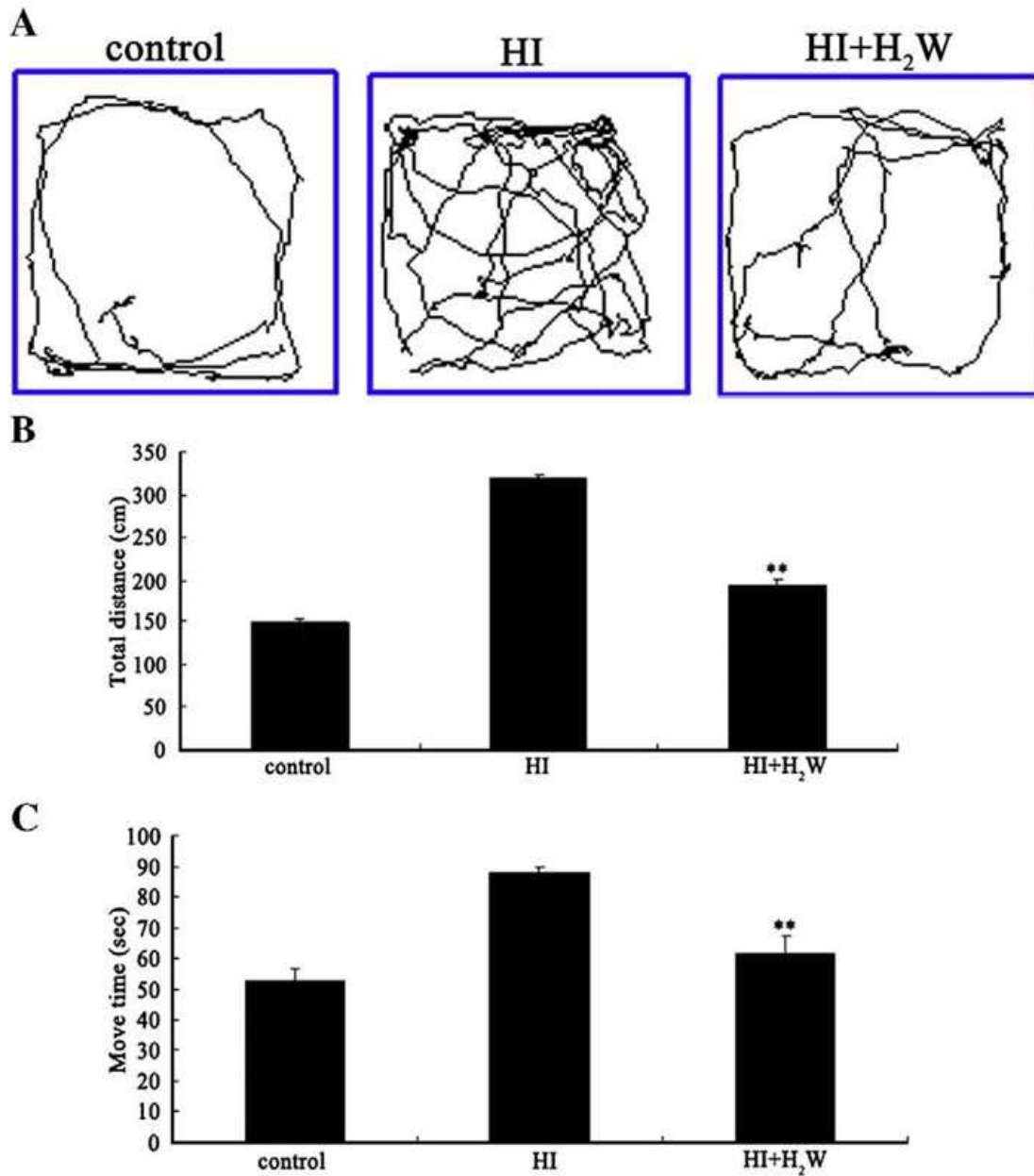


HI



HI+H₂W





本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-46243.html>

6-7 氫氣生理鹽水對局部持續性腦缺血的治療作用

已有 831 次閱讀 2012-9-24 06:55 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:的 氫氣 西京醫院 持續性

氫氣對腦缺血再灌注損傷的治療作用早就有許多報導,保護呼吸氫氣和注射氫氣生理鹽水,但腦缺血再灌注並不能代表所有的腦缺血類型,臨床上許多的腦缺

血並不會有再灌注，因此對持續性局部腦缺血是否具有治療作用，仍是需要回答的問題。最近來自第四具有大學西京醫院麻醉科和天津大學附屬醫院麻醉科的一項研究針對這一問題進行探討。

他們採用大鼠局灶持續性腦缺血模型，分別於缺血後不同時間注射不同劑量的氫氣生理鹽水，結果發現，儘管氫氣生理鹽水對局部腦血流沒有產生任何影響，但對腦梗死體積和神經功能均有明顯的改善作用，這種作用存在劑量依賴關係。同時對腦組織的炎症因數、抗氧化酶和氧化損傷指標產生顯著影響，可以降低炎症因數，提高組織保護氧化損傷的能力、降低組織氧化損傷。研究結果提示，氫氣作為一種良好的抗氧化物質，不僅對腦缺血再灌注損傷，而且對持續性缺血都可以具有治療作用。另外，氫氣對腦實質出血、蛛網膜下腔出血都具有治療作用，臨床證據發現對腦幹梗死具有治療價值，如果上述這些研究結果能獲得臨床研究的支持，那麼氫氣作為一種廣譜的各種類型腦血管疾病的治療手段，將具有非常巨大的臨床應用潛力。

不過這種美好願望也要考慮到治療時機，即使從動物模型角度，目前仍不清楚當治療時間延遲後，是否仍具有治療價值。例如我們的研究都是在缺血非常早期使用氫氣，但臨床患者大部分都在缺血一定時間後才可以獲得干預手段，而對時間比較長，腦組織壞死到一定程度，再進行干預，到底是否仍有作用，是非常令人懷疑的。

氫氣飽和生理鹽水對大鼠持續性腦缺血損傷的保護作用.pdf

Protective effects of hydrogen-rich saline in a rat model of permanent focal cerebral ischemia via reducing oxidative stress and inflammatory cytokines ☆

Jianjun Li1,

Department of Neurology, No. 323 Hospital of PLA, Xi'an 710054, Shaanxi Province, P. R. China

Hydrogen gas (H₂) as a new medical gas exerts organ-protective effects through regulating oxidative stress, inflammation and apoptosis. In contrast to H₂, hydrogen-rich saline (HS) may be more suitable for clinical application. The present study was designed to investigate whether HS can offer a neuroprotective effect in a rat model of permanent focal cerebral ischemia and what mechanism(s) underlies the effect. Sprague-Dawley rats were subjected to permanent focal cerebral ischemia induced by permanent middle cerebral artery occlusion (pMCAO). Different doses of HS or normal saline were intraperitoneally administered at 5 min after pMCAO or sham operation followed by injections at 6 h, 12 h and 24 h. Here, we found that HS treatment significantly reduced infarct volume and improved neurobehavioral outcomes at 24 h, 48 h and 72 h after pMCAO operation in a dose-dependent manner ($P < 0.05$). Moreover, we found that HS treatment dose-dependently increased the activities of endogenous antioxidant enzymes (SOD and CAT) as well as decreased the levels of oxidative

products (8-iso-PGF 2α and MDA) and inflammatory cytokines (TNF- α and HMGB1) in injured ipsilateral brain tissues at 6 h, 12 h and 24 h after pMCAO operation ($P<0.05$). Thus, hydrogen-rich saline dose-dependently exerts a neuroprotective effect against permanent focal cerebral ischemia, and its beneficial effect is at least partially mediated by reducing oxidative stress and inflammation. Molecular hydrogen may be an effective therapeutic strategy for stroke patients.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-616175.html>

6-8 氫氣對全腦缺血的治療作用

已有 1213 次閱讀 2011-3-6 11:23 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|關鍵字:治療效果 office style 歐洲

全腦缺血可出現於心臟停止這樣的緊急情況，氫氣通過抗氧化作用對腦局部缺血有治療效果，去年有歐洲學者報導呼吸停止引起的腦損傷與此有關，主要是氧氣不足的問題，全腦缺血不僅是缺氧而且是缺血。全腦缺血的模型比較常用的是四動脈模型，具體就是預先把椎動脈阻斷，次日進行頸總動脈阻斷在恢復血流，也就是說並非是完全持續阻斷，這類似與心臟停止跳動後的復蘇情況。來自南京軍區總醫院麻醉科的研究表明，氫氣生理鹽水能治療這類疾病，也就是說氫氣對那些因自縊、心臟停止的復蘇患者有治療價值。研究觀察了神經組織染色、細胞凋亡染色、炎症因數和氧化損傷等指標，確認這種效果，特別重要的是，即使在缺血再灌注後 6 小時給氫氣，這種效果仍存在。這一點非常重要，因為說明即使延遲治療仍有可能有效果。

本文將發表在外科研究雜誌。Journal of Surgical Research, *In Press, Uncorrected Proof*, Available online 2 March 2011

The Effect of Hydrogen-Rich Saline on the Brain of Rats with Transient Ischemia.pdf

Qing Ji, Kangli Hui, Lidong Zhang, Xuejun Sun, Weiyan Li, Manlin Duan

Background

Due to its antioxidant and anti-inflammatory properties, hydrogen gas (H $_2$) has protective effects on a variety of organs from damage induced by ischemia/reperfusion (I/R). In this study, we tested the protective effect of hydrogen-rich saline on the brain in a global cerebral I/R model.

Materials and Methods

We used a four-vessel occlusion model of global cerebral ischemia (15 min) and reperfusion, with rats. The rats were divided into four groups (n = 96: sham, I/R plus physiologic saline injected intraperitoneally, I/R plus hydrogen-rich saline injected intraperitoneally at the beginning of reperfusion, and I/R plus hydrogen-rich saline injected intraperitoneally 6 h after reperfusion began. One group of rats was sacrificed after 24 h of reperfusion. Malondialdehyde (MDA) was measured to quantify the oxidative stress. Caspase-3 was measured to indicate the status of apoptosis. Tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and nuclear factor- κ B (NF- κ B) were measured to monitor the inflammation. Another group of rats was sacrificed after 72 h of reperfusion to measure the histologic damages in hippocampus by hematoxylin and eosin staining and Nissl staining.

Results

Compared with rats with I/R only, hydrogen-rich saline treatment significantly improved the amount of surviving cells. NF- κ B, TNF- α , IL-6, MDA, and caspase-3 were all increased significantly by I/R injury. Hydrogen-rich saline reduced all these markers.

Conclusions

Our data demonstrate that intraperitoneal injection of hydrogen-rich saline has strong protective effect on the transient global cerebral ischemia-reperfusion rats.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-419263.html>

6-9 呼吸氫氣可治療高血糖增強腦出血誘發的腦出血損傷

已有 2085 次閱讀 2010-5-8 11:38 |個人分類:呼吸氫氣|系統分類:科研筆記|關鍵字: 氫氣

高血糖（糖尿病）是腦缺血後出血的重要誘導因素。本研究利用大鼠模型檢測了氫氣對這類損傷的作用。72 只 SD 大鼠分成 4 組，假手術組、腦缺血組、腦缺血治療組。所有動物腦缺血模型製備後 15 分鐘注射 50% 葡萄糖(6 ml/kg i.p.)。90 分鐘缺血後開始再灌注並同時呼吸氫氣 2 小時。注射 50% 葡萄糖後 0 h, 0.5 h, 4 h, 和 6 h 後分別檢測血糖水準，缺血後 24 小時後分別測定缺血和出血體積、神經行為學評分、氧化應激（8OH-dG、HNE 和 nitrotyrosine 分別代表核酸、脂肪和蛋白氧化損傷指標）、MMP9 和 2 活性。結果發現，呼吸氫氣能有效降低缺血和出血體積，提高神經行為學評分，效應與氧化應激 MMP9 和 2 活性的降低有關係。特別是發現在注射 50% 葡萄糖後 4 h（就是在呼吸氫氣 2 小時結束後 45 分鐘），血糖從 500 降低到 366 mg/dl，但治療對 ZO-1, occluding, collagen IV or aquaporin4 的表達沒有

影響（這說明什麼？應該好好分析一下）。該研究說明呼吸氫氣確實能對高血糖增強腦出血誘發的腦出血損傷有保護作用，但在氧化應激和血糖水準方面的具體機制需要深入研究。

HYDROGEN GAS REDUCED ACUTE HYPERGLYCEMIA-ENHANCED HEMORRHAGIC TRANSFORMATION IN A FOCAL ISCHEMIA RAT MODEL

C. H. CHEN,^{a,b} M. ANATOL,^a Y. ZHAN,^{a,c} W. W. LIU,^a R. P. OSTROWKI,^a J. TANG^a AND J. H. ZHANG^{a,d,e*}

^aDepartment of Physiology and Pharmacology, Loma Linda University, Loma Linda, CA, USA

^bDepartment of Anatomy and Embryology, *Peking University Health Science Center, Beijing, PR China*

^cDepartment of Neurosurgery, *the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, PR China*

^dDepartment of Neurosurgery, Loma Linda University, Loma Linda, CA, USA

^eDepartment of Anesthesiology, Loma Linda University, Loma Linda, CA, USA

Neuroscience xx (2010) xxx

Abstract—Hyperglycemia is one of the major factors for hemorrhagic transformation after ischemic stroke. In this study, we tested hydrogen gas on hemorrhagic transformation in a rat focal cerebral ischemia model. Sprague–Dawley rats (n₇₂) were divided into the following groups: sham; sham treated with hydrogen gas (H₂); Middle Cerebral Artery Occlusion (MCAO); and MCAO treated with H₂ (MCAO_H₂). All the rats received an injection of 50% dextrose (6 ml/kg i.p.) and underwent MCAO 15 min later. Following a 90 min ischemic period, hydrogen was inhaled for 2 h during reperfusion. We measured the level of blood glucose at 0 h, 0.5 h, 4 h, and 6 h after dextrose injection. Infarct and hemorrhagic volumes, neurologic score, oxidative stress (evaluating by the level of 8-Hydroxyguanosine (8OHG), 4-Hydroxy-2-Nonenal (HNE) and nitrotyrosine), matrix metalloproteinase (MMP)-2/MMP-9 activity were measured at 24 h after ischemia. We found that hydrogen inhalation for 2 h reduced infarct and hemorrhagic volumes and improved neurological functions. This effect of hydrogen is accompanied by a reduction of the expressions of 8OHG, HNE, nitrotyrosine and the activity of MMP-9. Furthermore, a reduction of the blood glucose level from 500_{32.51} to 366_{68.22} mg/dl at 4 h after dextrose injection was observed in hydrogen treated animals. However, the treatment had no significant effect on the expression of ZO-1, occluding, collagen IV or aquaporin4 (AQP4). In conclusion, hydrogen gas reduced the infarction, hemorrhagic transformation, and improved neurological functions in rat. The potential mechanisms of decreased oxidative stress and glucose levels after hydrogen

1111

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-321388.html>

6-10 氫氣生理鹽水對蛛網膜下腔出血後腦血管痙攣的治療作用

已有 1015 次閱讀 2012-5-27 07:56 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:腦血管痙攣 出血 office 蛛網膜 style

中風有三種類型，腦血管血栓或栓塞引起的腦梗死是腦組織缺血性病變；腦組織內血管出血的腦出血性改變；腦表面血管破裂引起的蛛網膜下腔出血。在這些類型中，缺血的發病率最高，但死亡率比較低，腦出血和蛛網膜下腔出血發病率比較低，但死亡率非常高。過去學術界對腦缺血的研究比較多，現在對腦出血和蛛網膜下腔出血的研究也逐漸增多。

蛛網膜下腔出血 (英文：Subarachnoid hemorrhage, SAH)，是多種病因所致腦底部或腦及脊髓表面血管破裂的急性出血性腦血管病，血液直接流入蛛網膜下腔，又稱為原發性蛛網膜下腔出血。常見的病因是腦動脈畸形、動脈瘤、血液疾病等。此外，危急臨床還可見因腦實質內，腦室出血，硬膜外或硬膜下血管破裂等血液穿破腦組織流入蛛網膜下腔者，稱之為繼發性蛛網膜下腔出血，又有外傷性蛛網膜下腔出血。蛛網膜下腔出血約占急性腦卒中的 10%，占出血性腦卒中的 20%。凡能引起腦出血的病因也能引起本病，但以顱內動脈瘤、動靜脈畸形、高血壓動脈硬化症、腦底異常血管網 (moya-moya 病) 和血液病等為最常見。多在情緒激動或過度用力時發病。動脈瘤好發於腦底動脈環的大動脈分支處，以該環的前半部較多見。動靜脈畸形多位於大腦半球大腦中動脈分佈區。

在氫氣和中風關係的研究中，對腦缺血的研究已經非常多，對腦出血的研究相對比較少，不過對蛛網膜下腔出血的研究目前已經有 3 篇文章報導。其中一篇來自美國，是呼吸氫氣對早期腦損傷的效果研究，另一篇來自南京大學，是關於神經細胞凋亡的研究。這裡又有一來自浙江大學附屬醫院神經外科的文章，是關於蛛網膜下腔出血後血管痙攣的效果觀察。

腦出血特別是蛛網膜下腔出血後，血管痙攣也是臨床上非常棘手的問題。其原因並不十分清楚，當血管破裂血流入腦蛛網膜下腔後，顱腔內容物增加，壓力增高，並繼發腦血管痙攣。一般認為，血管痙攣系因出血後血凝塊和圍繞血管壁的纖維索之牽引 (機械因素)，血管壁平滑肌細胞間形成的神經肌肉接頭產生廣泛缺

血性損害和水腫。由於血管痙攣可以導致繼發性腦組織缺血，加重病情，因此研究蛛網膜下腔出血不得不關注這個重要問題。本研究證明，氫氣生理鹽水注射可以減少血管痙攣的發生。

Beneficial effect of hydrogen-rich saline on cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rats

Yuan Hong^{1,†},

Songxue Guo^{1,†},

Sheng Chen

Abstract

Cerebral vasospasm (CV) remains a common and devastating complication in patients with subarachnoid hemorrhage (SAH). Despite its clinical significance and extensive research, the underlying pathogenesis and therapeutic perspectives of CV remain incompletely understood. Recently, it has been suggested that molecular hydrogen (H₂) can selectively reduce levels of hydroxyl radicals ($\cdot$ OH) and ameliorate oxidative and inflammatory injuries to organs in many models. However, whether H₂ can ameliorate CV after SAH is still unknown. This study was designed to evaluate the efficacy of H₂ in preventing SAH-induced CV. Experimental SAH was induced in Sprague-Dawley rats using cisterna magna blood injection. Hydrogen-rich saline (HS) was injected intraperitoneally (5 ml/kg) immediately and at 24 hr after injury. All rats were sacrificed 48 hr after the neurological examination scores had been recorded following SAH. Levels of oxidative stress and inflammation were evaluated. Basilar artery vasospasm was assessed by histological examination using light and transmission electron microscopy. HS treatment significantly improved neurological outcomes and attenuated morphological vasospasm of the basilar artery after SAH. In addition, we found that the beneficial effects of HS treatment on SAH-induced CV were associated with decreased levels of lipid peroxidation, increased activity of antioxidant enzymes, and reduced levels of proinflammatory cytokines in the basilar artery. These results indicate that H₂ has the potential to be a novel therapeutic strategy for the treatment of CV after SAH, and its neuroprotective effect might be partially mediated via limitation of vascular inflammation and oxidative stress. © 2012 Wiley Periodicals, Inc.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-575378.html>

6-11 氫氣可以抑制腦出血後肥大細胞啟動

已有 538 次閱讀 2013-2-9 07:58 |個人分類:呼吸氫氣|系統分類:論文交流|關鍵字:氫氣 的 Linda style

氫氣在多種中樞神經損傷模型中被證明有很好的神經保護作用，其作用機制一般都歸因於氫氣的抗氧化作用。來自美國 Loma Linda 大學 Manaenko 等關於呼吸氫氣對小鼠腦出血的治療作用和氫氣可以阻斷出血後腦組織內肥大細胞啟動有關的文章。最近發表在國際知名雜誌 Crit Care Med 上。

肥大細胞 mast cell 是和血液的嗜堿性顆粒細胞同樣，具有強嗜鹼性顆粒的組織細胞。存在於血液中的這類顆粒，含有肝素、組織胺、5-羥色胺，由細胞崩解釋放出顆粒以及顆粒中的物質，可在組織內引起速髮型過敏反應（炎症）。由於在肥大細胞上結合的 IgE 抗體和抗原的接觸，使細胞多陷於崩壞。腦缺血和腦出血也存在炎症反應，也會在早期（6 小時）出現肥大細胞的浸潤和啟動。在腦缺血和腦出血的炎症反應中發揮重要作用。

由於曾經有學者報導，氫氣可以通過阻斷肥大細胞啟動對皮膚過敏具有治療作用（2009 BBRC），那麼考慮到氫氣對腦出血具有治療作用，是否其治療作用也和阻斷肥大細胞啟動有關。這一研究正是沿著這一思路開展。

首先用膠原酶腦內注射誘導出腦出血模型，呼吸氫氣治療，採用出血後 2 4 小時 7 2 小時血腦屏障、神經功能評價作為整體效果的分析，用 western blot 和免疫組織化學方法確定肥大細胞啟動清楚（出血後 6 小時，千萬不要檢測 2 4 小時和 7 2 小時的情況）。治療效果最後採用自體血注射腦出血模型確認（膠原酶模型畢竟和真實的出血不同，採用多個模型相互驗證可以提高結果的可信度）。研究結果發現，模型組動物代表肥大細胞啟動的 Lyn 激酶磷酸化水準提高，胰酶釋放增加，肥大細胞脫顆粒情況增加。而氫氣治療組在腦屏障和神經功能改善的情況下，上述改變都受到抑制，說明氫氣治療腦出血有效，而且和阻斷肥大細胞啟動有關。

關於氫氣生物學研究目前似乎走到一個瓶頸，大家無法找到理想的研究模式，其原因很多，其中一種原因是受到研究者思路的限制，大家不願意或不敢提出自己的想法，只按照別人的研究思路，這非常不利於問題的解決。從總體上考慮，氫氣的作用很明確，機制不清楚，那麼怎麼探討，從什麼角度探討都不應該限制，可能目前最好的方法是不考慮作用的重要性，只考慮是否參與，最後再慢慢比較和確認最合理的解釋和途徑。

Crit Care Med. 2013 Feb 5. [Epub ahead of print]

Hydrogen Inhalation Ameliorated Mast Cell-Mediated Brain Injury After Intracerebral Hemorrhage in Mice.

Manaenko A, Lekic T, Ma Q, Zhang JH, Tang J.

Department of Physiology and Pharmacology, Loma Linda University Medical Center, Loma Linda, CA. This work is attributed to the Department of Physiology and Pharmacology, Loma Linda University, Loma Linda, CA.

OBJECTIVE:: Hydrogen inhalation was neuroprotective in several brain injury models. Its mechanisms are believed to be related to antioxidative stress. We investigated the potential neurovascular protective effect of hydrogen inhalation especially effect on mast cell activation in a mouse model of intracerebral hemorrhage. **DESIGN::** Controlled in vivo laboratory study. **SETTING::** Animal research laboratory. **SUBJECTS::** 171, 8-wk-old male CD-1 mice were used. **INTERVENTIONS::** Collagenase-induced intracerebral hemorrhage model in 8-wk-old male CD-1 mice was used. Hydrogen was administrated via spontaneous inhalation. The blood-brain barrier permeability and neurological deficits were investigated at 24 and 72 hrs after intracerebral hemorrhage. Mast cell activation was evaluated by Western blot and immuno-staining. The effects of hydrogen inhalation on mast cell activation were confirmed in an autologous blood injection model intracerebral hemorrhage. **MEASUREMENT AND MAIN RESULTS::** At 24 and 72 hrs post intracerebral hemorrhage, animals showed blood-brain barrier disruption, brain edema, and neurological deficits, accompanied with phosphorylation of Lyn kinase and release of tryptase, indicating mast cell activation. Hydrogen treatment diminished phosphorylation of Lyn kinase and release of tryptase, decreased accumulation and degranulation of mast cells, attenuated blood-brain barrier disruption, and improved neurobehavioral function. **CONCLUSION::** Activation of mast cells following intracerebral hemorrhage contributed to increase of blood-brain barrier permeability and brain edema. Hydrogen inhalation preserved blood-brain barrier disruption by prevention of mast cell activation after intracerebral hemorrhage.

PMID: 23388512 [PubMed - as supplied by publisher]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-660681.html>

6-12 呼吸少量氫氣能有效治療腦創傷，改善腦功能

已有 2776 次閱讀 2010-7-23 16:32 | 個人分類:[呼吸氫氣](#) | 系統分類:[科研筆記](#) | 關鍵字:[氫氣](#)

腦創傷是一種嚴重的創傷，在年輕人中容易發生，可導致死亡和嚴重神經功能障礙。呼吸氫氣通過選擇性抗氧化治療疾病，腦創傷的病理生理過程中也與氧化損傷關係密切。來自中國第四軍醫大學西京醫院神經外科的研究表明，呼吸氫氣能有效治療大鼠腦創傷，該研究給氫氣方法是在損傷後 5 分鐘到 5 小時連續呼吸 2% 的氫氣，通過檢測腦水腫、血腦屏障、神經功能和損傷體積等指標，研究結果發現，呼吸氫氣對腦創傷的治療效果明顯。通過對抗氧化酶和氧化損傷指標的檢測發現，氫氣能增加腦組織抗氧化能力，減輕腦創傷後腦組織氧化損傷。研究提示，呼吸氫氣可通過減輕氧化應激改善腦創傷程度。給臨床治療該疾病提供了一個重要思路。這個文章也是中國的第 17 篇論著（見[氫氣全部文獻彙編](#)）。

評價，第四軍醫大學西京醫院麻醉科已經發表了 2 篇呼吸氫氣治療系統炎症方面的文章，本文章是其第三篇論文，從研究思路，儘管模型是新的，研究的手段沒有特別。研究手段包括，採用 Evans Blue 測定血腦屏障、幹濕比測定含水量、行為學檢測運動能力、SOD，CAT，MDA 等檢測氧化指標，可以說簡單便宜，估計總經費不超過 1 萬元就可以做出來了。

顯然該研究可以從炎症角度（測定各種因數和一些信號分子）、細胞凋亡角度（形態學、蛋白或活性檢測）進行擴展。從血腦屏障角度，可以從檢測血腦屏障方法（IgG）相關因數（MMP 水通道等）。從氧化應激角度，可以從內質網應激角度深入。也可以從興奮毒性角度檢測各種神經遞質水準。總之，想像的空間很大。這個工作與長征醫院麻醉科關於[脊髓損傷的研究](#)可以形成對應，都屬於中樞神經系統創傷類的研究。

Beneficial effects of hydrogen gas in a rat model of traumatic brain injury via reducing oxidative stress

Xituan Ji^{a,1}, Wenbo Liu^{a,1}, Keliang Xie^{b,1}, Weiping Liu^a, Yan Qu^a, Xiaodong Chao^a, Tao Chen^a, Jun Zhou^c and Zhou Fei^a.

^a Department of Neurosurgery, Xijing Institute of Clinical Neuroscience, Xiing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, P. R. China

^b Department of Anesthesiology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, P. R. China

^c Department of Pharmacy, Urumqi General Hospital of PLA, Urumqi 830000, P. R. China

Accepted 14 July 2010.

Available online 21 July 2010.

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) is a leading cause of mortality and disability among the young population. It has been shown that hydrogen gas (H₂) exerts a therapeutic antioxidant activity by selectively reducing hydroxyl radical (•OH, the most cytotoxic ROS). Recently, we have found that H₂ inhalation significantly improved the survival rate and organ damage of septic mice. In the present study, we investigated the effectiveness of H₂ therapy on brain edema, blood-brain barrier (BBB) breakdown, neurological dysfunction and injury volume in TBI-challenged rats. In addition, we investigated the effects of H₂ treatment on the changes of oxidative products and antioxidant enzymes in brain tissue of TBI-challenged rats. Hydrogen treatment was given by exposure to 2% H₂ from 5 minutes to 5 hours after sham or TBI operation, respectively. Here, we found that TBI-challenged rats showed significant brain injuries characterized by the increase of BBB permeability, brain edema and lesion volume as well as neurological dysfunction, which was significantly attenuated by 2% H₂ treatment. In addition, we found that the decrease of oxidative products and the increase of endogenous antioxidant enzymatic activities in brain tissue may be associated with the protective effects of H₂ treatment in TBI-challenged rats. The present study supports that H₂ inhalation may be a more effective therapeutic strategy for patients with TBI.

Keywords: Traumatic brain injury (TBI); reactive oxygen species (ROS); oxidative stress; hydrogen gas

201007

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-346688.html>

6-13 氫氣對新生兒窒息後腦損傷有保護作用

已有 2088 次閱讀 2010-7-27 11:05 | 個人分類:呼吸氫氣 | 系統分類:科研筆記 | 關鍵字: 氫氣

兩年前，我們課題組曾經報導，呼吸氫氣對新生兒缺血缺氧腦損傷具有保護作用，本研究是採用豬為模型，用停止呼吸來模擬窒息，更符合臨床新生兒窒息的實際，結果發現呼吸氫氣對窒息引起的神經損傷有明確的保護作用，而且對窒息後腦網膜血管二氧化碳反應性有明顯增加效應，提示對血管損傷也有很好的保護作用。從作者單位是匈牙利 Department of Physiology [F.D., O.O., A.Z., V.T., M.H.], Department of Dermatology and Allergology [I.N.], Department of Medical Informatics [F.B.] University of Szeged School of Medicine, Szeged, H-6720, Hungary; Department of Pediatrics [P.T.], University Teaching Hospital Orosháza, Orosháza, H-5900,

Hungary.這是自日本、中國和美國之後，另外增加了一個國家參與氫氣生物學效應研究的國家：匈牙利

論文摘要，氫氣能中和毒性活性氧，氧化應激是新生兒窒息後神經損傷的重要機制。本研究讓動物呼吸含 2.1% 氫氣的空氣，結果發現能有效保護窒息引起的腦血管反應性和腦組織病理改變。動物分成 2 組，呼吸空氣組和空氣含氫氣組，並分別分成不同的時間組。窒息方法是停止呼吸 10 分鐘，然後通氣 4 小時。復蘇後，腦組織進行形態學觀察。腦膜血管直徑通過在體血管反應性檢測，動物呼吸 5-10% 二氧化碳和 10-4M NMDA，採用顱骨開窗，顯微鏡檢測窒息前和窒息後 1 小時對比血管直徑。病理學檢測結果發現，呼吸氫氣能對所有檢測部位：如大腦皮層、海馬、基底核、小腦和腦幹窒息引起的神經損傷均有明顯的治療作用。而且呼吸氫氣能有效保護窒息引起的腦血管反應性降低（二氧化碳呼吸，但對 NMDA 誘導效應無作用）。研究結果提示，呼吸氫氣對新生兒窒息後神經損傷具有非常理想的保護作用。

Hydrogen is neuroprotective and preserves cerebrovascular reactivity in asphyxiated newborn pigs [全文](#)

Domoki, Ferenc; Oláh, Orsolya; Zimmermann, Aliz; Németh, István; Tóth-Szuki, Valéria; Hugyecz, Marietta; Temesvári, Péter; Bari, Ferenc

Department of Physiology [F.D., O.O., A.Z., V.T., M.H.], Department of Dermatology and Allergology [I.N.], Department of Medical Informatics [F.B.] University of Szeged School of Medicine, Szeged, H-6720, Hungary; Department of Pediatrics [P.T.], University Teaching Hospital Orosháza, Orosháza, H-5900, Hungary.

Abstract

Hydrogen (H₂) has been reported to neutralize toxic reactive oxygen species (ROS). Oxidative stress is an important mechanism of neuronal damage after perinatal asphyxia. We examined if 2.1% H₂-supplemented room air (H₂-RA) ventilation would preserve cerebrovascular reactivity (CR) and brain morphology after asphyxia/reventilation (A/R) in newborn pigs. Anesthetized, ventilated piglets were assigned to one of the following groups: A/R with RA or H₂-RA ventilation (A/R-RA and A/R-H₂-RA; n=8,7), and respective time control groups (n=9,7). Asphyxia was induced by suspending ventilation for 10 min, followed by reventilation with the respective gases for 4 hours. After euthanasia, the brains were processed for neuropathological examination. Pial arteriolar diameter changes to graded hypercapnia [5-10%CO₂ inhalation] and NMDA, [10-4M]) were determined using the closed cranial window/intravital microscopy before and 1h after asphyxia. Neuropathology revealed that H₂-RA ventilation significantly reduced neuronal injury induced by A/R in virtually

all examined brain regions including the cerebral cortex, the hippocampus, basal ganglia, cerebellum, and the brainstem. Furthermore, H2-RA ventilation significantly increased CR to hypercapnia after A/R (% vasodilation was 23+/-4% versus 41+/-9%, *p<0.05). H2-RA ventilation did not affect ROS-dependent CR to NMDA. In summary, H2-RA could be a promising approach to reduce the neurological deficits after perinatal asphyxia.*

(C) International Pediatrics Research Foundation, Inc. 2010. All Rights Reserved.

Published Ahead-of-Print

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-347672.html>

6-14 氫共同呼吸可以對抗新生兒七氟烷麻醉後腦損傷

已有 637 次閱讀 2012-12-11 09:32 |個人分類:呼吸氫氣|系統分類:科研筆記|關鍵字:有效 新生兒

氫共同呼吸可以對抗七氟烷新生兒麻醉後腦損傷

Coadministration of Hydrogen Gas as Part of the Carrier Gas Mixture Suppresses N.pdf

對疾病的治療，從根本上來講，一般不如預防疾病的發生。例如新生兒窒息後腦損傷，無論採用什麼方法，總不如減少窒息的發生。腦外傷最大的因素是交通事故，水準高的醫療救治絕對不如把重點放在減少交通事故的發生率的意義更大。治療酒精中毒肯定不如避免酗酒來的徹底。我們過去一直研究各種手段治療和預防新生兒腦損傷，雖然都獲得不錯的治療效果。但這些治療都是在“預先”設計好的治療程式下才可以有效。我們為了達到效果，在治療時機上，肯定在損傷發生在早期，在治療物件上，一般選擇相對不十分嚴重的，但又不可乙太輕微。如果疾病模型損傷程度很大，大多數所謂的實驗治療手段都無能為力。設想一下，一個巨大的機體無法承受的損傷因素，水準再高也無法有效治療。其實在臨床上，一個疾病患者是否可以獲得滿意的治療效果，最大的前提是這個患者具有可治療性。可治療性包括我們對疾病規律的認識，對患者情況的把握，對治療手段和時機的理想應用等。否則醫術是無法獲得有效結果的。

這裡有一個最近發表在<<麻醉學>>上的研究非常值得關注，至少比那些所謂的重要疾病更有現實價值。麻醉是外科手術最重要的基礎，但麻醉本身也可以引起患者的意外和損傷。在治療疾病的同時，如何減少因治療引起的相關損傷是非常值得探討和研究的問題。由於氧化損傷被認為是 Sevoflurane 麻醉引起的腦損傷的重要原因之一，而氫氣具有理想的抗氧化效果，本研究目的是觀察在麻醉的同時混合氫氣是否可以預防 Sevoflurane 麻醉引起的腦損傷。本研究採用常規的研究技術，在麻醉氣體中混合 1.3% 的氫（為什麼用這個濃度，而不是 1%，2%，4% 甚

至更高濃度？)，通過形態學，蛋白分析和行為學研究等分析氫對預防這類損傷的效果。結果發現，氫對該麻醉劑引起的神經細胞凋亡和神經行為學改變具有治療作用。根據這一研究，可以考慮在臨床開展麻醉的吸入氣中加入一定濃度的氫，來避免這一類幾乎是必然的損傷。

Coadministration of Hydrogen Gas as Part of the Carrier Gas Mixture Suppresses Neuronal Apoptosis and Subsequent Behavioral Deficits Caused by Neonatal Exposure to Sevoflurane in Mice

Yonamine, Ryuji M.D.; Satoh, Yasushi Ph.D.; Kodama, Mitsuyoshi M.D.; Araki, Yoshiyuki M.D.; Kazama, Tomiei M.D., Ph.D.

Background: In animal models, several anesthetics induce widespread increases in neuronal apoptosis in the developing brain with subsequent neurologic deficits. Although the mechanisms are largely unknown, the neurotoxicity may, at least in part, be due to elevated oxidative stress caused by mitochondrial dysfunction. In an investigation of potential therapies that could protect against this type of damage, we studied the effects of molecular hydrogen on anesthetic-induced neurotoxicity in the developing mouse brain.

Methods: Six-day-old C57BL/6 mice were exposed to 3% sevoflurane for 6 h with or without hydrogen (< 1.3%) as part of the carrier gas mixture. Apoptosis was evaluated by immunohistochemical staining for cleaved caspase-3 (n = 8-10/group). Western blot analysis for cleaved poly-(adenosine diphosphate-ribose) polymerase was also performed to examine apoptosis (n = 3-6/group). Oxidative stress was assessed by immunohistochemical staining for 4-hydroxy-2-nonenal (n = 8/group). Long-term memory and social behavior were examined using the fear conditioning test and the sociability test, respectively (n = 18-20/group).

Results: Western blot analysis showed that coadministration of 1.3% hydrogen gas significantly ($P < 0.001$) reduced the level of neuronal apoptosis to approximately 40% compared with sevoflurane exposure alone. Immunohistochemical analysis showed that hydrogen reduced oxidative stress induced by neonatal sevoflurane exposure. Although neonatal sevoflurane exposure caused impairment in long-term memory and abnormal social behaviors in adulthood, mice coadministered hydrogen gas with sevoflurane did not exhibit these deficits.

Conclusions: Inhalation of hydrogen gas robustly decreased neuronal apoptosis and subsequent cognitive impairments caused by neonatal exposure to sevoflurane.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-641406.html>

6-15 日本國防醫學院開展氫氣治療急性腦損傷研究

已有 1144 次閱讀 2013-7-30 08:00 | 個人分類:呼吸氫氣 | 系統分類:論文交流

日本國防醫學院開展氫氣治療急性腦損傷研究

氫氣生物學效應發現後，學者們對各類腦缺血損傷，例如局灶性腦缺血、全腦缺血、心臟驟停引起的腦缺血等模型進行了多種探討。日本國防醫科大學神經外科研究所是這個領域活躍的研究小組，先後針對血液中血小板功能、全腦缺血、人類腦幹缺血以及人類靜脈注射氫氣生理鹽水安全性等進行了探討，已經發表相關論文 5 篇。現在發表的論文是針對雙側頸總動脈結紮引起的腦內海馬神經細胞損傷以及腦水中的治療效果進行了觀察，文章發在 *Acta Neurochir Suppl.* 2013;118:61-3. doi: 10.1007/978-3-7091-1434-6_10。該小組是神經急性損傷方面的活躍小組。

最近研究發現，分子氫選擇性地中和羥基自由基可發揮抗氧化治療作用，已經在大鼠大腦中動脈閉塞模型中證明瞭該效應。本研究的目的是探討是否氫氣對雙側頸總動脈閉塞(BCCAO)模型仍然有治療效果。選擇雄性 C57BL/6j 小鼠採用一過性 BCCAO 與非創傷性動脈瘤夾。老鼠被分為三組:假手術組、BCCAO 呼吸 1.3% 氫氣。非侵入性和非接觸式鐳射多普勒血流灌注成像連續監測兩半球皮質腦血流量(CBF)。同時記錄生命體征，缺血後 24 小時對氧化應激評估通過測量水準的 8 羥基去氧鳥苷(8-OHdG),海馬 CA1 區神經元損傷，和腦水含量評估。氫氣治療對生命體征或 CBF 值沒有明顯影響，然而可減少 8-OHdG 的表達，減少海馬 CA1 區神經元損傷，抑制腦水含量。研究結果提示，氫氣呼吸對小鼠 BCCAO 模型腦損傷具有治療作用。

氫氣的效應研究似乎很受軍隊醫學研究學者的重視，美國的航天局開展對太空輻射的研究，中國的三個軍醫大學、南京總醫院、北京總醫院、瀋陽總醫院等進行了大量氫氣生物學效應方面的研究。具有軍事應用價值的領域主要集中在特種醫學、放射病、重症醫學、神經損傷修復、失重等領域。

Acta Neurochir Suppl. 2013;118:61-3. doi: 10.1007/978-3-7091-1434-6_10.

The effect of hydrogen gas on a mouse bilateral commoncarotid artery occlusion.

NagataniK, TakeuchiS, KobayashiH, OtaniN, WadaK, FujitaM, NawashiroH, TachibanaS, ShimaK. Department of Neurosurgery, National DefenseMedical College, Saitama, Japan. naval.kimi@gmail.com

日本國防醫學院神經外科系目前已經發表 5 篇關於氫氣生物學效應的論文

1. NagataniK, Takeuchi S, Kobayashi H, Otani N, Wada K, Fujita M, Nawashiro H, TachibanaS, Shima K. The effect of hydrogen gas on a mouse

bilateral common carotid artery occlusion. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;118:61-3. doi:10.1007/978-3-7091-1434-6_10.

2. Nagatani K, Nawashiro H, Takeuchi S, Tomura S, Otani N, Osada H, Wada K, Katoh H, Tsuzuki N, Mori K. Safety of intravenous administration of hydrogen-enriched fluid in patients with acute cerebral ischemia: initial clinical studies. *Med Gas Res.* 2013 Jun 25;3(1):13. [Epub ahead of print]
3. Takeuchi S, Wada K, Nagatani K, Osada H, Otani N, Nawashiro H. Hydrogen may inhibit collagen-induced platelet aggregation: an ex vivo and in vivo study. *Intern Med.* 2012;51(11):1309-13. Epub 2012 Jun 1.
4. Nagatani K, Wada K, Takeuchi S, Kobayashi H, Uozumi Y, Otani N, Fujita M, Tachibana S, Nawashiro H. Effect of hydrogen gas on the survival rate of mice following global cerebral ischemia. *Shock.* 2012 Jun;37(6):645-52. doi:10.1097/SHK.0b013e31824ed57c.
5. Ono H, Nishijima Y, Adachi N, Tachibana S, Chitoku S, Mukaiharu S, Sakamoto M, Kudo Y, Nakazawa J, Kaneko K, Nawashiro H. Improved brain MRI indices in the acute brain stem infarct sites treated with hydroxyl radical scavengers, Edaravone and hydrogen, as compared to Edaravone alone. A non-controlled study. *Med Gas Res.* 2011 Jun 7;1(1):12. doi: 10.1186/2045-9912-1-12.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-712458.html>

6-16 呼吸氫氣對雙側頸總動脈缺血再灌注腦損傷的治療作用

已有 485 次閱讀 2013-6-5 14:40 | 個人分類:呼吸氫氣 | 系統分類:論文交流

呼吸氫對多種器官缺血再灌注損傷的治療作用已經有非常多的報導，但過去沒有人採用雙側頸總動脈缺血再灌注腦損傷進行研究，來自日本國防醫科大學神經外科的學者最近報導了呼吸氫對這類損傷的治療作用的研究。模型採用雙側頸總動脈結紮，45 分鐘後恢復血流，並連續檢測腦血流 180 分鐘。研究動物選擇雄性 C57BL/6J 小鼠，將動物分成假手術組、模型組和治療組，治療組動物呼吸 1.3% 氫氣，手術（45 分鐘+180 分鐘）結束後，給動物連續呼吸 3 小時治療氣體，手術後第 2 和第 3 天同樣呼吸 3 小時（每天一次 3 小時連續 3 天），分別對腦含水量、海馬神經細胞病理學改變和免疫組織化學檢測氧化指標（8 羥基去氧鳥嘌呤）。研究結果發現，和對照組相比，呼吸氫組動物上述指標有明顯改變。結果提示，氫呼吸對雙側頸總動脈缺血再灌注腦損傷具有治療作用。

http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-7091-1434-6_10#

The Effect of Hydrogen Gas on a Mouse Bilateral Common Carotid Artery Occlusion

In recent studies, molecular hydrogen selectively reduced the levels of hydroxyl radicals in vitro and exerted a therapeutic anti-oxidant activity in a rat middle cerebral artery occlusion model. The aim of this study was to investigate the effect of hydrogen gas on a mouse bilateral common carotid artery occlusion (BCCAO) model. Male C57BL/6J mice were subjected to transient BCCAO with a nontraumatic aneurysm clip. The mice were divided into three groups: sham, BCCAO, and BCCAO treated with 1.3 % hydrogen gas. Cerebral blood flow (CBF) in the cortex was measured sequentially for both hemispheres with a non-invasive and noncontact laser Doppler blood perfusion imager during the procedure. Vital signs were also recorded. Oxidative stress evaluated by measuring the level of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), neuronal injury in the hippocampal CA1 sector, and brain water content were assessed 24 h after ischemia. The hydrogen gas treatment had no significant effect on vital signs or CBF values. However, the reduction of the expression of 8-OHdG, the decrease in the neuronal injury in the hippocampal CA1 sector, and the attenuation in brain water content were observed in hydrogen-treated mice. In conclusion, hydrogen gas might be effective in a mouse BCCAO model.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-696788.html>

6-17 氫氣鹽水治療一氧化碳中毒後腦免疫性損傷

已有 677 次閱讀 2012-11-14 20:39 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: office 3 style

一氧化碳中毒可引起大腦損傷，比較典型的是一氧化碳中毒後遲發性腦病，一氧化碳中毒後遲發性腦病非常類似於神經自身免疫性疾病，如脫髓鞘的多發性硬化或廣泛腦挫傷，但這類疾病缺乏非常有效的治療手段，往往給患者和家庭造成嚴重的影響。

我們實驗室曾經報導過氫氣對一氧化碳中毒後遲發性腦病的研究，第四軍醫大學也曾經報導過同樣的效應，最近他們在這個基礎上，通過對大腦神經炎症反應的觀察和電子顯微鏡結構分析，再次證明氫氣對這一疾病的治療價值。文章發表在 *Neurol Res.*

Hydrogen rich saline reduces immune-mediated brain injury in rats with acute car.pdf
Neurol Res. 2012 Dec;34(10):1007-15. doi: 10.1179/1743132812Y.0000000106.

Hydrogen rich saline reduces immune-mediated brain injury in rats with acute carbon

monoxide poisoning.

Wang W, Li Y, Ren J, Xia F, Li J, Zhang Z.

School of Aerospace Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an, China.

This experiment was designed to determine whether hydrogen (H₂) rich saline can ameliorate brain abnormalities in a rat model with acute carbon monoxide (CO) poisoning.

Sprague-Dawley male rats were used for CO poisoning and H₂ rich saline treatment. Changes in neurons, microglia, and myelin sheath were observed by electron microscope. Neuron loss was assessed by Nissl staining. Antioxidant capacities were evaluated by studying superoxide dismutase activities and malondialdehyde concentration in the brain and serum. Infiltration of macrophages, expression of immune-associated cytokines (MIP-1- α and ICAM-1), and changes in myelin basic protein (MBP) were monitored by immunohistochemical staining and western blotting.

CO-exposed rats showed the increase in neuron loss and the decrease in antioxidant capacities. And H₂ rich saline given after CO poisoning can prevent the alterations mentioned above. CO-mediated oxidative stress caused alterations in MBP, which initiated an adaptive immunological response that led to brain injury. MBP from H₂ rich saline-treated, CO-exposed rats was recognized normally by immunohistochemical staining and western blotting. Electron microscope observation from CO-exposed rats showed an apparent aggregation of microglia. Macrophages from CO-exposed rats were significantly more than those from H₂ rich saline-treated and control rats, and the immunofluorescence observation showed that macrophages were similar to microglia in type. Expression levels of MIP-1- α and ICAM-1 increased in the brains of CO-poisoned rats and H₂ rich saline treatment decreased the levels.

The results indicate that H₂ rich saline prevents immune-mediated brain injury after CO poisoning.

PMID: 23146304 [PubMed - in process]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-632584.html>

6-18 氫氣生理鹽水對急性一氧化碳中毒腦神經損傷的治療作用

已有 1024 次閱讀 2012-8-15 11:19 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 論文交流 | 關鍵字: 氫氣 的 醫學

氫氣抗氧化抗炎症的研究已經有很多，關於氫氣治療一氧化碳中毒的研究，

我們過去曾經發表在急救醫學雜誌上，我們證明氫氣對一氧化碳中毒引起的腦組織脫髓鞘改變，其原因可能和氫氣的抗氧化抗炎症有關。2 年前我曾經到第四軍醫大學航空臨床醫學教研室介紹過氫氣的研究進展，他們對這一研究也十分有興趣，於是從那時就開展了相關研究，經過 2 年多的研究，這個課題組發表了第一篇關於氫氣治療一氧化碳中毒的研究論文。這一研究比較有新意的內容是關於氫氣對鐵銅和鋅離子的影響，另外關於細胞壞死和自噬的形態學研究也屬於比較新的研究內容。該論文來自第四軍醫大學航空臨床醫學教研室的研究，發表在急救醫學雜誌上。

氫氣作為抗氧化物質可保護腦缺血後自由基引起的氧化損傷，一氧化碳中毒後神經細胞損傷部分原因是自由基增加引起的氧化損傷，本研究的假說為氫氣可以保護一氧化碳中毒引起的神經損傷。研究採用氫氣生理鹽水治療大鼠一氧化碳中毒。雄性 SD 大鼠製備成一氧化碳中毒模型，氫氣生理鹽水每天腹腔注射 6 ml/kg。使用檢測學習記憶能力的水迷宮和檢測動物認知能力的曠場實驗。行為學研究結束後，動物被斷頭處死，採用火焰原子吸收光譜測定法對血清和腦組織中的銅、鋅和鐵含量進行檢測。採用常規的 HE 和免疫組織化學染色對神經細胞壞死、調亡和自噬進行分析。研究結果發現，氫氣生理鹽水治療可以治療一氧化碳中毒引起的動物認知障礙，減少腦組織神經細胞壞死、調亡和自噬。另外，氫氣生理鹽水治療可以減少血清和腦組織中和自由基代謝關係密切的金屬離子鐵的含量，提高血清中銅的含量。研究結果表明，氫氣生理鹽水可以有效治療急性一氧化碳中毒後腦損傷，其治療機制可能通過改變某些微量元素減少自由基引起氧化損傷有關係。

Effects of Hydrogen-rich Saline on Rats with Acute Carbon Monoxide Poisoning.pdf

Effects of Hydrogen-rich Saline on Rats with Acute Carbon Monoxide Poisoning

Wenlan Wang, PhD*, Liang Tian, MM*, Ya Li, MM†, Xiaojun Wang, MM†, Feng Xia, MM*, Li Li, MM*, Jinsheng Li, PhD†, Zuoming Zhang, PhD*,

* Department of Clinical Aerospace Medicine, School of Aerospace Medicine, Fourth Military Medical University, Xi' an, Shaanxi Province, China

† Department of Aerospace Hygiene and Health Service, School of Aerospace Medicine, Fourth Military Medical University, Xi' an, Shaanxi Province, China

Received 21 April 2011. Revised 3 August 2011. Accepted 19 January 2012. Available online 13 August 2012.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.01.065>, How to Cite or Link Using DOICited by in Scopus (0)Permissions & Reprints

Abstract

Background

Studies have shown that inhalation of hydrogen gas, which acts as an antioxidant, can protect the brain against free radicals in rats with ischemia-reperfusion. The neuronal damage caused by acute carbon monoxide (CO) poisoning is partly free radical mediated. We hypothesize that hydrogen may prevent neurological damage from CO poisoning.

Objectives

This study is designed to test whether hydrogen (H₂)-rich saline will have a protective effect on rats with acute CO poisoning.

Methods

Male Sprague-Dawley rats were subjected to CO poisoning. H₂-rich saline was administered by peritoneal injection (6 mL/kg/24 h). We used the Morris water maze and the open field test to determine cognitive function. After cognitive function studies, rats were decapitated and the levels of trace elements copper (Cu), zinc (Zn), and iron (Fe) in serum and brain were assessed by flame atomic absorption spectrometry. Necrosis, apoptosis, and autophagy of neurons were assessed by H-E staining and immunohistochemical staining in another group of rats.

Results

H₂-rich saline treatment improved the cognitive deficits and reduced the degree of necrosis, apoptosis, and cell autophagy in rats. Additionally, H₂-rich saline decreased the content of Fe in serum and brain in these rats, and increased the content of serum Cu related to free radical metabolism.

Conclusions

H₂-rich saline may effectively protect the brain from injury after acute CO poisoning. The mechanism of this protection may be related to lessening oxidative damage by affecting trace elements in vivo.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-602388.html>

6-19 氫氣可治療一氧化碳中毒遲發性腦病 (CCM) 精選

已有 8622 次閱讀 2010-11-1 11:18 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 論文交流 |
關鍵字: 科研, 氫氣

科研工作者在堅持課題方向的同時，一定要保持開放的心態。我們不僅要認真研究課題的相關研究歷史，從科研發展史中尋找被遺忘的課題方向；而且要從相關學科發展中吸收新鮮知識，也許在其他學科中非常常規的觀念，只要引入自己的課題，就可能成為攻玉之石；在日常生活中，也能尋找到有意思，甚至更有創新性的課題。所有這些的關鍵是科研工作者要具備選擇課題的敏感性，要具有品味課題新鮮度的能力。今天以我們剛剛發表的一篇文章的背後故事，來談談我對這個問題粗淺理解。

今天我們有一篇文章被 Critical Care Medicine 接受，是關於氫氣治療一氧化碳中毒遲發性腦病的研究，這個研究課題起源於一個真實的充滿傳奇色彩的故事。

2007 年日本學者首先報導氫氣的選擇性抗氧化後，我們在長期從事氣體醫學研究的基礎上，分析認為該課題非常值得深入研究，於是我們迅速跟進，2008 年我們第一篇關於氫氣治療疾病的文章發表。同時我們受困於一個麻煩的問題，呼吸氧氫混合氣體容易發生爆炸的危險。在反復推算和驗證的基礎上，我們課題組在國際上首先用自己製備的含氫氣生理鹽水代替呼吸氫氣的方法取得成功，並發表 10 餘篇相關論文，目前關於氫氣生理鹽水治療各類炎症和氧化損傷的研究已經成為我們課題組的一個特色和亮點，2009 年申請並獲得國家自然科學基金專案。

2008 年年底，我一個大學老師到上海出差，我當時正處於對氫氣生物學效應最癡迷的階段，在給老師彙報的過程中，旁邊老師夫人給我講了一個傳奇故事。說是在她過去所在的化工廠有一些奇怪的現象可能與氫氣治療疾病作用有聯繫。故事是這樣的，該化工廠是生產化肥的企業，化肥的主要原料是 NH_3 氣，而 NH_3 氣的合成是用氮和氫氣，氮的來源是空氣，氫氣的來源是用無煙煤（C）和水在高溫下反應產生，化學反應公式是： $\text{C} + \text{H}_2\text{O} = \text{CO} + \text{H}_2$ 和 $\text{CO} + \text{H}_2\text{O} = \text{CO}_2 + \text{H}_2$ 。實質就是碳把水還原生成氫氣。這個產生氫氣的車間叫造氣車間，主要是生產氫氣，同時存在 CO。由於過去生產工藝不是非常理想，這個車間會有一氧化碳的洩露，存在一氧化碳中毒的危險，因此該工廠有許多一氧化碳中毒患者，這些患者中有許多存在一氧化碳中毒後遺症，就是一氧化碳中毒遲發性腦病，該疾病的表現就是中樞神經功能異常。這些工人患者因為無法勝任原來的工作，後來都分流到其他部門，其中有一個崗位是到脫硫車間。設置該車間是因為無煙煤不純，含有一定水準的硫，會導致沼氣車間生產的氫氣混合一些含硫的氣體，這會影響化肥的品質，需要把含硫的氣體脫離，在造氣車間後就是氫氣的純化車間“脫硫車間”。脫硫車間的特點是工作輕鬆，但空氣味道非常不好，一般的工人都不願意去，一氧化碳中毒後遺症的工人由於工作能力下降，被大量轉崗到該車間。許多年過去後，一個非常神奇的現象發生了，與一些沒有到脫硫車間而同樣患病工人相比，這些患者大部分病情都明顯好轉甚至痊癒。因此這個企業就有了一個順口溜：“脫硫車間，給個縣長都不換”。這個故事提示這樣一個資訊，脫硫車間有一種神奇效應，能治療一氧化碳中毒遲發性腦病。多年來沒有人弄明白這個故事背後的原理。顯然車間內最主要的原料是氫氣，既然已經發現氫氣具有治療疾病的效應，那麼應該首

先考慮氫氣是否具有治療一氧化碳中毒遲發性腦病的可能。

隨後我們組織課題組開始了這個課題的研究，從製備動物模型到效應分析，很快我們確定了氫氣對一氧化碳中毒遲發性腦病的治療效果，並進行了初步的機制分析。顯然這個題目具有特殊新意，這是我們能在這麼短時間內發表這篇文章最重要的原因之一。

一氧化碳中毒遲發性腦病是一個長期困擾臨床醫學的課題，是指一氧化碳中毒導致腦缺氧後，腦血管隨即麻痹擴張，腦容積增大，腦內神經細胞 ATP 很快耗盡，鈉象不能運轉，鈉離子積累過多，導致嚴重的細胞內水腫而血管內皮細胞腫脹，造成腦血液迴圈障礙，進一步加劇腦組織缺血缺氧，導致昏迷。一氧化碳中毒患者經搶救在急性中毒症狀恢復後經過數天或數周表現正常或接近正常的“假愈期”後再次出現以急性癡呆為主的一組神經精神症狀。或者部分急性一氧化碳中毒患者在急性期意識障礙恢復正常後，經過一段時間的假愈期，突然出現以癡呆、精神和錐體外系症狀為主的腦功能障礙（本段引自網路資料）。

關於一氧化碳中毒遲發性腦病的研究一直不太深入，美國有學者發現這個疾病與一氧化碳中毒後引起中樞神經系統繼發炎症有密切關係，由於氫氣具有抗炎症的效果，因此如果從這個角度出發，應可以深入探討氫氣治療該疾病的機制，我們就是按照這個基本思路開展的該研究。

設想一下，如果我們只是聽聽這個故事，沒有深入思考，也許這個好的思路就會從我們身邊溜走。所以，在選擇課題的時候一定要象球探一樣擁有敏銳的嗅覺，具有感覺課題新鮮度的能力。這是一個科技工作者必須具備的能力。

投稿版全文

Hydrogen-rich saline reduces delayed neurologic sequelae in
experimental carbon monoxide toxicity

Qiang Sun, Jianmei Cai, Jiangrui Zhou, Hengyi Tao , John H Zhang, Wei
Zhang*, Xuejun Sun*

Objective: We investigated the feasibility and efficacy of hydrogen-rich saline therapy on delayed neurologic sequelae in rats after severe acute carbon monoxide (CO) poisoning.

Design: Controlled animal study.

Setting: Research laboratory of a university hospital.

Subjects: Sprague-Dawley rats weighing 250 ± 20 g.

Interventions: The rats were exposed to 1000 ppm CO in air for 40 minutes and then to 3000 ppm for another 20 minutes until they lost consciousness. Rats were

intraperitoneal injected with hydrogen-rich saline or normal saline (10ml/Kg) for six times after resuscitation at 0, 12, 24, 36, 48, and 60 hr, respectively. The rats without CO poisoning were used as normal controls.

Measurements and Main Results: CO poisoning induced brain tissue inflammation, cell death, and cognitive dysfunction (Morris Water Maze) at one week after the CO insult. Hydrogen-rich saline treatment significantly attenuated degraded myelin basic protein (MBP), decreased the expression of Iba1, a microglial marker, reduced DNA oxidation, and suppressed pro-inflammatory cytokine interleukin Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) and Tumor necrosis factor-alpha (TNF-a) in the cortex and hippocampal tissues when compared with those in normal saline-treated rats. These histological and biological improvements were accompanied with an improvement in the Morris water maze test.

Conclusions: This observation demonstrated that hydrogen-rich saline peritoneal injection improves histological and functional assessment of CO encephalopathy in a rat model. Hydrogen saline has potentials as a novel and alternative therapy for severely CO-poisoned patients with delayed neurologic sequelae. The therapeutic effects of hydrogen-rich saline may be related to antioxidant and anti-inflammatory actions.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-379270.html>

6-20 氫氣鹽水治療膿毒症腦損傷

已有 963 次閱讀 2012-4-3 11:15 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵字:3 氫氣 office style

將氫氣用於膿毒症治療研究最早是第四軍醫大學謝克亮等的工作，連續在 Shock 上發表論文兩篇，他們的系列研究是最早證明氫氣可以促進身體內抗氧化酶活性的研究。儘管這些發現目前無法有合理的解釋，但仍對該領域有比較好的影響，此後有不少關於氫氣的研究都使用抗氧化酶作為解釋氫氣效應的指標，可以說起源都是他們的工作。

現在這個工作也是氫氣治療膿毒症的研究，和以前工作的不同點是，採用注射氫氣鹽水的方法和過去呼吸氫氣的方法不同。研究的器官是腦，這不同于過去外周器官的研究。不過從整體上考慮，即使研究腦功能，其他一些相關器官的功能也應該研究，例如肝臟和肺功能，因為這些器官的功能也會影響到腦功能，不僅僅是炎症一個方面的因素。這個論文是來自蘭州大學附屬醫院麻醉科的，過去沒有聽說過他們的研究，不過通訊作者是華西大學，他們是開展氫氣研究最早的單位之一。也曾經和我們有合作關係，去年發表一篇關於肺缺血再灌注損傷的論

文。

Hydrogen-rich saline reverses oxidative stress, cognitive impairment, and mortality in rats submitted to sepsis by cecal ligation and puncture

- Jun Zhou, MD_a, Ye Chen, MD_b, Guo-Qing Huang, MD_c, Jun Li, MD_b, Gang-Ming Wu, MD_a, Li Liu, MD_a,
- Yi-Ping Bai, MD_a, Jian Wang, MD_d, , 
- ^a Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, P.R. China
- ^b Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, P.R. China
- ^c Department of Emergency Medicine, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, P.R. China
- ^d Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, P.R. China
- Received 31 August 2011. Revised 12 January 2012. Accepted 25 January 2012. Available online 1 April 2012.

Abstract

Sepsis is associated with high morbidity and mortality, and survivors can present with cognitive dysfunction. The present study was performed to investigate the effects of hydrogen-rich saline (HRS) on oxidative stress in the brain, cognitive dysfunction, and mortality in a rat model of sepsis.

Methods

A rat model of sepsis was induced by cecal ligation and puncture. Physiologic saline or HRS was administered intraperitoneally (2.5 mL/kg or 10 mL/kg) 10 min before the operation. The survival rate was recorded, and cognitive function was tested using the Morris water maze. The reactive oxygen species and malondialdehyde levels and superoxide dismutase activity in the hippocampus were observed to evaluate the oxidative stress levels. The caspase 3 levels were measured to detect apoptosis. The histopathologic changes in the hippocampus were evaluated by hematoxylin-eosin staining and the terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick end labeling assay.

Results

Cecal ligation and puncture resulted in a poor survival rate, evidence of brain injury, and cognitive dysfunction. The hippocampal reactive oxygen species and malondialdehyde levels increased significantly, and superoxide dismutase activity decreased significantly. HRS reversed these changes in a dose-dependent manner.

Conclusions

These findings indicate that HRS could attenuate the consequences of sepsis induced by cecal ligation and puncture in rats, at least in part, by the inhibition of oxidative stress.

Keywords

- Sepsis;
- Hydrogen-rich saline;
- Cognitive function;
- Oxidative stress

Figures and tables from this article:

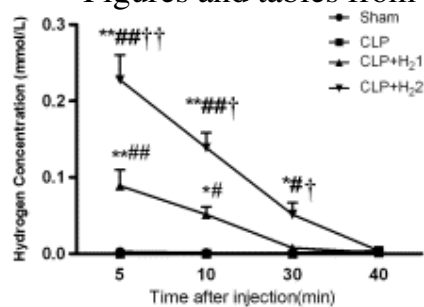


Fig. 1. Changes in blood hydrogen concentrations among four experimental groups ($n = 16$; $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ versus sham; $\#P < 0.05$, $\#\#P < 0.01$ versus CLP; $\dagger P < 0.05$ versus CLP+H₂1).

View Within Article

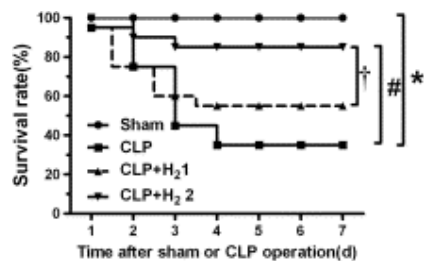


Fig. 2. Survival rates among four experimental groups ≤ 10 d. Data expressed as percentages ($n = 20$; $*P < 0.05$ versus sham; $\#P < 0.05$ versus CLP; $\dagger P < 0.05$ versus CLP+H₂1).

View Within Article

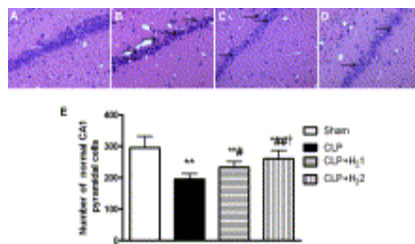


Fig. 3. H&E staining in hippocampal CA1 region. Representative sections from hippocampal CA1 region observed 48 h after CLP (magnification $\times 400$). Arrows indicate injured neurons. (A) Regular morphology of hippocampal CA1 region were seen in sham group. (B) Many injured neurons, characterized by shrunken nuclei and stained dark, were observed in CLP group. (C) Normal neurons were significantly increased in CLP+H21 group. (D) Neurons with eumorphism were significantly preserved in CLP+H22 group. (E) Normal neuronal cell counting of hippocampal CA1 field among different groups. Data expressed as mean $\pm$ standard error of mean ($n = 8$; $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ versus sham; $\#P < 0.05$, $##P < 0.01$ versus CLP; $\dagger P < 0.05$ versus CLP+H21).

[View Within Article](#)

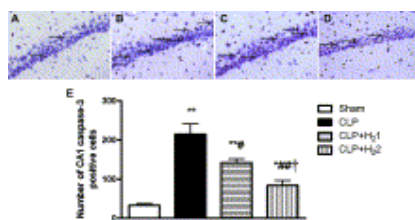


Fig. 4. Immunostaining for cleaved caspase 3 in hippocampal CA1 region. Cleaved caspase 3 immunopositive cells were darkly stained (arrows) in representative micrographs 48 h after CLP. Magnification $\times 400$. (A) Sham, (B) CLP, (C) CLP+H21, and (D) CLP+H22 groups. (E) Quantitative analysis of positive cells among three groups. Bars represent mean $\pm$ standard error mean ($n = 8$; $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ versus sham; $\#P < 0.05$, $##P < 0.01$ versus CLP; $\dagger P < 0.05$ versus CLP+H21).

[View Within Article](#)

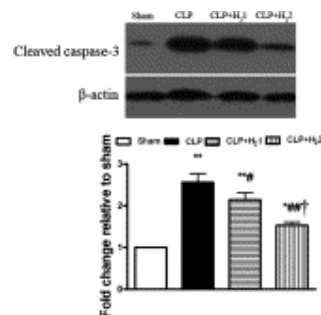


Fig. 5. Change in cleaved caspase 3 protein expression in hippocampus after CLP. Western blot analyses demonstrated coordinated increase in cleaved caspase 3 protein

within CA1 region of hippocampus at 48 h. Quantitation of Western blots confirmed significant increases in immunoreactive band densities. Data are presented as mean $\pm$ standard error of mean ($n = 8$; $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ versus sham; $\#P < 0.05$, $##P < 0.01$ versus CLP; $\dagger P < 0.05$ versus CLP+H21).

[View Within Article](#)

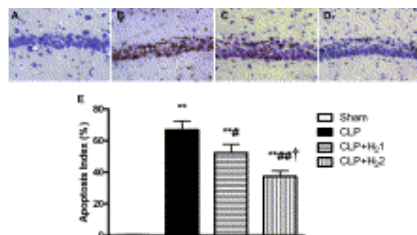


Fig. 6. TUNEL staining in hippocampal CA1 region at end of 48 h of CLP. TUNEL-positive cells (arrows) and contain nuclei stained dark brown. Representative micrographs were taken 48 h after CLP event (magnification $\times 400$). (A) Sham, (B) CLP, (C) CLP+H21, and (D) CLP+H22 groups. (E) Quantitative analysis of TUNEL-positive cells of different groups. Bars represent mean $\pm$ standard error of mean ($n = 8$; $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ versus sham; $\#P < 0.05$, $##P < 0.01$ versus CLP; $\dagger P < 0.05$ versus CLP+H21).

[View Within Article](#)

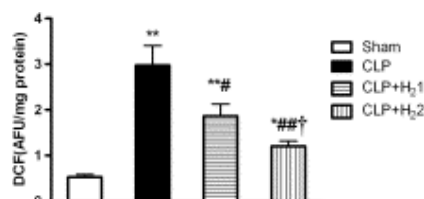


Fig. 7. ROS generation in hippocampus by 48 h after CLP. ROS levels were assessed using dichlorofluorescein (DCF) assay. Bars represent mean $\pm$ standard error of mean ($n = 8$; $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ versus sham; $\#P < 0.05$, $##P < 0.01$ versus CLP; $\dagger P < 0.05$ versus CLP+H21).

[View Within Article](#)

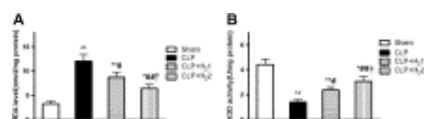


Fig. 8. MDA level and SOD activity in hippocampi at 48 h after CLP. (A) MDA level. (B) SOD activity. Bars represent mean $\pm$ standard error of mean ($n = 8$; $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ versus sham; $\#P < 0.05$, $##P < 0.01$ versus CLP; $\dagger P < 0.05$ versus CLP+H21).

[View Within Article](#)

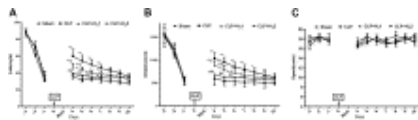


Fig. 9. Cognitive impairment assessed by hidden platform trial. (A) Latency to platform, (B) swimming distance to platform, and (C) swimming speed throughout experiments. Data presented as mean $\pm$ standard error of mean ($n = 8$; $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ versus sham; $\#P < 0.05$, $##P < 0.01$ versus CLP; $\dagger P < 0.05$ versus CLP+H21 at corresponding measurement points).

[View Within Article](#)

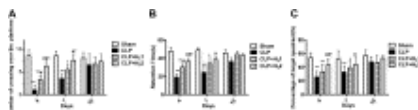


Fig. 10. Probe trial test. Cognitive impairment occurred at days 4 and 7 after CLP and HRS improved cognitive impairment. (A) Number of crossings in the former platform region. (B) Percentage of target quadrant. (C) Time spent in quadrant of former platform position. Bars represent mean $\pm$ standard error of mean ($n = 8$; $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ versus sham; $\#P < 0.05$, $##P < 0.01$ versus CLP; $\dagger P < 0.05$ versus CLP+H21 at corresponding measurement points).

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-554841.html>

6-21 氫氣對深低溫停迴圈後腦損傷的保護作用

已有 1261 次閱讀 2011-4-17 08:37 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 論文交流 |
關鍵字: 南京大學 南京軍區 總醫院 style 金陵

南京大學金陵醫院心胸外科景華課題組(南京軍區南京總醫院心胸外科)關於氫氣對深低溫體外迴圈腦損傷的保護作用的研究最近被 Neurochem Res 接受。

Hydrogen-Rich Saline is Cerebroprotective in a Rat Model of Deep Hypothermic Cir.pdf

自 1950 年以後深低溫停迴圈就在臨床上開始使用，主要用與複雜心臟結構異常、主動脈弓和腦血管瘤的手術。由於可以提供比較理想的手術區域，該方法在臨床上迅速被廣泛採用。但長時間迴圈停止對神經系統可造成嚴重損傷，根據報導大約 25% 患者有一過性神經功能異常，有 55% 患者手術 12 周仍存在一定的神經精神異常。如果減少神經系統併發症是深低溫停迴圈十分關注的問題。導致神經功能損傷的原因主要是系統炎症和組織缺血再灌注損傷。這些因素可以造成複雜

的病理生理學改變，例如缺氧、炎症反應和自由基導致的氧化損傷等。理論上推測，抗氧化和抗炎症對深低溫停迴圈導致的神經系統損傷有一定保護作用。

最近 Ohsawa 等發現氫氣可以通過選擇性抗氧化治療組織缺血再灌注損傷，隨後大量研究發現氫氣對各種器官缺血再灌注損傷均具有理想的治療作用，並發現氫氣具有理想的抗炎症損傷的作用。但到目前，國際上尚未見關於氫氣對深低溫停迴圈後神經損傷的報導。本研究針試圖探討氫氣對這一疾病的治療作用。本研究採用四動脈結紮腦損傷結合低溫處理，製備深低溫停迴圈後神經損傷動物模型，採用炎症、氧化損傷、細胞凋亡、信號分子檢測等技術，發現對氧化損傷、炎症和細胞凋亡等具有顯著的抑制作用，說明氫氣生理鹽水注射對深低溫停迴圈後神經損傷具有顯著的治療效果。該研究對拓展氫氣的研究領域，具有一定意義，將來應嘗試開展氫氣對臨床該類疾病的探索性治療。

Hydrogen-Rich Saline is Cerebroprotective in a Rat Model of Deep Hypothermic Circulatory Arrest

Neurochem Res DOI 10.1007/s11064-011-0476-4

Abstract Deep hypothermic circulatory arrest (DHCA) has been widely used in the operations involving the aortic arch and brain aneurysm since 1950s; but prolonged DHCA contributes significantly to neurological deficit which remains a major cause of postoperative morbidity and mortality. It has been reported that hydrogen exerts a therapeutic antioxidant activity by selectively reducing hydroxyl radical. In this study, DHCA treated rats developed a significant oxidative stress, inflammatory reaction and apoptosis. The administration of HRS resulted in a significant decrease in the brain injury, together with lower production of IL-1b, TNF-a, 8-OHdG and MDA as well as decreased activity of NOS while increased activity of SOD. The apoptotic index as well as the expressions of caspase-3 in brain tissue was significantly decreased after treatment. HRS administration significantly attenuated the severity of DHCA induced brain injury by mechanisms involving amelioration of oxidative stress, down-regulation of inflammatory factors and reduction of apoptosis.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-434128.html>

6-22 氫氣對顱腦創傷的治療作用

已有 1084 次閱讀 2012-6-29 15:13 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|關鍵字:神經 治療 中國工程院 天壇醫院 可塑性

來自北京天壇醫院神經外科中國工程院院士王忠誠課題組的一項研究表明，

氫氣對顱腦創傷後氧化應激、神經功能障礙有治療作用，該治療作用和腦源性神經營養因數相關的神經突觸可塑性相關分子如突觸素 I、CREB、Sir2 和鈣調素依賴蛋白激酶 II 等關係密切。

顱腦創傷占全身創傷發生率第二位，但致死率和致殘率卻位居第一位，成為兒童和中青年人群最主要的死亡原因。美國每年發生顱腦損傷的人占總人口的 2%，顱腦創傷已成為青年人傷殘和死亡的首要原因。在中國，每年有大約 60 萬顱腦創傷病人，其中死亡約 10 萬人。隨著中國國民經濟和道路交通等快速發展，中國顱腦損傷的發生率也逐年上升，已成為中國嚴重的公共衛生問題。如何降低顱腦損傷患者的死亡率和殘廢率，提高患者生存品質，已成為醫學諸學科共同關心的問題。隨著對顱腦創傷發病機制的認識不斷深入，臨床治療藥物不斷增加，治療方法的改進，監測條件和護理水準的提高，顱腦創傷病人救治水準已有明顯提高。在中國第三屆顱腦創傷研討會上，中國工程院院士王忠誠報告，中國因創傷導致的死因順位不斷前移，成為繼腫瘤、心腦血管病之後第三位重要死因，其中顱腦創傷占創傷總數的 15% 左右，死亡率占創傷總數的 85%。在不知不覺中，社會發展把創傷醫學提到了前所未有的重要位置。王忠誠院士說，近年中國顱腦創傷臨床技術和基礎研究都取得很大進步，天津和上海發展處於國內領先水準，有一整套成功的救治經驗，但中國發展不平衡。對於嚴重顱腦創傷病人來說，傷後最初的搶救“黃金一小時”，不但關乎性命，而且影響日後生存品質（根據網路資料整理）。

顱腦創傷後遺症主要包括學習記憶能力受損的認知障礙，由於大腦組織多不飽和脂肪酸含量豐富，因此對各類病理損傷因素非常敏感，如氧化應激和顱腦創傷存在密切聯繫。氧化應激是顱腦創傷後期神經功能和可塑性破壞最重要的早期啟動因素。活性氧過度增加導致氧化應激，可破壞脂類、蛋白質和核酸。在顱腦創傷病理生理過程中，氧化應激可造成細胞骨架破壞、細胞線粒體功能障礙和改變信號傳導。抗氧化劑可保護腦組織對抗氧化損傷，提高神經突觸異常和認知功能障礙的修復能力。

氫氣是一種安全有效的抗氧化劑，能自由透過細胞膜，容易擴散到細胞漿、線粒體和細胞核內。氫氣通過中和羥基自由基保護細胞和組織對抗氧化應激損傷，在慢性束縛應激模型中，曾有學者證明氫氣可保護動物受損的空間學習能力[]。在澱粉樣蛋白誘導的老年性癡呆模型中，氫氣具有提高記憶能力[]。也可以減輕快速衰老動物的認知功能障礙[]。目前尚無關於氫氣對顱腦創傷後認知功能障礙效果的研究。

脂質過氧化是細胞損傷的重要機制，也常作為細胞和組織氧化損傷的標誌。脂質過氧化物不穩定，可分解形成一系列複雜的物質，例如活性羰基化合物，多不飽和脂肪酸過氧化可產生丙二醛（MDA），檢測 MDA 可反應脂質過氧化程度。Sir2 是一種依賴 NAD 的組蛋白去乙酰化酶，在細胞能量代謝和基因表達調控，如在細胞抗氧化系統調節功能中具有重要作用。顱腦創傷後氧化應激水準和 Sir2 存

在密切關係。儘管在多種模型中，氫氣可以影響 MDA 水準。但目前不清楚氫氣是否可影響顱腦創傷後 Sir2 的改變。

儘管氧化應激影響認知功能的機制目前尚不十分明確，但許多證據表明，大量分佈在海馬神經元的腦源性神經營養因數（BDNF）在神經突觸可塑性、神經興奮性和學習記憶能力等方面發揮重要作用。最近的證據顯示，氧化應激可導致 BDNF 水準下降，並導致認知功能障礙。BDNF 可通過調節其下游效應因數如突觸素 I 和 cAMP 反應元件（CREB），影響和學習記憶相關的突觸功能。鈣調素依賴的蛋白激酶 II 是學習記憶功能關鍵的信號調節因數，在 BDNF 介導的認知功能中發揮重要作用。

本研究通過液壓顱腦創傷模型製備、水迷宮行為學、氧化應激（MDA）指標、ELISABDNF 免疫活性、蛋白含量（突觸素 I、CREB、Sir2 和鈣調素依賴的蛋白激酶 II）等研究技術，證明氫氣生理鹽水注射可以減少大鼠顱腦創傷後氧化應激和神經功能異常，該效應和 BDNF 相關的突觸活性關係密切。

（作者後記：次前第二軍醫大學長征醫院麻醉科曾報導氫氣對脊髓創傷的保護作用，第四軍醫大學西京醫院神經外科曾報導對腦創傷的保護作用，但都是在現象上的描述，在分子機制方面本研究尚有一定新意。儘管氫氣對顱腦創傷可能具有治療作用，但目前的證據只停留在動物實驗水準，而且該效應主要是在損傷發生早期，一旦損傷已經穩定，例如損傷後 1 周，氫氣是否仍具有保護效應，目前沒有任何證據。因此氫氣對顱腦創傷可能具有作用，僅僅只是在早期可能有作用。）

[Hydrogen-Rich Saline Protects Against Oxidative Damage and Cognitive Deficits af.pdf](#)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-587173.html>

6-23 氫氣生理鹽水對腦損傷的治療作用

已有 831 次閱讀 2012-3-28 20:47 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:92 3 background office white

過去該小組曾經發表呼吸氫氣治療大鼠顱腦創傷，剛剛發表的論文改變給氫氣的途徑，通過注射氫氣生理鹽水，採用類似的研究方案，證明氫氣對腦創傷具有治療作用。主要觀察指標包括血腦屏障、神經功能和抗氧化酶。這樣的研究本身沒有問題，但只是改變給藥方法，觀察同樣的指標，幾乎證明同樣一個問題。

這樣的論文，無論是做，還是寫都相對容易，但從科學性上不應該鼓勵。至

少應該對比兩種不同的給藥方法是否存在不同，否則給人一種克隆論文的感觉，這樣會影響在國際同行中的聲譽。

在我們的學術水準和國外差距比較大的情況下，我們有不少研究是屬於追蹤和模仿，難免在科學性和創新性上存在差距，也是許多研究論文無法在高等次雜誌上發表的重要原因。經過一段時間的追蹤和模仿，我們應該儘量和國際上同步，甚至要在學術思想和科研設計上提出新的思路和模式，以建立我們在國際上的學術地位和影響力。最要不得的是我們自己完全重複自己，做灌水論文，這樣對學術進步不僅效果不好，而且可能會影響學術發展。應該儘量避免這類工作。

Protective effects of hydrogen-rich saline in a rat model of traumatic brain injury *Via* reducing oxidative stress

Abstract

Background

Hydrogen gas (H₂) has been considered as a novel antioxidant to selectively reduce the toxic reactive oxygen species (ROS) such as hydroxyl radical (•OH) without affecting the other signal ROS. Our recent study shows that H₂ inhalation is beneficial to traumatic brain injury (TBI) via reducing oxidative stress. In contrast to H₂, hydrogen-rich saline (HS) may be more suitable for clinical application. The present study was designed to investigate whether HS has a protective effect against TBI via reducing oxidative stress in rats.

Methods

TBI model was induced by controlled cortical impact injury. Different dosages of HS were intraperitoneally administered at 5 min after TBI operation. We then measured the brain edema, blood-brain barrier (BBB) breakdown, neurological dysfunction and injury volume in all animals. In addition, the oxidative products and antioxidant enzymes in brain tissues were detected.

Results

TBI-challenged rats exhibited significant brain injuries characterized by the increase of BBB permeability, brain edema, and lesion volume as well as neurological dysfunction, which were dose-dependently ameliorated by HS treatment. Moreover, we found that HS treatment increased the endogenous antioxidant enzymatic activities and decreased the oxidative product levels in brain tissues of TBI-challenged rats.

Conclusion

Hydrogen-rich saline can exert a protective effect against TBI via reducing oxidative stress. Molecular hydrogen may be a more effective therapeutic strategy for TBI patients.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-552727.html>

6-24 氫氣是否可以治療肝性腦病

已有 482 次閱讀 2013-6-5 16:19 |個人分類:科研思路分享|系統分類:科研筆記

 [Hydrogen A promising novel treatment for hepatic encephalopathy.pdf](#)

這一問題四川大學華西醫院感染疾病中心 Junyan Qu, Xiaoju Lü 發表在 Free Radical Biology and Medicine, 的一篇給主編的信。首先明確，關於氫氣是否可以治療肝性腦病目前並沒有任何直接證據。這是一種設想和假說，不過從道理上應該可以說的通。而且臨床非常有效的肝性腦病治療藥物，如乳果糖口服是可以大量誘導腸道內細菌產生大量氫氣的。

按照學術定義，肝性腦病（hepatic encephalopathy, HE）是由於急、慢性肝病或各種原因的門一體分流（porto-systemic venous shunting）所引起的，以代謝紊亂為基礎的神經精神方面的異常。臨床表現可以是僅僅用智力測驗或電生理檢測方法才能檢測到的輕微異常，也可表現為行為異常、意識障礙，甚至昏迷。過去所稱的肝性昏迷只是肝性腦病中程度嚴重的一期。僅用心理學檢測方法才能檢測到的輕微異常的肝性腦病又稱為亞臨床型肝性腦病（subclinical hepatic encephalopathy, SHE）或輕微肝性腦病（minimal hepatic encephalopathy, MHE）。如果簡單描述這個疾病的話，可以認為是由於肝臟的解毒功能不足導致大腦中毒的一種臨床表現。

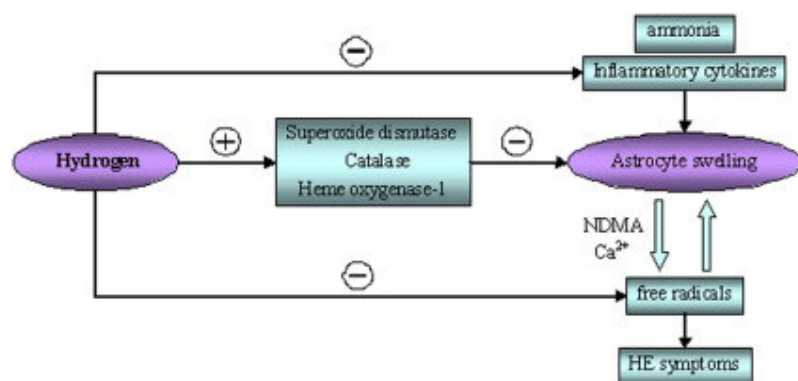
肝性腦病的死亡率很高，是一類嚴重威脅肝臟病患者生命的重要因素。有許多方法可以治療這種疾病，例如乳果糖、利福昔明、益生菌、L 肉鹼、阿卡波糖和氟馬西尼等。一般認為，肝性腦病的根本原因是由於來自腸道內的氨由於沒有經過肝臟的代謝進入血液引起腦的氨中毒。氨進入腦內可以引起能量代謝障礙引起腦細胞能量缺乏導致各種表現。

口服乳果糖或乳糖醇可以使腸道酸化，減少 NH_4^+ 變成 NH_3 ，使後者含量減少，減少消化道對氨的攝取。門冬氨酸-鳥氨酸是一種二肽，鳥氨酸可為體內鳥氨酸迴圈的底物，增加氨基甲醯磷酸合成酶及鳥氨酸氨基甲醯轉移酶的活性，促進尿素的合成；門冬氨酸做為穀氨醯胺的合成的底物，與血中的氨結合轉化為穀氨醯胺。因此門冬氨酸-鳥氨酸可促進腦、肝、腎消耗和利於氨合成尿素、谷氨酸、穀氨醯胺而降低血氨。最近研究發現，一種用於旅遊者腸炎治療的藥物，腸道不容易吸收的抗生素利福昔明對肝硬化和門一體分流患者的肝性腦病具有治療作用（）。

越來越多的研究發現，氧化應激和炎症在肝性腦病的病理生理學過程中發揮關鍵作用。儘管氨增加與氧化應激和炎症存在必然聯繫，氨和細胞因數可以通過 NMDA 受體和細胞鈣離子依賴途徑誘導星形膠質細胞腫脹，膠質細胞腫脹和 NMDA 受體啟動可導致自由基的快速產生，從而導致腦病發生。因此，採用可以穿過血腦屏障的有效抗氧化物質可治療急性肝性腦病。

研究發現，氫氣是一種理想的選擇性抗氧化物質，可以中和羥基自由基和亞硝酸陰離子，也可以誘導多種內源性抗氧化酶，如 SOD、Cat 和 HO-1 等的表達，也可以通過下調某些炎症因數如白細胞介素 1、6 和腫瘤壞死因數等減少炎症性組織損傷。

重要的是，最近研究發現氫不僅是一種新的具有強大穿透性的抗氧物質，而且對許多氧化損傷相關疾病的治療效果非常理想。可以通過口服氫水、注射氫飽和溶液。如氫對動物膿毒症、中樞神經系統損傷和肝臟損傷具有顯著的治療效果。但是，目前並沒有研究證明氫對肝性腦病具有治療作用。根據上述分析，作者提出氫可以通過抗氧化和抗炎症等作用治療肝性腦病（當然對原發性肝臟疾病也有效果）。本人認為，該文作者認為氫可以通過酸化腸道減少氮攝取的說法缺乏依據。



References

1. Görg B., Bidmon HJ, Palomero-Gallagher N, Kircheis G, Zilles K, Häussinger D. Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 52:256–265;2010.
2. Murthy CR, Rama Rao KV, Bai G, Norenberg MD. Ammonia-induced production of free radicals in primary cultures of rat astrocytes. *J Neurosci Res*, 66: 282–288;2001.
3. Bosoi CR, Yang X, Huynh J, Parent-Robitaille C, Jiang W, Tremblay M, Rose CF. Systemic oxidative stress is implicated in the pathogenesis of brain edema in rats with chronic liver failure. *Free Radic Biol Med*. 52:1228–1235;2012.
4. Xie K, Yu Y, Pei Y, Hou L, Chen S, Xiong L, Wang G. Protective effects of hydrogen gas on murine polymicrobial sepsis via reducing oxidative stress and HMGB1 release. *Shock*. 34:90–97;2010.

5. Sun H, Chen L, Zhou W, Hu L, Li L, Tu Q, Chang Y, Liu Q, Sun X, Wu M, Wang H. The protective role of hydrogen-rich saline in experimental liver injury in mice. *J Hepatol*.54:471–480;2011.
6. Kajiya M, Silva MJ, Sato K, Ouhara K, Kawai T. Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran sodium sulfate. *Biochem Biophys Res Commun*.386:11–15;2009.
7. Schliess F, Görg B, Fischer R, Desjardins P, Bidmon HJ, Herrmann A, Butterworth RF, Zilles K, Häussinger D. Ammonia induces MK-801-sensitive nitration and phosphorylation of protein tyrosine residues in rat astrocytes. *FASEB J*. 16:739–741;2002.
8. Reinehr R, Görg B, Becker S, Qvartråhagen N, Bidmon HJ, Selbach O, Haas HL, Schliess F, Häussinger D. Hypoosmotic swelling and ammonia increase oxidative stress by NADPH oxidase in cultured astrocytes and vital brain slices. *Glia*. 55: 758–571;2007.
9. Ohara K, Aoyama M, Fujita M, Sobue K, Asai K. Prolonged exposure to ammonia increases extracellular glutamate in cultured rat astrocytes. *Neurosci Lett*. 462:109–112;2009.
10. Schliess F, Görg B, Häussinger D. Pathogenetic interplay between osmotic and oxidative stress: the hepatic encephalopathy paradigm. *Biol Chem*. 387: 1363–1370; 2006.
11. Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut*.57:1156–1165;2008.
12. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 13:688–694;2007.
13. Xie K, Yu Y, Pei Y, Hou L, Chen S, Xiong L, Wang G. Protective effects of hydrogen gas on murine polymicrobial sepsis via reducing oxidative stress and HMGB1 release. *Shock*.34:90–97;2010.
14. Mao YF, Zheng XF, Cai JM, You XM, Deng XM, Zhang JH, Jiang L, Sun XJ. Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 381:602–605;2009.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-696826.html>

6-25 《醫學氣體研究》首發氫氣醫學研究-腦外科手術應用

已有 1232 次閱讀 2011-5-21 22:17 |個人分類:[醫學氣體雜誌](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵字:office style

醫學氣體本月啟動以來，上上周已經上線 5 篇論文，本周再發 3 篇論文，值得注意的是來自主編的一篇關於氫氣對腦外科手術損傷治療作用的文章

[Hydrogen is Neuroprotective against Surgically Induced Brain Injury](#)

<http://www.medicalgasresearch.com/>

腦外科手術可以導致無法避免的腦組織損傷，手術直接損傷和損傷導致的繼發氧化損傷是腦水腫形成的重要原因，本研究檢測氫氣是否對大鼠腦外科手術損傷的作用。

成年 SD 大鼠(weight 300-350g)隨機分為三組，假手術組、非治療組和呼吸(2.9%)氫氣組。24 小時後進行腦水含量、MPO、LPO、和神經功能檢測。

結果發現手術局部腦組織水腫、神經功能損傷均顯著改善。但是氧化指標未見明顯改變。

結論：氫氣儘管能保護腦組織損傷，降低腦水腫，提高腦功能，但是否通過抗氧化仍需要進一步研究。氫氣對臨床腦外科手術引起的腦組織損傷具有作用，是一種潛在的可減少醫療費用的治療手段。

本文全文免費可從該雜誌下載。該雜誌所有文章都可以免費。

Hydrogen is Neuroprotective against Surgically Induced Brain Injury

Jan M Eckermann, Wanqiu Chen, Vikram Jadhav, Frank PK Hsu, Austin RT Colohan, Jiping Tang and John H Zhang

•

For all author emails, please [log on](#).

Medical Gas Research 2011, 1:7 doi:10.1186/2045-9912-1-7

Published: 18 May 2011

Abstract (provisional)

Background

Neurosurgical operations cause unavoidable damage to healthy brain tissues. Direct surgical injury as well as surgically induced oxidative stress contributes to the

subsequent formation of brain edema. Therefore, we tested the neuroprotective effect of hydrogen (H₂) in an established surgical brain injury (SBI) model in rats.

Material and methods

Adult male Sprague - Dawley rats (weight 300-350g) were divided into three groups to serve as sham operated, SBI without treatment, and SBI treated with H₂ (2.9%). Brain water content, myeloperoxidase (MPO) assay, lipid peroxidation (LPO), and neurological function were measured at 24 hrs after SBI.

Results

SBI resulted in localized brain edema ($p < 0.001$). Hydrogen (2.9%) administered concurrently with surgery significantly decreased the formation of cerebral edema ($p = 0.028$) and improved neurobehavioral testing ($p = 0.022$). However, hydrogen treatment failed to reduce oxidative stress (LPO assay) or inflammation (MPO assay) in brain tissues.

Conclusions

Hydrogen appears to be promising as an effective, yet inexpensive way to reduce cerebral edema caused by surgical procedures. Hydrogen has the potential to improve clinical outcome, decrease hospital stay, and reduce overall cost to patients and the health care system.

The complete article is available as a [provisional PDF](#). The fully formatted PDF and HTML versions are in production.

[Latest RSS](#)

[Most viewed](#)

-

Research

[Early cognitive function, recovery and well-being after sevoflurane and xenon anaesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial](#)

Cremer J, Stoppe C, Fahlenkamp AV, Schalte G, Rex S, Rossaint R and Coburn M *Medical Gas Research* 2011,1:9 (18 May 2011)

-

Research

[Carbon monoxide inhibits Fas activating antibody-induced apoptosis in endothelial cells](#)

Wang X, Wang Y, Lee SJ, Kim HP, Choi AMK and Ryter SW *Medical Gas Research* 2011, 1:8 (18 May 2011)

•

Research

Hydrogen is Neuroprotective against Surgically Induced Brain Injury

Eckermann JM, Chen W, Jadhav V, Hsu FPK, Colohan ART, Tang J and Zhang JH *Medical Gas Research* 2011,1:7 (18 May 2011)

Inhaled hydrogen could be used as an effective, and inexpensive treatment to reduce neurosurgery induced brain edema and tissue injury, as displayed in adult male Sprague–Dawley rats

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-446590.html>

6-26 氫氣治療巴金森病首次獲得的臨床證據

已有 1086 次閱讀 2013-2-16 12:50 |個人分類:氫氣醫學臨床|系統分類:論文交流|
關鍵字:namespace 氫氣 style 巴金

複件 帕金森氏病綜合評分量表(UPDRS).doc

來自日本順天堂大學神經內科 Yoritaka A 等的一項初步臨床研究表明，氫氣對一種常見的神經退行性疾病巴金森病具有治療作用，這一研究最近線上發表在 *Mov Disord* 上，文章的題目是 Pilot study of H(2) therapy in Parkinson's disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. 這是關於氫氣治療疾病的第 8 項臨床疾病研究。著名氫氣醫學研究的學者日本醫科大學老年病研究所太田成男教授也參與了這一工作。

小劑量氫氣生物學效應自 2007 年發表後，已經引起國際上的廣泛關注，在動物疾病模型中對各類器官缺血、炎症等損傷進行了多方面的研究，但關於氫氣對人類疾病的臨床研究一直比較少，其中研究比較多的是對糖尿病患者氧化損傷方面的研究，但由於研究規模比較小，無法獲得最終的結論。巴金森病是一種調節運動功能的神經細胞發生慢性死亡，導致患者運動功能障礙的疾病，在老年性疾病中具有很大的比例，導致患者的生活品質下降，儘管有一些針對患者症狀的治療手段，但缺乏對因治療的手段，一直制約該疾病的治療效果。

氫氣生物學效應研究中，曾經有多個學者報導對動物巴金森病具有治療作用，但過去一直沒有臨床研究的報導，最新這一研究是國際上首次報導氫氣在神

經退行性疾病治療的臨床研究，相信其他類型的神經退行性疾病如老年性癡呆、舞蹈症等也將不久會陸續報導。

巴金森病和氧化損傷關係密切，最近研究發現分子氫氣作為一種高效抗氧化物質對細胞和動物氧化損傷具有良好作用，飲用氫氣水對巴金森病動物模型有理想的治療作用。

研究方法採用安慰劑、隨機、雙盲、平行對照。受試者為比左旋多巴治療的巴金森病患者，作者比較了氫氣水對飲用 1000 毫升/天氫氣水和安慰水 48 周的治療效果。

採用 Total Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)對兩組治療效果進行評價，結果發現，氫氣水組患者 (n=9) UPDRS 中位數-1.0；平均為 -5.7 ± 8.4 ，結果顯示明顯改善。對照組(n=8)症狀進一步惡化中位數 4.5；平均為 4.1 ± 9.2 。儘管研究物件數量比較少，觀察週期比較短，但兩組比較有顯著差異 ($P<0.05$)，研究結果表明，作為一種安全的治療手段，氫氣水可以明顯改善巴金森病患者 UPDRS 評分，氫氣水確實對這一疾病具有治療效果。

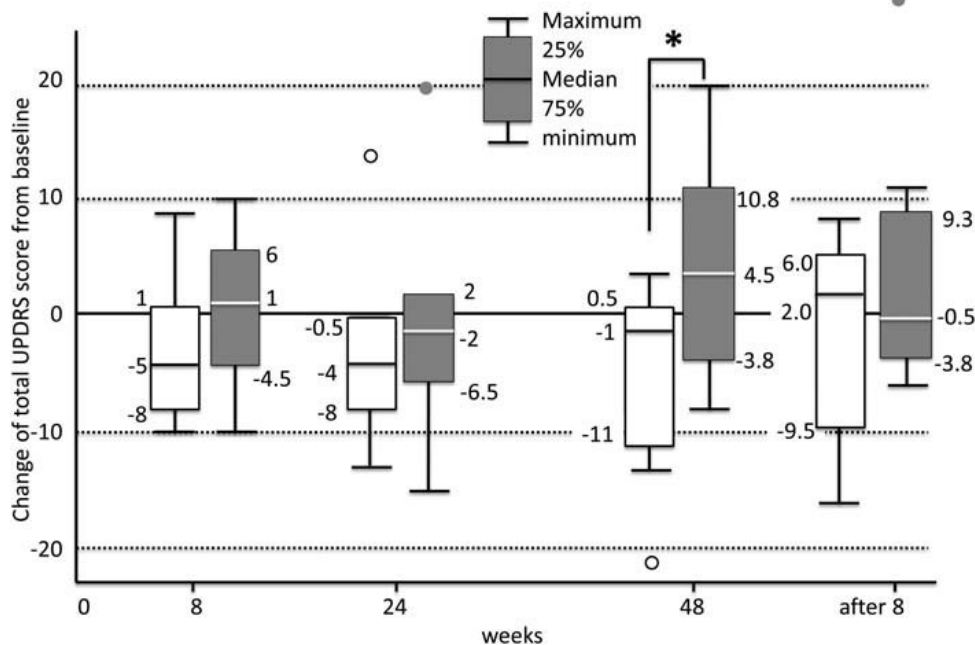


FIG. 1. Changes in total Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) scores from baseline are illustrated. The placebo group is indicated in gray, and the molecular hydrogen (H₂)-water group is indicated in white. Outliers are displayed as circles. In the placebo group, there were 9 samples at baseline, 9 samples at week 8, 9 samples at week 24, 8 samples at week 48, and 8 samples after the week-8 visit. In the H₂-water group, there were 9 samples across all time points

治療的 9 名患者中，有 5 名患者獲得明顯改善，從目前的研究資料看，這一

治療效果比目前最好的該病治療藥物都不遜色。當然用氫氣是否確實具有理想的效果，仍需要更多臨床研究資料的支援。

122741P5o.pdf

Mov Disord. 2013 Feb 11. doi: 10.1002/mds.25375. [Epub ahead of print]

Pilot study of H(2) therapy in Parkinson's disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial.

Yoritaka A, Takanashi M, Hirayama M, Nakahara T, Ohta S, Hattori N.

Source

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan; Department of Neurology, Juntendo Koshigaya Hospital, Tokyo, Japan.

Abstract

BACKGROUND:

Oxidative stress is involved in the progression of Parkinson's disease (PD). Recent studies have confirmed that molecular hydrogen (H(2)) functions as a highly effective antioxidant in cultured cells and animal models. Drinking H(2)-dissolved water (H(2)-water) reduced oxidative stress and improved Parkinson's features in model animals.

METHODS:

In this a placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel-group clinical pilot study, the authors assessed the efficacy of H(2)-water in Japanese patients with levodopa-medicated PD. Participants drank 1,000 mL/day of H(2)-water or pseudo water for 48 weeks.

RESULTS:

Total Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) scores in the H(2)-water group (n=9) improved (median, -1.0; mean±standard deviation, -5.7±8.4), whereas UPDRS scores in the placebo group (n=8) worsened (median, 4.5; mean±standard deviation, 4.1±9.2). Despite the minimal number of patients and the short duration of the trial, the difference was significant (P<0.05).

CONCLUSIONS:

The results indicated that drinking H(2)-water was safe and well tolerated, and a significant improvement in total UPDRS scores for patients in the H(2)-water group was demonstrated. © 2013 Movement Disorder Society.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-662240.html>

6-27 氫氣對巴金森氏病的治療和預防作用

已有 3704 次閱讀 2009-2-18 14:06 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣,論文,氫分子醫學

今天檢索發現.

本研究利用腦內注射 6-hydroxydopamine 製備動物模型, 通過飲用含氫生理鹽水的方法,觀察形態學和行為學改變,證明氫氣可以治療該疾病.這是氫氣分子醫學的又一進展,目前已經有 9 種疾病被證明有效.

到目前已經有 14 篇有關研究論文.其中日本有 9 篇,進展非常快

Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease

Yuan Fu^a, Mikako Ito^a, Yasunori Fujita^b, Masafumi Ito^b, Masatoshi Ichihara^c, Akio Masuda^a, Yumi Suzuki^a, Satoshi Maesawa^d, Yasukazu Kajita^e, Masaaki Hirayama^f, Ikuroh Ohsawa^g, Shigeo Ohta^g and Kinji Ohno^a  

^aDivision of Neurogenetics, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan

^bDepartment of Longevity and Aging Research, Gifu International Institute of Biotechnology, Kakamigahara 504-0838, Japan

^cDepartment of Biomedical Sciences, College of Life and Health Sciences, Chubu University, Kasugai 487-8501, Japan

^dDepartment of Neurosurgery, Nagoya Central Hospital, Nagoya 453-0801, Japan

^eDepartment of Neurosurgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan

^fDepartment of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan

^gDepartment of Biochemistry and Cell Biology, Institute of Development and Aging Sciences, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Kawasaki 211-8533, Japan

Received 17 November 2008;

revised 23 January 2009;

accepted 7 February 2009.

Available online 12 February 2009.

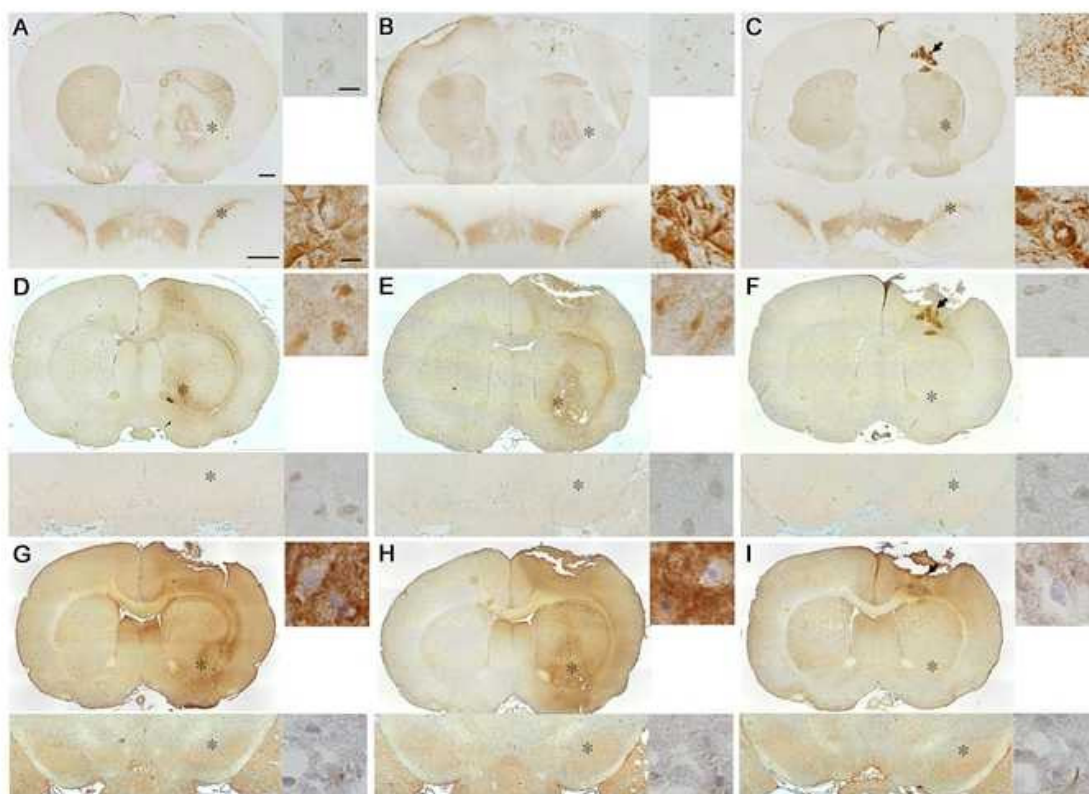
Abstract

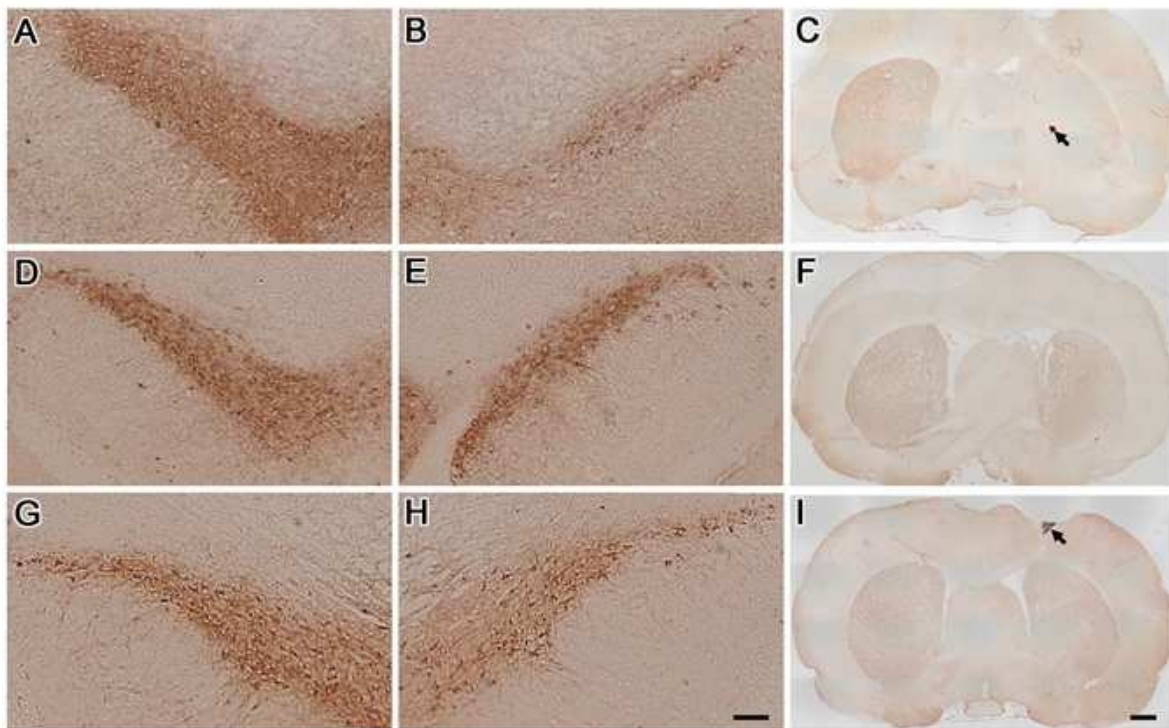
Molecular hydrogen serves as an antioxidant that reduces hydroxyl radicals, but not the other reactive oxygen and nitrogen species. In the past year, molecular hydrogen has been reported to prevent or ameliorate eight diseases in rodents and one in human associated with oxidative stress. In Parkinson's disease, mitochondrial dysfunction and the associated oxidative stress are major causes of dopaminergic cell loss in the substantia nigra. We examined effects of $\sim 50\%$ -saturated molecular hydrogen in drinking water before or after the stereotactic surgery on 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease.

Methamphetamine-induced behavioral analysis showed that molecular hydrogen prevented both the development and progression of the nigrostriatal degeneration. Tyrosine hydroxylase staining of the substantia nigra and striatum also demonstrated that pre- and post-treatment with hydrogen prevented the dopaminergic cell loss. Our studies suggest that hydrogen water is likely able to retard the development and progression of Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease; Molecular hydrogen; Oxidative stress

1222





本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-215765.html>

6-28 氫氣小劑量連續給藥治療巴金森病效果顯著

已有 4684 次閱讀 2009-10-1 14:24 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣, 氫分子醫學

該文在 PLoS ONE 雜誌上發表，應該是 07 年日本在 NM 報導氫氣效應後最高檔雜誌，主要的特點是發現連續（8 小時/天）小劑量（0.08ppm）給動物飲用 1/20 飽和

濃度(1.5ppm)的含氫水對 MPTP 誘導的巴金森病治療效果顯著。這個研究對推動含氫水作為保健品和藥物都具有重大影響。過去大家在研究這個領域時候，一般都趨向認為需要增大氫濃度，以實現更好的效果，而由於氫氣容易在溶液中釋放出來，濃度很容易降低，因此擔心會影響效果。現在看來不需要擔心這個問題，因為只要連續給藥，即使很低濃度也同樣有效果。

這個研究有其他重要啟示：內源性氫氣的效果比預想的更重要，因為體內的濃度與這個更接近。另外給藥物開發帶來福音，因為濃度越低，需要的工程技術越低，不僅對製備技術，而且對保存和運輸技術都降低了要求。也對過去一次“大”劑量間斷給藥的效果給了一個非常重要的說明，因為一次比較大的劑量後雖然很快降低，但能保持有效濃度的時間要明顯延長。過去認為只能維持 30 分鐘，現在至少可以維持到 6 小時，因為有效濃度比過去認為的要低 20 倍。甚至更低，因為讓動物自由飲用，濃度仍要持續下降。

因此這個文章將對推動氫分子醫學具有重要影響。

實際上去年日本已經有人採用類似的模型研究同一個疾病，
http://www.sciencenet.cn/m/user_content.aspx?id=215765。兩個研究思路非常類似，但文章只發表在一個很一般的雜誌上，因此研究的思路本身固然重要，研究的技術和精細程度也是非常重要的。從這兩個文章的對比，我們應有所思考：我們是否需要更開放的思維和更認真的態度。

作者資訊：年輕的 Noda 副教授

<http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K000835/english.html>

Hydrogen in Drinking Water Reduces Dopaminergic Neuronal Loss in the
1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Mouse Model of Parkinson's Disease

Kyota Fujita¹, Toshihiro Seike¹, Noriko Yutsudo², Mizuki Ohno², Hidetaka Yamada²,
Hiroo Yamaguchi²,

Kunihiko Sakumi², Yukiko Yamakawa¹, Mizuho A. Kido³, Atsushi Takaki⁴,
Toshihiko Katafuchi⁴,

Yoshinori Tanaka⁵, Yusaku Nakabeppu²., Mami Noda¹.*

¹ Laboratory of Pathophysiology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, ² Division of Neurofunctional Genomics, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Fukuoka, Japan, ³ Department of Oral Anatomy and Cell Biology, Graduate School of Dental Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, ⁴ Department of Integrative Physiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, ⁵ R&D Center, Home Appliances Manufacturing Business Unit, Panasonic Electric Works Co., Ltd., Osaka, Japan

Abstract

It has been shown that molecular hydrogen (H₂) acts as a therapeutic antioxidant and suppresses brain injury by buffering the effects of oxidative stress. Chronic oxidative stress causes neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease (PD). Here, we show that drinking H₂-containing water significantly reduced the loss of dopaminergic neurons in PD model mice using both acute and chronic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). The concentration dependency of H₂ showed that H₂ as low as 0.08 ppm had almost the same effect as saturated H₂ water (1.5 ppm). MPTP-induced accumulation of cellular 8-oxoguanine (8-oxoG), a marker of DNA damage, and 4-hydroxynonenal (4-HNE), a marker of lipid peroxidation were significantly decreased in the nigro-striatal dopaminergic pathway in mice drinking H₂-containing water, whereas production of superoxide (O₂N₂) detected by intravascular injection of dihydroethidium (DHE) was not reduced significantly. Our results indicated that low concentration of H₂ in drinking water can reduce oxidative stress in the brain. Thus, drinking H₂-containing water may be useful in daily life to prevent or minimize the risk of lifestyle-related oxidative stress and neurodegeneration.

Citation: Fujita K, Seike T, Yutsudo N, Ohno M, Yamada H, et al. (2009) Hydrogen in Drinking Water Reduces Dopaminergic Neuronal Loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Mouse Model of Parkinson's Disease. *PLoS ONE* 4(9): e7247. doi:10.1371/journal.pone.0007247 Editor: David C. Rubinsztein, University of Cambridge, United Kingdom Received September 2, 2008; Accepted September 2, 2009; Published September 30, 2009

pdf Fujita K, Seike T, Yutsudo N, Ohno M, Yamada H, Yamaguchi H, Sakumi K, Yamakawa Y, Kido MA, Takaki A, Katafuchi T, Tanaka Y, Nakabeppu Y, & Noda M (2009). Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *PloS one*, 4 (9) PMID: [19789628](#)

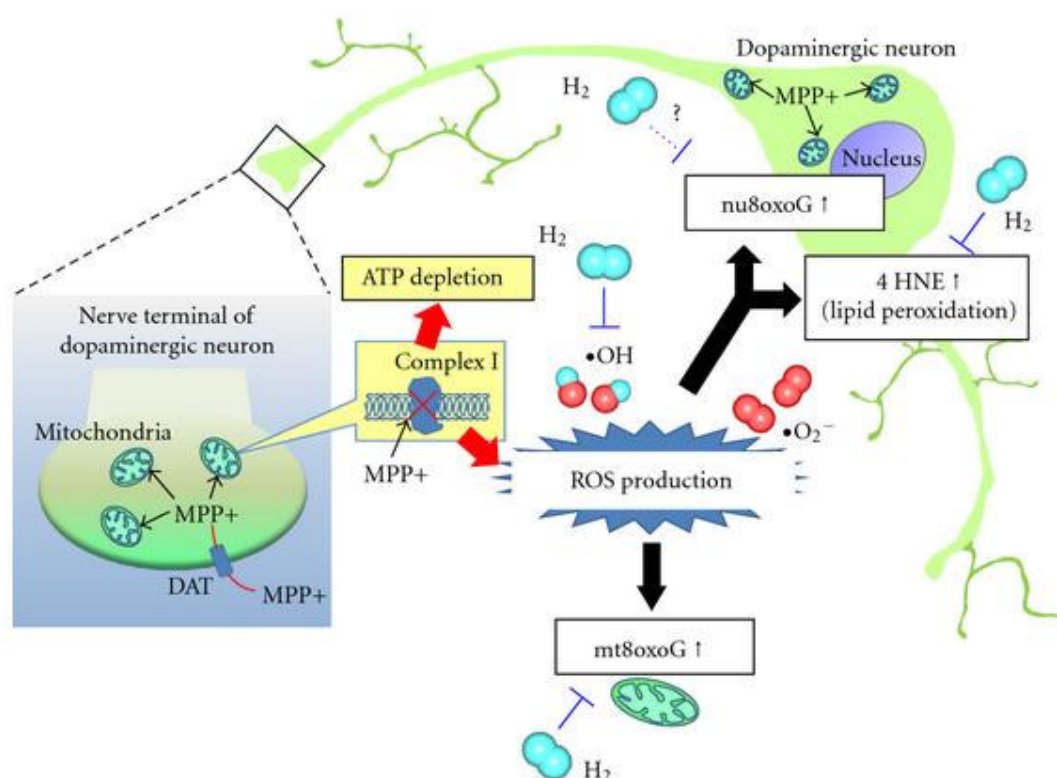
本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-259104.html>

6-29 氫氣治療巴金森的實驗研究綜述

已有 1364 次閱讀 2011-5-29 00:05 | 個人分類: [氫氣生物學](#) | 系統分類: [論文交流](#)

[Therapeutic Effects of Hydrogen in Animal Models of Parkinson's Disease.pdf](#)

氫氣治療巴金森的研究目前已經有 3 篇論文，其中論著 2 篇，可以說這樣少的內容寫個綜述分量太小，即使是小綜述，也顯得力度不夠，不過作者仍然把這個寫成小綜述，值得我們學習體驗。



Thera

peutic Effects of Hydrogen in Animal Models of Parkinson's Disease

Kyota Fujita,¹ Yusaku Nakabeppu,² and Mami Noda¹

¹Laboratory of Pathophysiology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Fukuoka 812-8582, Japan

²Division of Neurofunctional Genomics, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

Received 15 September 2010; Revised 5 January 2011; Accepted 14 March 2011

Academic Editor: David S. Park

Copyright © 2011 Kyota Fujita et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Since the first description of Parkinson's disease (PD) nearly two centuries ago, a number of studies have revealed the clinical symptoms, pathology, and therapeutic approaches to overcome this intractable neurodegenerative disease.

1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and 6-hydroxydopamine (6-OHDA) are neurotoxins which produce Parkinsonian pathology. From the animal studies using these neurotoxins, it has become well established that oxidative stress is a primary cause of, and essential for, cellular apoptosis in dopaminergic neurons. Here, we describe the mechanism whereby oxidative stress evokes irreversible cell death, and propose a novel therapeutic strategy for PD using molecular hydrogen. Hydrogen has an ability to reduce oxidative damage and ameliorate the loss of nigrostriatal dopaminergic neuronal pathway in two experimental animal models. Thus, it is strongly suggested that hydrogen might provide a great advantage to prevent or minimize the onset and progression of PD.

1. Introduction

The central pathological feature of PD was loss of neurons in substantia nigra pars compacta (SNpc). DA depletion by the loss of dopaminergic neurons in SNpc is a primary symptom of PD [1]. PD is one of the most common neurodegenerative and progressive diseases, along with Alzheimer's disease (AD) [2, 3]. In these last two decades, many lines of evidence have emerged to suggest that oxidative stress is closely related to the onset and the progression of PD and AD.

Using neurotoxins in experimental animal models, an enormous number of studies have been undertaken to develop neuroprotective drugs against PD. MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) was found to be a by-product of the chemical synthesis of a meperidine analog with potent heroin-like effects [4, 5]. MPTP has the ability to induce PD-like pathology and has been used in various species including nonhuman primates, and rodents. Among the neurotoxic mechanism of MPTP, mitochondrial impairment is highly associated with oxidative damage and related neurodegeneration; the detailed mechanism and the linkage between oxidative damage and neurodegeneration are discussed in this review. Although MPTP-induced PD model animals are regarded as the best reproducible model, another neurotoxin, 6-hydroxydopamine (6-OHDA; 2,4,5-trihydroxyphenylethylamine), is also used for toxin-induced animal model of PD [6].

Many trials have focused on the reduction of oxidative stress as a therapeutic strategy because oxidative stress is regarded as one of the major risk factors in the onset of PD as mentioned above. However, there are still no known antioxidant drugs which are clinically used to prevent PD. Here, the neurotoxic mechanism of MPTP which induces Parkinsonian pathology and behavior, and how molecular hydrogen prevents them, is discussed in this review.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-449056.html>

6-30 氫氣治療老年性癡呆

已有 1160 次閱讀 2011-1-17 18:25 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|
關鍵字:氫氣

(NL2011)

日本醫科大學老年病研究所是國際上最早開展氫氣生物學效應的研究單位，他們過去在做氫氣效應以前，主要的研究領域在老年疾病，例如糖尿病肥胖、神經退行性疾病如老年性癡呆、衰老等。目前這些工作現在都與氫氣進行了結合。但目前關於肥胖和老年性癡呆還沒有發表論文，我一年前參加日本的氫氣醫學學術會議上瞭解，他們事實上已經在這兩個方面開展並完成了大量研究工作，實驗結果也非常漂亮。據瞭解，下週二（25日）太田成男教授來上海學術交流，將會有這個方面研究進展的介紹。

Hydrogen-rich Saline Reduces Oxidative Stress and Inflammation by Inhibit of JNK.pdf

來自中國醫科大學附屬醫院神經內科曹雲鵬課題組，去年曾經發表一篇關於氫氣生理鹽水治療老年性癡呆的研究，文章發表在Brain res上。研究是採用腦內注射 amyloid β 的老年性癡呆動物模型，腹腔注射氫氣鹽水，採用炎症因數測定，行為學評價，氧化損傷指標和 LTP 電生理指標，確定了治療效果，這個研究的疾病類型，選擇的研究指標和研究手段等，新意都比較突出，發表在Brain res上其實比較委屈。我相信這個文章將來肯定會有比較好的引用情況。因為老年性癡呆是研究熱點，也是治療難點，而氫氣如果效果理想，這個領域將是比較重要的研究方向。一是這個疾病比較重要，另一個是抗炎症是這個疾病將來比較有前途的治療手段。從我目前瞭解的情況看，日本有學者開展氫氣對老年性認知障礙的研究，效果比較理想，老年性癡呆雖然不同，但有類似性。提示氫氣對人類的老年性癡呆也有可能有效。如果氫氣在這個疾病能得到臨床證據，將是比較有前景的。

最近該課題組再發表一篇文章，氫氣可以通過抑制信號分子 JNK 和 NF κ -B 發揮抗氧化和抗炎症作用，發揮對老年性癡呆的治療作用。文章發表在Neuroscience Letters上。相對來講，這個文章的研究思路、新意、研究指標等都與前一文章相比遜色許多。但畢竟是沿著一個思路又從信號途徑上深入了一步。據說日本學者是採用轉基因動物模型，估計他們現在是要發表在比較好的雜誌上。不過從發現的問題本身講，這個工作仍具有很好的創新性。如果能採用轉基因模型，即使證明同一個問題，由於動物模型的先進性和穩定性，結果也就有更強的說服力。

Hydrogen -rich Saline Reduces Oxidative Stress and Inflammation by Inhibit of JNK and NF- κ B Activation in a Rat Model of Amyloid-beta-induced Alzheimer's Disease

Cai Wang^{a, 1}, Jian Li^{c, 1}, Qiang Li^b, Rui Yang^c, John H. Zhang^d, Yun-peng Cao^{a, ,} and Xue-jun Sun^e

Received 25 July 2010; revised 26 December 2010;

accepted 7 January 2011. Available online 14 January 2011.

Abstract

This study is to examine if hydrogen-rich saline reduced amyloid-beta ($A\beta$) induced neural inflammation and oxidative stress in a rat model by attenuation of activation of JNK and NF- κ B. Sprague-Dawley male rats ($n = 18$, 280-330 g) were divided into three groups, sham operated, $A\beta$ 1-42 injected and $A\beta$ 1-42 plus hydrogen-rich saline treated animals. Hydrogen-rich saline (5 ml/kg, i.p., daily) was injected for 10 days after intraventricular injection of $A\beta$ 1-42. The levels of IL-1 β were assessed by ELISA analysis, 8-OH-dG by immunohistochemistry in the brain slides, and JNK and NF- κ B by immunohistochemistry and western blotting. After $A\beta$ 1-42 injection, the level of IL-1 β , 8-OH-dG, JNK and NF- κ B all increased in brain tissues, while hydrogen-rich saline treatment decreased the level of IL-1 β , 8-OH-dG and the activation of JNK and NF- κ B. In conclusion, Hydrogen-rich saline prevented $A\beta$ -induced neuroinflammation and oxidative stress, possibly by attenuation of activation of c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) and nuclear factor- κ B (NF- κ B) in this rat model.

Key words: Alzheimer's disease; amyloid-beta; hydrogen; oxidative stress; JNK; NF- κ B

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-405246.html>

6-31 氫氣可治療老年性癡呆

已有 2580 次閱讀 2010-2-15 17:10 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 論文交流 | 關鍵字: 氫氣

這個工作具有非常好的原始創新性。值得閱讀，值得關注，值得推薦。

日本醫科大學太田小組目前也在開展老年性癡呆氫氣水治療的研究，他們在剛舉行的學術會議中已經介紹了該工作。特別值得注意的是，日本學者已經開展了一些臨床的研究，他們在會議中介紹了氫氣對老年性認知障礙的研究，給我留下非常深刻的印象。這個研究是來自中國醫科大學附屬醫院神經內科曹雲鵬課題組，採用腦內注射 amyloid β 的癡呆模型，腹腔注射氫氣鹽水，採用炎症因數測定，

行為學評價，氧化損傷指標和 LTP 電生理指標，確定了治療效果，這個研究的指標和新意都比較突出，評我的估計，這個內容發表在 BR 上比較委屈。將來這篇文章將會有比較好的引用情況。因為這個領域將是比較重要的研究方向。一是這個疾病比較重要，另一個是抗炎症是這個疾病將來比較有前途的治療手段。如果氫氣在這個疾病能得到臨床證據，將是比較有前景的。

Hydrogen-rich Saline Improves Memory Function in a Rat Model of Amyloid-beta-induced Alzheimer's Disease by Reduction of Oxidative Stress

Jian Lla, Cai WANGa, John H. Zhangb, Jian-mei CAIc, Yun-peng CAOa, Xue-jun SUNc

aDepartment of Neurology, the first affiliated hospital of China Medical University, Shengyang 110001, China; bDepartment of Neurosurgery, Loma Linda University, California, CA, USA; cDepartment of Diving Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai, PR China

Corresponding authors: Yun-peng CAO, Department of neurology, First afflicted Hospital, China Medical University, Shenyang, 110001, PR China.

Telephone: (86)2483282516, Fax: (86)2483282385. E-mail: ypengcao@yahoo.com;

Xue-jun Sun, Department of Diving Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, PR China. Tel: (86)2125070349. Fax: (86)2165492382. Email: sunxjk@hotmail.com

Abstract

This study is to examine if hydrogen-rich saline reduced amyloid β ($A\beta$) induced neural inflammation, and learning and memory deficits in a rat model. S-D male rats ($n = 84$, 280-330g) were divided into three groups, sham operated, $A\beta$ 1-42 injected and $A\beta$ 1-42 plus hydrogen-rich saline treated animals. Hydrogen-rich saline (5 ml/kg, i.p., daily) was injected for 14 days after intracerebroventricular injection of $A\beta$ 1-42. The levels of MDA, IL-6 and TNF- α were assessed by biochemical and ELISA analysis. Morris Water Maze and open field task were used to assess the memory dysfunction and motor dysfunction, respectively. LTP were used to detect the electrophysiology changes, HNE and GFAP immunohistochemistry were used to assess the oxidative stress and glial cell activation. After $A\beta$ 1-42 injection, the levels of MDA, IL-6, and TNF- α were increased in brain tissues and hydrogen-rich saline treatment suppressed MDA, IL-6, and TNF- α concentration. Hydrogen-rich saline treatment improved Morris Water Maze and enhanced LTP in hippocampus blocked by $A\beta$ 1-42. Furthermore, hydrogen-rich saline treatment also decreased the immunoreactivity of HNE and GFAP in hippocampus induced by $A\beta$ 1-42. In conclusion, hydrogen-rich saline prevented $A\beta$ -induced neuroinflammation and oxidative stress, which may contribute to the improvement of memory dysfunction in this rat model.

6-32 氫氣治療應激引起的神經損傷

已有 3161 次閱讀 2009-2-10 18:06 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣,論文,氫分子醫學

日本學者發現,給動物飲用含氫水可以改善應激導致的神經損傷.

2008 年 7 月 19 日 ... 日醫大教授藉由動物實驗發現喝含氫水可以抑制計記憶力降低,這項對於打開認知症預防和治療之門的成果報告在美國科學雜誌電子板上發表。

這個文章是首先報導的含氫水的文獻,文章以學習記憶能力和神經幹細胞為指標進行了研究. 研究比較系統,值得閱讀

: Neuropsychopharmacology. 2009 Jan;34(2):501-8. Epub 2008 Jun

18.  Links

Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice.

Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T, Ohsawa I, Ohta S.

Department of Biochemistry and Cell Biology, Institute of Development and Aging Sciences, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Nakahara-ku, Kawasaki, Japan.

We have reported that hydrogen (H₂) acts as an efficient antioxidant by gaseous rapid diffusion. When water saturated with hydrogen (hydrogen water) was placed into the stomach of a rat, hydrogen was detected at several microM level in blood. Because hydrogen gas is unsuitable for continuous consumption, we investigated using mice whether drinking hydrogen water ad libitum, instead of inhaling hydrogen gas, prevents cognitive impairment by reducing oxidative stress. Chronic physical restraint stress to mice enhanced levels of oxidative stress markers, malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal, in the brain, and impaired learning and memory, as judged by three different methods: passive avoidance learning, object recognition task, and the Morris water maze. Consumption of hydrogen water ad libitum throughout the whole period suppressed the increase in the oxidative stress markers and prevented cognitive impairment, as judged by all three methods, whereas hydrogen water did not

improve cognitive ability when no stress was provided. Neural proliferation in the dentate gyrus of the hippocampus was suppressed by restraint stress, as observed by 5-bromo-2'-deoxyuridine incorporation and Ki-67 immunostaining, proliferation markers. The consumption of hydrogen water ameliorated the reduced proliferation although the mechanistic link between the hydrogen-dependent changes in neurogenesis and cognitive impairments remains unclear. Thus, continuous consumption of hydrogen water reduces oxidative stress in the brain, and prevents the stress-induced decline in learning and memory caused by chronic physical restraint. Hydrogen water may be applicable for preventive use in cognitive or other neuronal disorders

全文

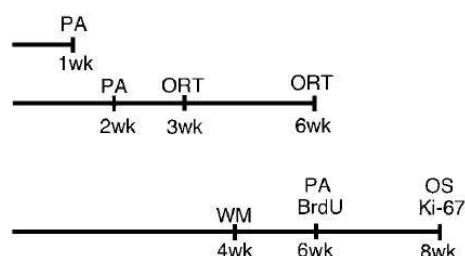


Figure 1 Schedules for subjecting mice to restraint stress and performing experiments are illustrated. Single bar indicates a series of experiments using the same mice. PA, ORT, WM, 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU), Ki-67, and OS indicate the time points for passive avoidance, object recognition test, Morris water maze, injection of BrdU, and sampling for Ki-67 and oxidative stress (4-hydroxy-2-nonenal (HNE) staining and malondialdehyde (MDA) measurement). During the experiments of the Morris water maze, mice continued to be immobilized for 8 h per day.

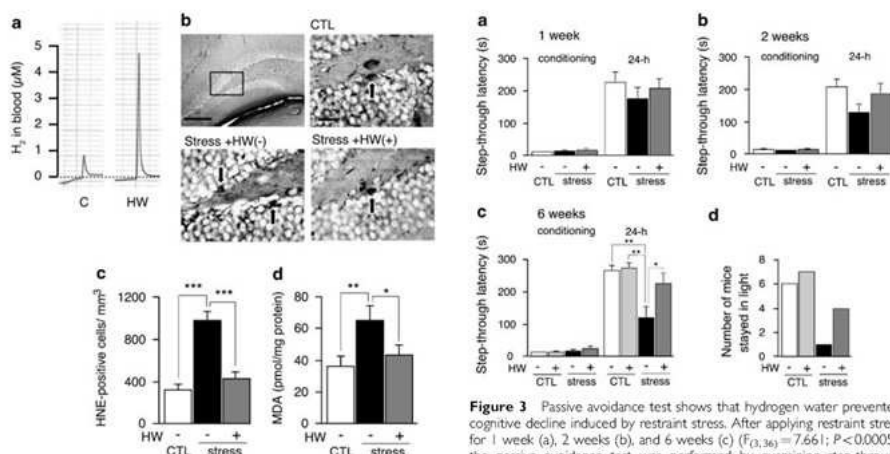


Figure 2 Consumption of hydrogen water reduced oxidative stress enhanced by restraint stress. (a) Hydrogen (H_2) in blood was measured 3 min after hydrogen water (3.5 ml) was placed directly into the stomach of a rat by a catheter. Profiles of gas chromatography are shown. (b) After 8-week exposure to restraint stress, the hippocampus region was stained with anti-4-hydroxy-2-nonenal (HNE)-conjugated peptide antibody. Representative photographs of HNE staining are shown. Arrows indicate positive cells. Scale bar: upper left panel, 100 μ m; magnified panels, 25 μ m. (c) HNE-positive cells in the dentate gyrus were counted using four serial sections ($F_{(2,27)} = 28.031$; $P < 0.0001$). (d) Malondialdehyde in the whole brain was biochemically measured ($F_{(2,27)} = 4.177$; $P = 0.0263$). CTL, unstressed control group; Stress, group exposed to restraint stress for 8 weeks; HW(+), group provided with hydrogen water; and HW(-), group provided with degassed water. Data are shown as the mean $\pm$ SEM (each group consisted 10 mice). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, and *** $P < 0.001$ vs Stress + HW(-).

Figure 3 Passive avoidance test shows that hydrogen water prevented cognitive decline induced by restraint stress. After applying restraint stress for 1 week (a), 2 weeks (b), and 6 weeks (c) ($F_{(3,36)} = 7.661$; $P < 0.0005$), the passive avoidance test was performed by examining step-through latency time from light to dark compartments on the first day of the conditional trial (conditioning). At 24 h after an electric shock was given in the dark compartment, the latency time of mice moving from the light to dark compartment was measured (24 h). When a mouse did not enter the dark compartment for 300 s, the latency time was scored as 300 s. The number of mice that stayed in the light compartment for more than 300 s on the second day is shown (right panel). Stress and CTL, groups with or without restraint stress, respectively; HW(+) and HW(-), groups given water with and without hydrogen, respectively. Experiments in (a), (b), and (c) were performed using different mice. * $P < 0.01$ and ** $P < 0.001$ vs Stress + HW(-). Data are the mean $\pm$ SEM (each group consisted 10 mice).

hydrogen (Figure 3c, right panel). On the other hand, consumption of hydrogen water did not improve the

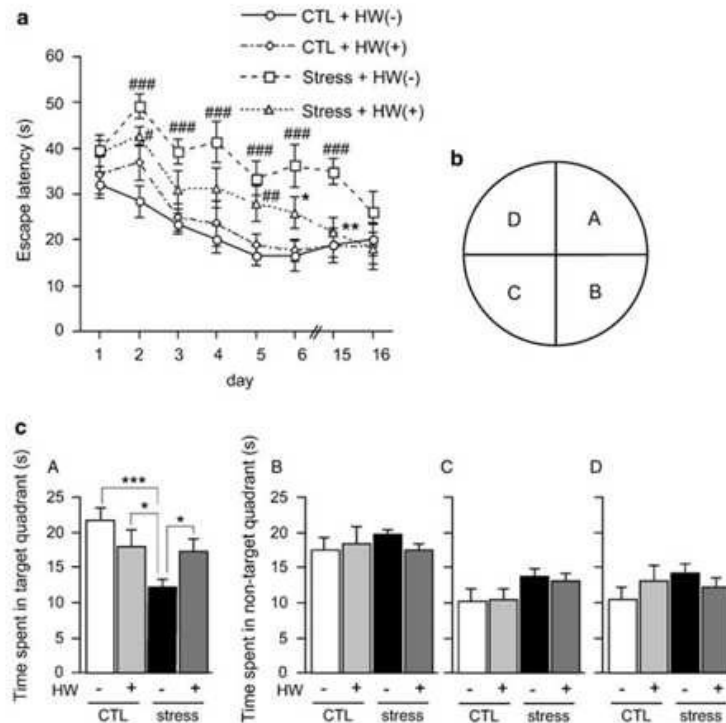


Figure 5 The Morris water maze shows that hydrogen water prevented cognitive decline induced by restraint stress. After applying restraint stress for 4 weeks, the time to reach a hidden platform was measured after four daily trials (a). During the experiments, mice continued to be immobilized for 8 h per day. (b) A single-probe trial consisted of a 60 s free swim in the pool without the platform. Quadrant areas used for the probe trial are shown, where the platform had been located in area A and mice were placed and released in region B. (c) At 6 days after daily training, after removing the platform, the time of free swimming in each area (A–D). Two parameters (stress and hydrogen) were analyzed by two-way ANOVA. Area A: $F_{(1,36)} = 4.455$; $P = 0.042$, area B: $F_{(1,36)} = 0.016$; $P = 0.901$, area C: $F_{(1,36)} = 0.933$; $P = 0.341$, and area D: $F_{(1,36)} = 3.235$; $P = 0.08$ by two-way ANOVA. Four groups were compared in area A by one-way ANOVA ($F_{(3,36)} = 5.074$; $P = 0.0049$). Stress and CTL groups with or without restraint stress, respectively; HW(+) and HW(–), groups given water with and without hydrogen, respectively. Data are the mean $\pm$ SEM (each group consisted 10 mice). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, and *** $P < 0.001$ vs Stress + HW(–). ** $P < 0.05$, *** $P < 0.03$ vs CTL + HW(–); *** $P < 0.01$ vs CTL + HW(–) and CTL + HW(+).

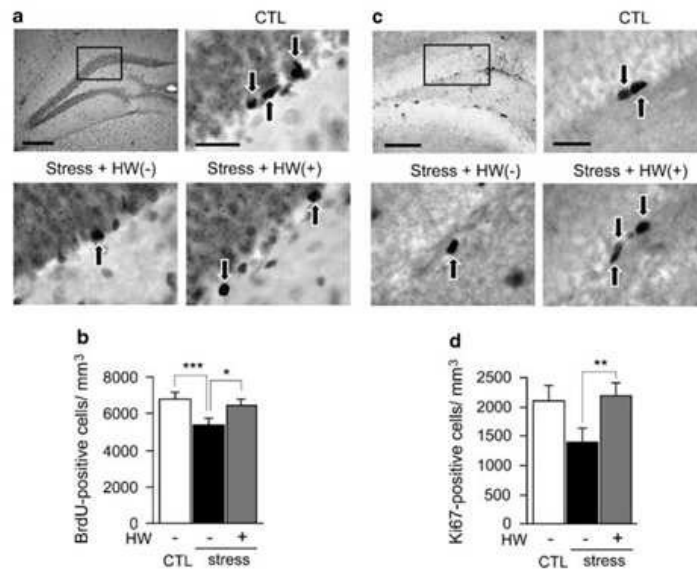


Figure 6 Hydrogen restores the proliferation of progenitor cells declined by restraint stress. (a) Mice were injected with 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) after 6-week restraint stress. Representative photographs of BrdU-positive progenitor cells in the dentate gyrus of the hippocampus are shown. Arrows indicate positive cells. Scale bar: upper left panel, 100 μ m; magnified panels, 25 μ m. (b) BrdU-positive nuclei of progenitor cells in the boundary region of the dentate gyrus of the hippocampus were counted in four serial sections ($F_{(2,27)} = 4.289$; $P = 0.0241$). (c) Cell proliferation in the dentate gyrus was examined using anti-Ki-67 antibody. Representative photographs of Ki-67-positive cells in the dentate gyrus of the hippocampus are shown. Arrows indicate positive cells. Scale bar: upper left panel, 100 μ m; magnified panels, 25 μ m. (d) Ki-67-positive progenitor cells in the boundary region of the dentate gyrus were counted in four serial sections ($F_{(2,27)} = 3.155$; $P = 0.0587$). CTL, unstressed control group; Stress, group exposed to restraint stress for 8 weeks; HW(+), group provided with hydrogen water; and HW(–), group provided with degassed water. Data are the mean $\pm$ SEM (each group consisted 10 mice). * $P < 0.05$, ** $P < 0.03$, and *** $P < 0.01$ vs Stress + HW(–).

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-214180.html>

6-33 氫氣治療維生素 C 缺乏引起的神經損傷

已有 3157 次閱讀 2009-2-10 20:16 |個人分類:[飲用氫氣水](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:論文, 氫氣, 抗氧化

這個研究採用基因缺陷動物模型，對這個模型不太熟悉。有研究發現這種動物在維生素 C 缺乏時，腦內超氧離子水準升高。看來是一個腦氧化損傷的模型。這篇文章也有體外腦片的內容。不過好象不是直接效應，而是用了氫後造成的後續影響。因此說可影響超氧陰離子的說法不準確。最近我們在投稿時，有人根據這個文獻給我們提出：選擇性抗氧化的作用不能明確。有一些強詞奪理。

Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/GNL knockout mice

References and further reading may be available for this article. To view references and further reading you must [purchase](#) this article.

Yasunori Sato^{a, b, 1}, Shizuo Kajiyama^{c, 1}, Akiko Amano^b, Yoshitaka Kondo^b, Toru Sasaki^d, Setsuko Handa^b, Ryoya Takahashi^a, Michiaki Fukui^e, Goji Hasegawa^e, Naoto Nakamura^e, Hikohito Fujinawa^f, Toyotaka Mori^f, Mitsuhiro Ohta^g, Hiroshi Obayashi^h, Naoki Maruyama^b and Akihito Ishigami^{a, b}  

^aDepartment of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, Chiba 274-8510, Japan

^bAging Regulation, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo 173-0015, Japan

^cKajiyama Clinic, Kyoto 615-0035, Japan

^dResearch Team for Molecular Biomarker, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo 173-0015, Japan

^eDepartment of Endocrinology and Metabolism, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science, Kyoto 602-8566, Japan

^fFrom Pharmaceutical Co., LTD., Tokyo 141-0032, Japan

^gDepartment of Medical Biochemistry, Kobe Pharmaceutical University, Kobe 658-8566, Japan

Received 31 July 2008.

Available online 14 August 2008.

Abstract

Hydrogen is an established anti-oxidant that prevents acute oxidative stress. To clarify the mechanism of hydrogen's effect in the brain, we administered hydrogen-rich pure water (H₂) to senescence marker protein-30 (SMP30)/gluconolactonase (GNL) knockout (KO) mice, which cannot synthesize vitamin C (VC), also a well-known anti-oxidant. These KO mice were divided into three groups; recipients of H₂, VC, or pure water (H₂O), administered for 33 days. VC levels in H₂ and H₂O groups were <6% of those in the VC group. Subsequently, superoxide formation during hypoxia-reoxygenation treatment of brain slices from these groups was estimated by a real-time bioluminescence imaging system, which models living brain tissues, with Lucigenin used as chemiluminescence probe for superoxide. A significant 27.2% less superoxide formed in the H₂ group subjected to ischemia–reperfusion than in the H₂O group. Thus hydrogen-rich pure water acts as an anti-oxidant in the brain slices and prevents superoxide formation.

Keywords: Ascorbic acid; Chemiluminescence; Gluconolactonase; Hydrogen-rich pure water; Oxidative stress; ROS; Senescence marker protein-30; Superoxide; Vitamin C

Abbreviations: EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; GNL, gluconolactonase; HPLC, high-performance liquid chromatography; KO, knockout; ROS, reactive oxygen species; SMP30, senescence marker protein-30; SOD, superoxide dismutase; VC, vitamin C

Article Outline

Materials and methods

Results

Effect of hydrogen-rich pure water on body weight

Total vitamin C levels in the brain after ingestion of hydrogen-rich pure water

Superoxide formation during hypoxia-reoxygenation in a model of the living brain

Discussion

Acknowledgements

References

全文

關於這個動物模型的重要參考文獻：Senescence marker protein-30 基因是對抗細胞內遊離鈣離子的重要蛋白，這個蛋白的名字說明與衰老有密切的關係，當這個蛋

白缺乏的時候，細胞儘管沒有表面異常，但對 TNF 引起的細胞凋亡非常敏感，說明這個模型非常容易發生細胞損傷，該研究有必要深入，提示氫氣對凋亡的影響有比較深刻的細胞信號背景，也許是通過影響細胞內遊離鈣離子發揮重要作用。可惜一直沒有後續研究。

文章全文可以從這裡獲得：<http://ajp.amjpathol.org/cgi/reprint/161/4/1273>

Am J Pathol. 2002 Oct;161(4):1273-81.

Senescence marker protein-30 knockout mouse liver is highly susceptible to tumor necrosis factor-alpha- and Fas-mediated apoptosis.

Ishigami A, Fujita T, Handa S, Shirasawa T, Koseki H, Kitamura T, Enomoto N, Sato N, Shimosawa T, Maruyama N.

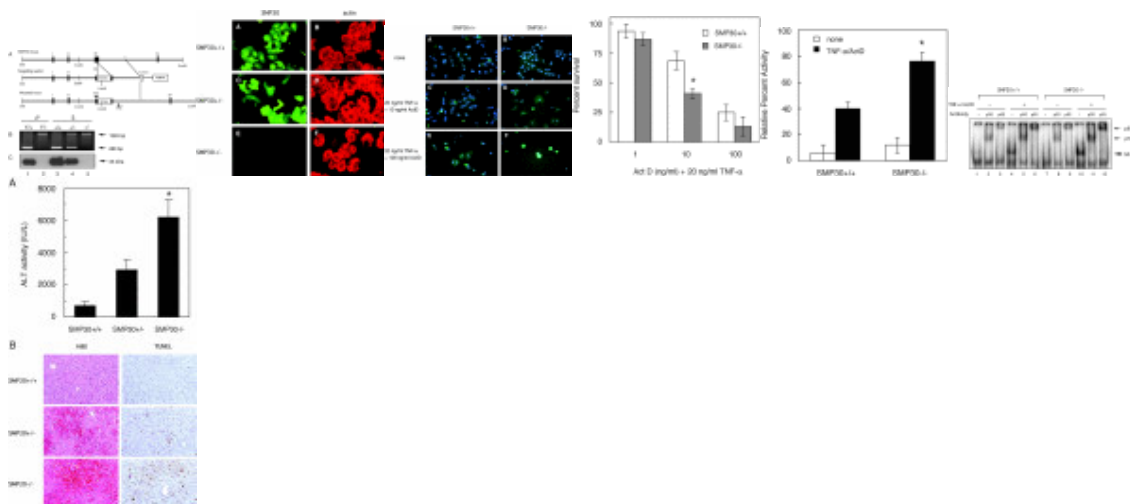
Department of Molecular Pathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan. ishigami@tmig.or.jp

Abstract

Senescence marker protein-30 (SMP30) is a calcium-binding protein that decreases in an androgen-independent manner with aging. To elucidate the physiological role of this protein, we introduced a null mutation of the SMP30 gene into the germ line of mice. Despite the complete lack of SMP30 (SMP30^{-/-}), these mutant mice were indistinguishable from their wild-type (SMP30^{+/+}) littermates in terms of development and fertilization capability. We then investigated the tissue susceptibility for apoptosis induced by cytokine using primary cultured hepatocytes, because SMP30 could rescue cells from cell death caused by calcium influx, using a calcium ionophore as previously described. SMP30^{-/-} hepatocytes were found to be more susceptible to apoptosis induced by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) plus actinomycin D (ActD) than SMP30^{+/+} hepatocytes. In addition, the TNF-alpha/ActD-induced caspase-8 activity in SMP30^{-/-} hepatocytes was twofold greater than that in SMP30^{+/+} hepatocytes. In contrast, no significant difference was observed in the TNF-alpha/ActD-induced nuclear factor-kappa B activation of SMP30^{+/+} versus SMP30^{-/-} hepatocytes, indicating that SMP30 is not related to TNF-alpha/ActD-induced nuclear factor-kappa B activation itself. Moreover, deletion of the SMP30 gene enhanced liver injury after treatment in vivo with anti-Fas antibody and the SMP30^{+/-} mice showed intermediate susceptibility to Fas-induced apoptosis. Collectively, these results demonstrate that SMP30 acts to protect cells from apoptosis.

PMID: 12368201 [PubMed - indexed for MEDLINE]PMCID: PMC1867294Free PMC Article

Images from this publication.[See all images \(7\)](#) [Free text](#)



本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-214195.html>

6-34 氫氣對新生兒窒息性神經血管病變的保護作用

已有 820 次閱讀 2013-7-16 10:18 |個人分類:研究生培養|系統分類:論文交流|關鍵字:新生兒窒息

自從 2007 年有學者發現氫氣的生物學效應以來，國際大量學者先後證明氫氣對幾十種重要疾病和損傷，如腦缺血、神經退行性疾病、各類炎症和創傷等具有明顯的治療作用。關於氫氣治療疾病的機制，目前學術領域普遍認為主要是通過選擇性中和毒性自由基，減少組織氧化損傷、炎症反應和細胞凋亡，產生對各類疾病引起的組織傷害，發揮治療作用。臨床研究也證明對類風濕關節炎、巴金森病、糖尿病、代謝綜合征、腫瘤放射治療副作用、血液和腹腔透析副作用等具有治療價值。氫氣生物學研究目前已經成為國際生物醫學研究的熱點，但其中 90% 以上的研究來自中國、日本和美國學者。來自歐洲和其他國家地區的學者比較少，不過最近一年來自歐洲等地區的研究逐漸增加，顯示了該研究領域的巨大發展潛力。這裡介紹剛剛發表的來自歐洲匈牙利一個研究。

匈牙利塞格德大學生理系 Oláh O 等最近在新生兒學 Neonatology 雜誌發表一篇論文，證明氫氣對新生豬窒息引起的神經血管功能異常具有保護作用。

新生兒窒息(asphyxia of newborn)，為胎兒娩出後一分鐘，僅有心跳而無呼吸或未建立規律呼吸的缺氧狀態。為新生兒死亡的主要原因之一，是出生後最常見的緊急情況，必須積極搶救和正確處理，以降低新生兒死亡率及預防遠期後遺症。

過去曾有多篇研究論文探討氫氣對新生兒窒息引起的腦組織和功能損傷的保護作用。不過需要特別強調的是，這些研究採用的幹預措施都是在窒息發生後的早期，並不是針對新生兒窒息引起遠期後遺症。也就是說，有不少出生發生窒息導致的兒童和成年患者的疾病，例如癲癇、腦功能異常，並不是這些研究針對的問題。或者說對這種疾病只是在早期損傷階段的對抗，因為許多人會根據這些研究聯想到對後遺症的治療作用。

氫氣通過選擇性抗氧化發揮神經保護作用，新生兒窒息可以導致腦血管功能異常，這種異常和窒息導致的氧化損傷關係密切。氫氣是否可以通過對抗氧化損傷緩解窒息引起的腦血管功能異常過去未見報道。本研究針對這一問題，採用豬新生兒窒息模型（窒息 8 分鐘），研究呼吸 2.1% 氫氣 4 小時對窒息引起的腦血管功能異常的作用。通過檢測 N 甲基 D 門冬氨酸、二氧化碳、去甲腎上腺素和硝普鈉引起的大腦軟膜動脈血管反應，研究血管調節功能；採用組織形態學研究組織病理學變化。結果發現，窒息後 24 小時血流動力學、血氣和核心體溫沒有發生改變，對去甲腎上腺素和硝普鈉引起血管反應沒有明顯影響，但可以明顯影響 N 甲基 D 門冬氨酸、二氧化碳引起的腦血管反應（核心問題）。和呼吸空氣組相比，呼吸氫氣組動物 N 甲基 D 門冬氨酸、二氧化碳引起的腦血管反應異常顯著好轉，同時腦組織病理學改變明顯緩解。研究結果提示，氫氣對新生兒窒息引起的腦血管調節功能異常具有潛在的治療價值。這是國際上首次採用腦血管功能分析證明氫氣的生物學作用，也是目前來自歐洲學者為數不多關於氫氣生物學效應的研究論文。

Delayed Neurovascular Dysfunction Is Alleviated by Hydrogen in Asphyxiated Newborn Pigs

Oláh O.^a · Tóth-Szűki V.^a · Temesvári P.^c · Bari F.^b · Domoki F.^a

Departments of^aPhysiology and^bMedical Physics and Informatics, Faculty of Medicine, University of Szeged, Szeged, and^cDepartment of Pediatrics, University Teaching Hospital Orosháza, Orosháza, Hungary
Neonatology 2013;104:79-86 (DOI:10.1159/000348445)

Abstract

Background: The neurovascular unit encompasses the functional interactions of cerebrovascular and brain parenchymal cells necessary for the metabolic homeostasis of neurons. Previous studies indicated marked but only transient (1-4 h) reactive oxygen species-dependent neurovascular dysfunction in newborn pigs after severe hypoxic/ischemic (H/I) stress contributing to the neuronal injury after birth asphyxia. **Objectives:** Our major purpose was to determine if neurovascular dysfunction would also occur later, at 24 h after a milder H/I stress. We also tested if the putative hydroxyl radical scavenger hydrogen (H₂) exerted neurovascular protection. **Methods:**

Anesthetized, ventilated piglets were assigned to three groups of 9 animals: time control, asphyxia/reventilation with air, and asphyxia/reventilation with air +2.1% H₂ for 4 h. Asphyxia was induced by suspending ventilation for 8 min. Cerebrovascular reactivity (CR) of pial arterioles was determined using closed cranial window/intravital microscopy 24 h after asphyxia to the endothelium-dependent cerebrovascular stimulus hypercapnia, the neuronal function-dependent stimulus N-methyl-D-aspartate (NMDA), norepinephrine, and sodium nitroprusside. The brains were subjected to histopathology. Results: Hemodynamic parameters, blood gases, and core temperature did not differ significantly among the experimental groups. In the early reventilation period, the recovery of electroencephalographic activity was significantly better in H₂-treated animals. Asphyxia/reventilation severely attenuated CR to hypercapnia and NMDA; however, reactivity to norepinephrine and sodium nitroprusside were unaltered. H₂ fully or partially preserved CR to hypercapnia or NMDA, respectively. Histopathology revealed modest neuroprotection afforded by H₂. Conclusions: Severe stimulus-selective delayed neurovascular dysfunction develops and persists even after mild H/I stress. H₂ alleviates this delayed neurovascular dysfunction that can contribute to its neuroprotective effect.

References

1. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Marlow N, Porter E, Thoresen M, Whitelaw A, Brocklehurst P: Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349-1358.
2. Christensen RD, Sheffield MJ, Lambert DK, Baer VL: Effect of therapeutic hypothermia in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy on platelet function. *Neonatology* 2012;101:91-94.
3. Xing C, Hayakawa K, Lok J, Arai K, Lo EH: Injury and repair in the neurovascular unit. *Neurol Res* 2012;34:325-330.
4. Leffler CW, Busija DW, Armstead WM, Mirro R, Beasley DG: Ischemia alters cerebral vascular responses to hypercapnia and acetylcholine in piglets. *Pediatr Res* 1989;25:180-183.
5. Busija DW, Meng W, Bari F, McGough PS, Errico RA, Tobin JR, Louis TM: Effects of ischemia on cerebrovascular responses to N-methyl-D-aspartate in piglets. *Am J Physiol* 1996;270:H1225-H1230.
6. Bari F, Louis TM, Meng W, Busija DW: Global ischemia impairs ATP-sensitive K⁺ channel function in cerebral arterioles in piglets. *Stroke* 1996;27:1874-1880.
7. Domoki F, Perciaccante JV, Puskar M, Bari F, Busija DW: Cyclooxygenase-2 inhibitor NS398 preserves neuronal function after hypoxia/ischemia in piglets. *Neuroreport* 2001;12:4065-4068.

8. Lorek A, Takei Y, Cady EB, Wyatt JS, Penrice J, Edwards AD, Peebles D, Wylezinska M, Owen-Reece H, Kirkbride V, et al: Delayed ('secondary') cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1994;36:699-706.
9. Fike CD, Kaplowitz M, Zhang Y, Dantuma M, Madden JA: Effect of a phosphodiesterase-5 inhibitor on pulmonary and cerebral arteries of newborn piglets with chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Neonatology* 2012;101:28-39.
10. Bari F, Errico RA, Louis TM, Busija DW: Differential effects of short-term hypoxia and hypercapnia on N-methyl-D-aspartate-induced cerebral vasodilatation in piglets. *Stroke* 1996;27:1634-1640.
11. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 2007;13:688-694.
12. Domoki F, Olah O, Zimmermann A, Nemeth I, Toth-Szuki V, Hugyecz M, Temesvari P, Bari F: Hydrogen is neuroprotective and preserves cerebrovascular reactivity in asphyxiated newborn pigs. *Pediatr Res* 2010;68:387-392.
13. Maynard D, Prior PF, Scott DF: Device for continuous monitoring of cerebral activity in resuscitated patients. *Br Med J* 1969;4:545-546.
14. Domoki F, Perciaccante JV, Shimizu K, Puskar M, Busija DW, Bari F: N-methyl-D-aspartate-induced vasodilation is mediated by endothelium-independent nitric oxide release in piglets. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H1404-H1409.
15. Leffler CW, Busija DW, Beasley DG, Armstead WM, Mirro R: Postischemic cerebral microvascular responses to norepinephrine and hypotension in newborn pigs. *Stroke* 1989;20:541-546.
16. Domoki F, Zimmermann A, Cserni G, Bori R, Temesvari P, Bari F: Reventilation with room air or 100% oxygen after asphyxia differentially affects cerebral neuropathology in newborn pigs. *Acta Paediatr* 2006;95:1109-1115.
17. Leffler CW, Mirro R, Shanklin DR, Armstead WM, Shibata M: Light/dye microvascular injury selectively eliminates hypercapnia-induced pial arteriolar dilation in newborn pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1994;266:H623-H630.
18. Busija DW, Bari F, Domoki F, Louis T: Mechanisms involved in the cerebrovascular dilator effects of N-methyl-D-aspartate in cerebral cortex. *Brain Res Rev* 2007;56:89-100.

- 19.Lafemina MJ, Sheldon RA, Ferriero DM: Acute hypoxia-ischemia results in hydrogen peroxide accumulation in neonatal but not adult mouse brain. *Pediatr Res* 2006;59:680-683.
- 20.Cai J, Kang Z, Liu K, Liu W, Li R, Zhang JH, Luo X, Sun X: Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Brain Res* 2009;1256:129-137.
- 21.Lekic T, Manaenko A, Rolland W, Fathali N, Peterson M, Tang J, Zhang JH: Protective effect of hydrogen gas therapy after germinal matrix hemorrhage in neonatal rats. *Acta Neurochir Suppl* 2011;111:237-241.
- 22.Leffler CW, Busija DW, Armstead WM, Shanklin DR, Mirro R, Thelin O: Activated oxygen and arachidonate effects on newborn cerebral arterioles. *Am J Physiol* 1990;259:H1230-H1238.
- 23.Roka A, Azzopardi D: Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010;86:361-367.
- 24.Dannevig I, Solevag AL, Wyckoff M, Saugstad OD, Nakstad B: Delayed onset of cardiac compressions in cardiopulmonary resuscitation of newborn pigs with asphyctic cardiac arrest. *Neonatology* 2011;99:153-162.
- 25.Hellstrom-Westas L, Rosen I: Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:503-511.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-708526.html>

6-35 日本學者已開展氫氣治療 MSA 和 PSP 的臨床研究

已有 657 次閱讀 2012-12-16 18:36 | 個人分類:氫氣醫學臨床 | 系統分類:科研筆記 | 關鍵字:office 3 style

日本學者已開展氫氣治療多系統萎縮 MSA 和進行性核上性麻痺 PSP 的臨床研究
臨床註冊資訊來源

<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000010319&language=E>

Recruitment status	Open public recruiting (outpatients can be recruited publicly)
Unique trial Number	UMIN000008959
Title of the study	Trial of molecular hydrogen water in Multiple system atrophy and Progressive supranuclear palsy
Date of formal registration (=Date of ICMJE and WHO compliant trial information registration and disclosure)	2012/10/16
Date and time of last update	2012/10/26 13:43:52

多系統萎縮 (multiple system atrophy, MSA) 是一種散發進行性的神經系統變性疾病，臨床表型複雜多樣，主要包括植物神經功能障礙、帕金森綜合征、共濟失調和錐體系統功能損害等。進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy, PSP) 是以腦橋及中腦神經元變性及出現神經元纖維纏結(NFT)為主要病理改變的進行性神經系統變性病。目前這兩種疾病都屬於沒有辦法治療的罕見疾病類型，也屬於複雜疾病，大概是因為考慮到氫氣在某些神經退行性疾病動物模型研究中有效，並考慮到氫氣本身的安全性，才有學者考慮到這類疾病或許可以用氫氣作為治療手段。

相關資訊閱讀

進行性核上性麻痺

進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy, PSP)是以腦橋及中腦神經元變性及出現神經元纖維纏結(NFT)為主要病理改變的進行性神經系統變性病。由於本病有頭部過伸的肌張力障礙姿勢及眼球運動障礙，也稱為眼頸肌張力障礙(oculocervical dystonia)。多在 45~75(平均 50)歲發病，病程 6~10 年，男性多於女性。起病隱襲，病程緩慢持續進展，男性稍多。常見起始症狀有疲勞、嗜睡、無故跌倒(常為向後跌倒)等，症狀對稱者約 81%。兩眼向上及向下凝視麻痺。兩眼向上及向下凝視麻痺。構音不清、吞咽困難、咽反射亢進、舌肌僵硬和情緒不穩等假性延髓性麻痺症狀認知功能減退、情感活動減少、癡呆及空間定向記憶測試較差。

進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy, PSP)是以腦橋及中腦神經元變性及出現神經元纖維纏結(NFT)為主要病理改變的進行性神經系統變性病。由於本病有頭部過伸的肌張力障礙姿勢及眼球運動障礙，也稱為眼頸肌張力障礙(oculocervical dystonia)。本病 Posey(1904)首先報導，1963 年 Richardson 與 Steele 和 Olszewski 把進行性核上性麻痺作為臨床病理的獨立疾病。1972 年 Steele 詳細

描述本病的臨床病理特徵，亦稱 Steele-Richardson-Olszewski 綜合征，當時醫學文獻中已有 73 例 PSP 病例報告，其中屍體解剖 22 例，幾乎在每個大的神經疾病中心都有幾例，因此 PSP 並非罕見。本病主要臨床特徵是姿勢不穩、運動障礙、垂直性核上性麻痺、假性延髓性麻痺和輕度癡呆等。

病理特徵：肉眼可見廣泛腦萎縮，包括蒼白球、黑質等，側腦室及第三腦室擴大。鏡下可見黑質、蒼白球-紋狀體通路、四迭體上丘、導水管周圍白質明顯的病理改變，緻密的 NFT 呈特徵性分佈，神經纖維網絲形成。後者是鑲嵌在神經纖維網上絲狀結構，不依賴 NFT 單獨出現，提示 PSP 是起源於細胞骨架的彌漫性疾病。此外，在基底核及腦幹還發現 Tau 蛋白陽性星形膠質細胞。其他非特異性病理改變包括神經元喪失及膠質細胞增生，大腦及小腦皮質可不受累。

多系統萎縮

多系統萎縮（multiple system atrophy, MSA）是一種散發進行性的神經系統變性疾病，臨床表型複雜多樣，主要包括植物神經功能障礙、帕金森綜合征、共濟失調和錐體系統功能損害等。歷史上對這一疾病曾經有多種不同的命名：紋狀體黑質變性、橄欖-橋腦-小腦萎縮和 Shy-Drager 綜合征，不同表型患者的共同病理特徵——少突膠質細胞胞質內包涵體（Glial Cytoplasmic Inclusions, GCIs）（圖 1）使得人們認識到 MSA 為一個疾病實體，而包涵體主要成份為 α -共核蛋白（ α -synuclein）這一發現將 MSA 與帕金森病和 Lewy 體癡呆共同歸為共核蛋白病（synucleinopathies）。GCIs 提示最初的損害可能在白質，這種膠質細胞的慢性改變可能影響了少突膠質細胞和軸索之間的營養物質的轉運，從而導致繼發性的神經元損傷。至於這種包涵體究竟代表原發性損傷亦或是一種細胞損傷的非特異性繼發特徵，目前尚不清楚。MSA 作為一種複雜疾病，已有國外研究者通過病例-對照研究方法尋找易感基因和環境致病因素。

MSA 在高加索人、亞洲人和非洲人中均有發病，迄今為止，為數不多的相關流行病學研究顯示：MSA 的患病率為 1.9-4.9/10 萬，年發病率為 0.6/10 萬，而 50 歲以上人群年發病率為 3/10 萬，但是由於 MSA 與帕金森病，散發晚發性共濟失調，以及單純自主神經障礙等運動障礙疾病鑒別困難，大多數 MSA 患者在生前沒有獲得正確的診斷，因此推測它可能具有更高的患病率。

MSA 發病年齡大多為 52.5-55 歲，預後差，在首發症狀出現後平均存活時間為 6.2-9.5 年。按照不同的症狀組合可分為 3 種亞型：（1）帕金森型（MSA-P），又名紋狀體黑質變性，類似帕金森病的表現即動作減慢、強直和震顫，研究顯示最初診斷為帕金森病的患者中約 9%最終將發展為多系統萎縮；（2）橄欖-橋腦-小腦萎縮型（MSA-C），首要表現為平衡協調障礙和語言異常，研究顯示散發晚發性小腦共濟失調患者中 29-33%最終將發展為多系統萎縮；（3）Shy-Drager 綜合征型（MSA-A），出現自主神經功能障礙，表現為體位性低血壓、排汗異常、便秘、尿失禁及性功能障礙。臨床上，不同患者可表現為其中的一種形式，更多的患者出

現兩種甚至三種的疊加。除了以上的典型表現，MSA 患者還可出現 REM 睡眠障礙等。

Gilman 於 1998 年提出的診斷標準根據患者的臨床特徵，並結合病理將 MSA 分為可能的（possible）、很可能的（probable）和確定的（definite），為臨床診斷 MSA 提供了統一明確的標準。此後歐洲多系統萎縮研究組（European MSA Study Group, EMSA-SG）於 2004 年建立了統一多系統萎縮評估量表（Unified Multiple System Atrophy Rating Scale, UMSARS），該量表由 4 部分組成：UMSARS-I 病史回顧（包括 12 個項目）、UMSARS-II 運動檢查評分（包括 14 個項目）、UMSARS-III 自主神經功能檢查和 UMSARS-IV 整體失能評分。每一個項目從 0 分（正常）到 4 分（嚴重異常），UMSARS-I 最高評分為 48 分，UMSARS-II 最高評分為 56 分。歐洲多個神經中心採用 UMSARS 對 MSA 患者進行評估，結果表明 UMSARS 準確地反映了 MSA 的嚴重程度和病程進展，為多中心的臨床相關研究提供了可靠的評估手段。

神經影像學對於 MSA 的早期診斷和鑒別診斷非常重要。常規 MRI 可顯示 MSA 患者橋腦“十字征”和“殼核裂隙征”。所謂“十字征”即 MRI 的 T2 加權像上腦橋的十字形異常高信號影（圖 2），推測其形成的原因是腦橋核及橋橫纖維變性，神經膠質增生使其含水量增加，而小腦上腳和錐體束無明顯損害。殼核異常信號反映了神經元變性，星形膠質細胞增生及鐵沉積，萎縮的殼核和外囊間形成組織間隙，從而出現線性 T2 高信號影（圖 3）。近年來國內外研究者採用基於核磁共振的技術對 MSA 進行研究。基於圖元的形態測量顯示，MSA-P 型患者紋狀體、中腦、丘腦、小腦和大腦皮層（紋狀體投射區）萎縮。核磁彌散加權成像（DWI）顯示 MSA-P 型患者小腦中腳的 rADC（相對表觀擴散係數）高於帕金森病、進行性核上性麻痺和正常對照；磁敏感加權成像（SWI）顯示 MSA 殼核異常低信號敏感性高於薄層快速自旋回波 T2 加權像。核磁彌散張量成像（DTI）顯示 MSA-P 型患者的殼核整體，前部和後部的 rTrace(D)（擴散張量的蹤跡）較 PD 和正常對照增高；MSA-P 患者殼核後部 rTrace(D)高於前部；MSA 患者在小腦中腳、基底節和內囊的 FA 值比正常對照者低，且 MSA 患者小腦中腳的 FA 值（部分各向異性）與其共濟失調的嚴重程度呈負相關。核磁彌散張量纖維成像（DTT）顯示 MSA 小腦中腳明顯萎縮。

自主神經功能障礙是多系統萎縮的顯著特徵，有研究顯示，MSA 患者的排尿障礙比體位性低血壓症狀更常見。各種排尿障礙的出現均會造成肛門括約肌肌電圖部分指標明顯異常於無相應症狀的患者，說明 Onuf's 核的丟失與 MSA 患者尿頻、尿失禁、尿不盡感和夜尿增多的出現關係密切。目前國際上對於 MSA 缺乏特異性的治療方法，主要是對症治療，如對於 MSA-P 主要是多巴胺替代治療，但是 MSA 患者對多巴胺反應差，對於 Shy-Drager 綜合征型主要是糾正直立性低血壓，對於便秘可採用中藥治療。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-643287.html>

6-36 中風的非藥物治療

已有 3410 次閱讀 2009-2-21 16:46 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣,論文,氫分子醫學

該綜述是最早討論氫的生物學效應的論文,從中風的非藥物治療,談到氧氣和氫在中風治療中的作用價值.

Numerous clinical trials of thrombolytic and neuroprotective drugs for stroke have been conducted over the last 2 decades. The NINDS trial of intravenous tissue plasminogen activator remains the most notable success. Intra-arterial thrombolysis appears promising, but in the absence of phase III clinical trial data, this approach remains investigational. Numerous pharmaceutical drugs targeting 1 or more cell death pathways have failed to show efficacy. Despite failure, these prior attempts have provided insights regarding critical issues such as proper clinical trial design and the need for more rigorous preclinical drug testing in order to improve the translational leap from bench to bedside. More recently, accumulating data suggest that “non-drug” approaches toward stroke therapy might also provide new opportunities in addition to more traditional pharmaceutical therapies. As testimony to the growing importance of these alternate and sometimes complementary methods, there has been a proliferation of device trials, and the NINDS, through its key ‘Specialized Program of Translational Research in Acute Stroke’ [SPOTRIAS] initiative,¹ has funded trials of therapeutic hypothermia, caffeeinol, and normobaric hyperoxia, among others. Although this brief survey focuses on emerging gas and device therapies for ischemic stroke, it should be noted that several other ‘non-drug’ approaches, including physiological strategies (eg, hypothermia, glucose regulation), and natural agents (eg, albumin, magnesium), continue to be tested in ongoing trials.

[全文](#)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-216407.html>

第 7 章 氫對於眼疾的治療

7-1 氫氣對眼科疾病治療作用的研究

已有 754 次閱讀 2013-9-4 08:58 |個人分類:醫學氣體雜誌|系統分類:科研筆記

氫氣可通過選擇性抗氧化、減少炎症和細胞凋亡等效應，研究證明飲用或注射氫氣水或呼吸氫氣對各種氧化應激和炎症相關疾病具有治療作用，由於氫氣具有極大的安全性，因此可以作為一種廣泛使用的嘗試性治療手段，其適宜開展研究的疾病類型十分廣泛。目前臨床上的初步研究發現，氫氣水對腦幹缺血、代謝綜合征、糖尿病、帕金森、類風濕關節炎、惡性腫瘤放療副作用、簡質性膀胱炎、乙型肝炎、尿毒癥、皮炎等，都具有不同程度的治療和緩解效果。上述這些疾病幾乎全部都屬於無治癒藥物的情況，考慮到氫氣的巨大生物友好性和安全性，許多相關疾病都值得嘗試。不過需要注意的是，一方面這些臨床研究都是小規模研究，仍需要更多更嚴格的研究確認，另一方面還有更多疾病類型需要開展臨床研究。

最近第四軍醫大學眼科的一項研究發現，氫氣生理鹽水注射可對抗白色光引起的視網膜細胞損傷，眼睛是接受外界刺激的最重要器官，也非常容易受到光線的傷害。過強的光或長時間直視光源對視網膜造成的損害叫光損傷。

太陽光線是由及其多數不同波長的電磁波所組成的。電磁波波長範圍很廣，從數千千米到千兆分之幾米不等。光子的能量和光的波長有關，其分界點大約在 510nm，低於 510nm 光的波長可能和視網膜光損傷有直接的關係，波長越短，損傷就可能越大。光具有電磁波和可測量波長的輻射能，考慮光對眼的損傷作用時，不可忽略可見光譜鄰近的非可見輻射線，如波長<400nm 的紫外線(UV)和波長>780 的紅外線(IR)。紫外線為不可見光，按其波長可再分成 3 組：UV-C：波長<280nm；UV-B：波長為 280~315nm；波長 315~400nm 者為 UV-A。人的角膜可吸收<295nm 的紫外線(為 UV-B 較低的部分)，而晶體可吸收一部分波長<400nm 的 UV-A 部分，因此，紫外光所致的視網膜損傷，主要系由 UV-A 和 UV-B 所引起，其中 UV-A 又稱為近紫外光。而可見光和紅外線可幾乎全部透過眼的屈光間質而到達視網膜，故是造成視網膜光損傷的重要因素。

目前，人們比較一致的觀點是：視網膜光損傷的成因至少包括如下 3 個方面：熱損傷、機械損傷和光化學損傷。熱損傷是高能量被組織吸收轉化為熱能，使局部組織內的溫度升高，當組織內的溫度升高到超出體溫一定的限度時，即可使組織內的各種蛋白質成分(包括酶系統)發生變性凝固而產生損傷；機械性損傷是組織在極短的時間內接受強光照射(如 Nd:YAG 鐳射)使組織在光子的衝擊下發生瞬間的變化而機械性地損傷組織；光化學損傷是由不引起明顯溫度升高的、低能量的、相對較長時間的光照所引起的視網膜組織的病理變化。多數學者認為，在視網膜

光損傷中，化學作用起著相當重要的作用，而光的機械損傷作用小，光的熱效應在自然光環境中多不致引起不可逆的視網膜損傷。但在一定的條件下它們也可能共同參與對視網膜的損傷作用。目前認為，引起光損傷的主要機制是細胞凋亡和氧化損傷，考慮到氫氣對這些效應的作用，那麼利用氫氣應該可以產生一定保護效應。

過去國內外曾有多家機構開展氫氣對眼科疾病的研究，例如日本醫科大學太田教授曾經開展局部滴眼液對視網膜缺血損傷的保護作用研究，也有日本學者開展角膜化學燒傷保護作用的研究。國內第四軍醫大學、上海交通大學、第二軍醫大學、西安交通大學等相繼開展相關研究，並在國際率先報導氫氣對藍光誘導的視網膜損傷、高分壓氧誘導的視網膜血管增生、糖尿病視網膜病變和血管增生、白內障等多種眼科疾病的研究。

遺憾地是，目前尚沒有氫氣對眼科疾病治療的臨床研究報導，但眼疾病局部給藥對氫氣的攝取具有非常大的優勢，也更容易獲得臨床應用的批准，應該是開展氫氣臨床轉化研究的重要方向。有一項專利技術就是採用局部氫氣沐浴治療眼周圍疾病的。虹膜睫狀體炎是常見的致盲眼病之一，是最常見的一種葡萄膜炎，氫氣治療應該是一個好的疾病類型。

<http://www.medicalgasresearch.com/content/3/1/19/abstract>

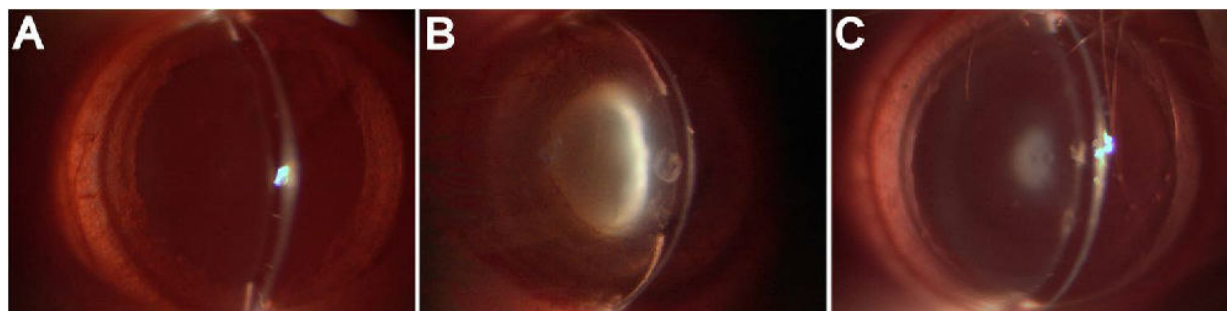
1. Oharazawa, Hideaki, et al. "Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury." *Investigative ophthalmology & visual science* 51.1 (2010): 487-492.
2. Wei, Lihua, et al. "Hydrogen-rich saline protects retina against glutamate-induced excitotoxic injury in guinea pig." *Experimental eye research* 94.1 (2012): 117-127.
3. 張巧麗, 杜軍保, and 唐朝樞. "分子氫與氧化應激損傷——從惰性氣體到醫療用氣體." *北京大學學報: 醫學版* 43.2 (2011): 315-319.
4. Oharazawa, Hideaki, et al. "Rapid diffusion of hydrogen protects the retina: administration to the eye of hydrogen-containing saline in retinal ischemia-reperfusion injury." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* (2009).
5. Huang, Lina, et al. "Hydrogen Saline Treatment Attenuates Hyperoxia-Induced Retinopathy by Inhibition of Oxidative Stress and Reduction of VEGF Expression." *Ophthalmic Research* 47.3 (2011): 122-127.

6. Feng, Yanqing, et al. "Hydrogen-Rich Saline Prevents Early Neurovascular Dysfunction Resulting from Inhibition of Oxidative Stress in STZ-Diabetic Rats." *Current eye research* 38.3 (2012): 396-404.
7. Yang, Chun-xiao, Hong Yan, and Tian-bing Ding. "Hydrogen saline prevents selenite-induced cataract in rats." *Molecular vision* 19 (2013): 1684.
8. 馮梅. 飽和氫氣生理鹽水對大鼠視網膜藍光損傷的保護作用. Diss. 華中科技大學, 2012.

文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-722170.html>

7-2 氫氣治療白內障

已有 1237 次閱讀 2013-8-6 06:12 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 論文交流 | 關鍵字: 治療白內障



白內障（Cataract）是發生在眼球裡面晶狀體上的一種疾病，任何晶狀體的混濁都可稱為白內障，但是當晶狀體混濁較輕時，沒有明顯地影響視力而不被人發現或被忽略而沒有列入白內障行列。根據調查，白內障是最常見的致盲和視力殘疾的原因，人類約 25% 患有白內障。

凡是各種原因如老化、遺傳、局部營養障礙、免疫與代謝異常、外傷、中毒、輻射等，都能引起晶狀體代謝紊亂，導致晶狀體蛋白質變性而發生混濁，稱為白內障。此時光線被混濁晶狀體阻擾無法投射在視網膜上，就不能看清物體。世界衛生組織從群體防盲、治盲角度出發，對晶狀體發生變性和混濁，變為不透明，以至影響視力，而矯正視力在 0.7 或以下者，才歸入白內障診斷範圍。

引起白內障的因素很多，老年人因年齡新陳代謝功能減退導致的白內障是最常見的“老年性白內障”，其他全身疾病如糖尿病也常併發白內障，眼局部外傷是繼發性白內障的一個重要原因，眼球穿孔異物進入晶狀體必然會發生白內障，即或沒有穿孔的眼部挫傷也可以引起白內障。其次眼內炎症（如葡萄膜炎），眼內疾

病（如視網膜脫離，眼內腫瘤）都能引起白內障。先天性白內障可以發生在出生前或出生後，而家族遺傳因素也可使兒童白內障早期發生。其他和白內障發病有關的因素有過度暴露於陽光紫外光下，這可能是熱帶國家中白內障在多發的原因之一。在發展中國家，營養不良也可能是白內障早發的一個原因。近來的研究還表明，幼年反復的急性腹瀉也可導致白內障的發生。某些常用藥，尤其是眼部或全身長期應用皮質類固醇，都能導致白內障。

手術治療包括人工晶體植入和晶體摘除手術，可以讓因為白內障失明的患者迅速恢復視力。藥物治療白內障目前沒有確切療效。臨床和基礎研究學者大量研究發現，引起白內障的各種因素導致疾病發生的共同因素是氧化應激，因此有學者嘗試探索利用抗氧化損傷手段治療和預防白內障的發生。

氫氣作為一種理想的抗氧化物質，對各類氧化損傷和炎症性疾病具有理想的治療效果。氫氣治療疾病具有獨特的自身優點，氫氣是自然界最小的分子、非常容易在細胞和組織內自由擴散，血腦屏障不能影響氫氣在中樞神經系統內的分佈，眼球和內耳都可以自由進出，細胞核和線粒體都可以隨意擴散，甚至蛋白等生物大分子內部都可以是氫氣進入的場所，氫氣也具有非常大的生物安全性，即使超大劑量，如呼吸幾十個大氣壓，也只會引起麻醉作用（遠低於氮氣的麻醉作用），被學術界認為完全沒有任何毒性的單純窒息性氣體。因此，氫氣完全可以作為一種日常使用而不需要擔心毒性作用的保健手段。這正是氫氣被生物學領域廣泛研究的重要原因。

使用亞硒酸鹽誘導的動物白內障模型，第四軍醫大學唐都醫院眼科

Hong Yan 等利用該模型研究發現，連續使用氫氣生理鹽水 10 天（模型製備前 4 天到模型後 5 天）可以預防（治療）白內障的發生。研究同時檢測了組織內氧化損傷相關指標，裂隙燈顯微鏡檢查結果發現，和對照組相比，氫氣治療組無論是病情嚴重程度顯著下降（對比不同類型），而氧化損傷相關指標也發生類似改變。結果提示，氫氣或許可以作為一種預防白內障的預防手段。由於氫氣可以局部使用，例如局部氣體沐浴、滴眼藥、局部氣體注射等等，因此氫氣對眼科疾病的治療有非常寬廣的研究範圍和巨大潛在的應用價值。該研究論文最近發表在

Molecular Vision 2013; 19:1684-1693<<http://www.molvis.org/molvis/v19/1684>>

Received 23 December 2012 | Accepted 26 July 2013 | Published 29 July 2013

屬於開放獲取類文章，如有興趣，可下載全文。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-714469.html>

7-3 氫氣對蛛網膜下出血治療作用的研究

已有 409 次閱讀 2013-9-22 07:05 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:論文交流|關鍵字:蛛網膜

南京總醫院神經外科莊宗等最近研究發現，氫氣對蛛網膜下腔出血早期腦損傷有保護作用，該作用和核因數- κ B 的活性存在一定聯繫。該研究論文最近線上發表在《神經科學研究雜誌》。

氫氣的生物學效應最早是通過腦缺血動物模型發現的，中風可大體上分為出血性和缺血性兩類，其中腦出血可根據出血部位再分為蛛網膜下腔出血和腦實質出血兩類，在各類中風患者中，腦出血的發病率相對比較低，但死亡率遠遠高於腦缺血。由於研究手段特別是動物模型等方面的限制，國際上研究腦出血特別是蛛網膜下腔出血的小組並不多，中國的浙江大學、南京大學和北京大學等幾家單位具備相關技術，浙江大學和南京大學先後發表氫氣對蛛網膜下腔出血治療的國際論文 3 篇，浙江大學獲得相關國家自然科學基金 1 項。國外從事氫氣對腦出血治療研究的機構只有美國 Loma Linda 大學，發表相關論文 6 篇，他們主要開展腦實質出血模型的研究。最新的一篇論文重點探討了氫氣對腦內肥大細胞的影響，該思路來源於日本學者關於皮膚過敏方面的研究，腦內肥大細胞在出血後 6 小時達到高峰，研究發現氫氣可以對肥大細胞浸潤有很明顯的抑制作用，可以部分解釋氫氣對腦出血治療作用的機制。

蛛網膜下腔出血早期腦損傷，以及隨後導致的神經細胞凋亡是導致患者預後不良的一個重要因素。最近研究發現，氫氣的神經保護效應被廣泛研究，但分子機制仍難以確定。許多研究表明核因數- κ B (NF- κ B) 對神經元的生存發揮關鍵作用。本研究探討氫氣對蛛網膜下腔出血早期腦損傷的保護作用，重點關注 NF- κ B 信號通路。採用雙注血蛛網膜下腔出血動物模型，腹腔注射氫氣飽和生理鹽水作為給氫氣的途徑，通過對枕葉皮質腦組織免疫螢光法測定 NF- κ B 活性、Western 測定 Bcl-xL 和裂解的 caspase-3 含量，即時 PCR 檢測 Bcl-xL 的基因表達水準，TUNEL 和尼氏染色檢測枕葉皮質損傷程度。結果發現，蛛網膜下腔出血可誘導裂解的 caspase-3 顯著增加，同時 TUNEL 陽性細胞明顯增加（如果和 caspase-3 雙標記則可區分細胞壞死和凋亡）；氫氣治療可顯著增加 NF- κ B 活性和 Bcl-xL 的表達。減少神經細胞凋亡。研究結果提示，氫氣可減輕動物蛛網膜下腔出血早期腦損傷，該作用和 NF- κ B/Bcl-xL 信號途徑有關。

氫氣對腦出血治療研究相關文獻

1. Zhuang, Zong, et al. "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." *Journal of Neuroscience Research* (2013).

2. Manaenko A, Lekic T, Ma Q, Zhang JH, Tang J. Hydrogen inhalation ameliorated mast cell-mediated brain injury after intracerebral hemorrhage in mice. *Crit Care Med*. 2013 May;41(5):1266-75.
3. Hong Y, Guo S, Chen S, Sun C, Zhang J, Sun X. Beneficial effect of hydrogen-rich saline on cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *J Neurosci Res*. 2012 Aug;90(8):1670-80.
4. 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 May 15;13:47.
5. 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 Apr;40(4):1291-6.
6. Lekic T, Manaenko A, Rolland W, Fathali N, Peterson M, Tang J, Zhang JH. Protective effect of hydrogen gas therapy after germinal matrix hemorrhage in neonatal rats. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;111:237-41.
7. Manaenko A, Lekic T, Ma Q, Ostrowski RP, Zhang JH, Tang J. Hydrogen inhalation is neuroprotective and improves functional outcomes in mice after intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;111:179-83.
8. 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):402-14.

7-4 呼吸氫氣對蛛網膜下腔出血的治療作用

已有 1012 次閱讀 2012-2-21 07:40 |個人分類:[呼吸氫氣](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵字: class 出血 office 蛛網膜

[Hydrogen gas ameliorates oxidative stress in early brain injury after subarachno.pdf](#)

蛛網膜下腔出血是腦血管病的一種，由於該疾病的模型製備相對困難，特別是病情穩定的模型，因此關於該疾病的研究比較少。從疾病的發病機制角度，該疾病和一般急性損傷存在類似的機制，例如炎症和缺血，因此氧化損傷也是重要的繼發性損傷因素，採用抗氧化物質對抗蛛網膜下腔出血後腦損傷也是該領域的一個重要方向。

由於氫氣的抗氧化作用有特殊的優點，本研究嘗試早期呼吸氫氣，並通過觀察神經功能、腦水腫、血腦屏障破壞、神經細胞凋亡、不同細胞類型氧化損傷指

標等，最終證明呼吸氫氣對神經細胞和內皮細胞氧化損傷具有針對性保護作用，對血腦屏障破壞、神經細胞凋亡有顯著改善作用。研究表明，氫氣對蛛網膜下腔出血引起的腦損傷具有保護作用。並提示氫氣反復使用可能對該疾病引起的慢性損傷具有可能的保護作用。該文章來自美國 LLU，該實驗室長期從事各類急性神經損傷的基礎研究，在國際上有很大影響。該實驗室最近幾年關於氫氣在神經損傷中效果的研究很有特色，已經發表相關論文 10 餘篇。

這個文章仍屬於典型的描述性研究，但發表的這個雜誌上仍是非常不錯的，至少在中風類疾病的基礎研究上應該屬於比較好的雜誌。

蛛網膜下腔出血 (英文：Subarachnoid hemorrhage, SAH), 病名，是指蛛網膜下腔中出血的現象。常見的病因是腦動脈畸形，動脈瘤，血液疾病等。蛛網膜下腔出血是多種病因所致腦底部或腦及脊髓表面血管破裂的急性出血性腦血管病，血液直接這樣流入蛛網膜下腔，又稱為原發性蛛網膜下腔出血，此外，危急臨床還可見因腦實質內，腦室出血，硬膜外或硬膜下血管破裂等血液穿破腦組織流入蛛網膜下腔者，稱之為繼發性蛛網膜下腔出血，又有外傷性，蛛網膜下腔出血約占急性腦卒中的 10%，占出血性腦卒中的 20%。

當血管破裂血流入腦蛛網膜下腔後，顱腔內容物增加，壓力增高，並繼發腦血管痙攣。後者系因出血後血凝塊和圍繞血管壁的纖維索之牽引（機械因素），血管壁平滑肌細胞間形成的神經肌肉接頭產生廣泛缺血性損害和水腫。另外大量積血或凝血塊沉積於顱底，部分凝集的紅細胞還可堵塞蛛網膜絨毛間的小溝，使腦脊液的回吸收被阻，因而可發生急性交通性腦積水，使顱內壓急驟升高，進一步減少了腦血流量，加重了腦水腫，甚至導致腦疝形成。以上均可使患者病情穩定好轉後，再次出現意識障礙或出現局限性神經症狀。

血液進入蛛網膜下腔後、血染腦脊液可激惹對血管、腦膜和神經根等腦組織，引起無菌性腦膜炎反應。腦表面常有薄層凝塊掩蓋，其中有時可找到破裂的動脈瘤或血管。隨時間推移，大量紅細胞開始溶解，釋放出含鐵血黃素，使軟腦膜呈現鏽色並有不同程度的粘連。如腦溝中的紅細胞溶解，蛛網膜絨毛細胞間小溝再開通，則腦脊液的回吸收可以恢復。

Hydrogen gas ameliorates oxidative stress in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats. Crit Care Med. 2012 Feb 14. [Epub ahead of print]

Zhan Y, Chen C, Suzuki H, Hu Q, Zhi X, Zhang JH.

Source Departments of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China Departments of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China Departments of

Abstract

OBJECTIVE: Hydrogen gas has been demonstrated to neutralize free radicals and reduce oxidative stress recently. Our objective was to determine the therapeutic effect of H₂ inhalation and its antioxidative activity on early brain injury after subarachnoid hemorrhage.

DESIGN: Controlled in vivo laboratory study.

SETTING: Animal research laboratory.

SUBJECTS: One hundred thirty-seven adult male Sprague-Dawley rats weighing 280-350 g.

INTERVENTIONS: Subarachnoid hemorrhage was induced by endovascular perforation method in rats. Subarachnoid hemorrhage rats were treated with 2.9% hydrogen gas inhaled for 2 hrs after perforation. At 24 and 72 hrs, mortality, body weight, neurologic deficits, and brain water content were assessed. Blood-brain barrier permeability and apoptosis were also measured at 24 hrs. To investigate the antioxidative activity of hydrogen gas, the expression of malondialdehyde, nitrotyrosine, and 8-hydroxyguanosine, which are oxidative markers of lipid, protein, and DNA damage, respectively, were measured at 24 hrs.

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS: Hydrogen gas significantly alleviated brain edema and blood-brain barrier disruption, reduced apoptosis, and improved neurologic function at 24 hrs but not 72 hrs after subarachnoid hemorrhage. These effects were associated with the amelioration of oxidative injury of lipid, protein, and DNA.

CONCLUSIONS: Hydrogen gas could exert its neuroprotective effect against early brain injury after subarachnoid hemorrhage by its antioxidative activity.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-539697.html>

7-5 氫氣生理鹽水對兔蛛網膜下腔出血早期腦損傷具有保護作用

已有 981 次閱讀 2012-4-23 19:58 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵字:出血 氫氣 蛛網膜

蛛網膜下腔出血、腦梗死、腦出血是中風的三種基本類型。儘管蛛網膜下腔出血只有所有中風患者的 5-7%，但由於死亡率和致殘率高而受到臨床神經科學的極大關注。在蛛網膜下腔出血研究中，有兩個非常重要的問題，一個是腦血管痙

擊，另一個是早期腦損傷。早期腦損傷嚴重程度是影響患者預後的關鍵因素，而在發病後 24-72 小時內，腦水腫和氧化應激是早期腦損傷的重要影響因素。也是目前該領域的研究重點和熱點。

來自南京大學醫學院金陵醫院神經外科的研究發現，注射氫氣生理鹽水對兔蛛網膜下腔出血早期腦損傷具有保護作用，該作用與氫氣的抗氧化作用有關。我曾經介紹過，上月美國 Loma Linda 大學在 CCM 雜誌上發表呼吸氫氣對大鼠蛛網膜下腔出血早期腦損傷具有保護作用，其基本原理是類似的。這兩篇論文的不同點是模型動物不同，模型製備方法不同。CCM 雜誌發表的是通過插線刺穿大腦中動脈（基底動脈環，該方法是從 MCAO 栓線模型改進），而本研究的模型是直接兩次注射血液的方法，也是蛛網膜下腔出血的經典模型。由於前後相差 1 月，可以說是同一階段獨立開展的工作並先後發表的同類工作。

大量臨床和基礎醫學研究資料表明，蛛網膜下腔出血後早期腦損傷是該疾病預後不良的重要原因，而蛛網膜下腔出血後早期腦損傷和氧化應激關係密切。本研究觀察選擇性抗氧化物質氫氣對蛛網膜下腔出血後氧化應激、腦水腫和神經功能的效果。

本研究結果發現，在蛛網膜下腔出血後 72 小時，氧化損傷指標 MDA，凋亡相關蛋白酶 caspase-12 和 caspase-3 和腦組織含水量顯著升高，而反映細胞凋亡的指標 TUNEL 陽性細胞和神經細胞特異性 Nissl 染色的改變均顯示存在顯著神經細胞凋亡和丟失。而經過氫氣鹽水治療的動物上述改變均顯著改善。但反映神經功能的神經行為學指標未見明顯改善。

研究結果表明，氫氣生理鹽水通過抗氧化對蛛網膜下腔出血後早期腦損傷有潛在的治療價值

文章題目：Hydrogen-rich saline alleviates early brain injury via reducing oxidative stress and brain edema following experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits

作者：Zong Zhuang, Meng-liang Zhou, Wan-chun You, Lin Zhu, Chi-yuan Ma, Xue-jun Sun, Ji-xin Shi

單位：Department of Neurosurgery, Jinling Hospital, School of Medicine, Nanjing University, 305 East Zhongshan Road, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

發表雜誌：BMC Neuroscience (IF3.1)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-562786.html>

7-6 氫氣治療視網膜缺血再灌注損傷

已有 2768 次閱讀 2009-8-26 14:09 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|
關鍵字:氫氣, 氫分子醫學

從 07 年到現在，日本學者共發表相關文章 12 篇，其中日本醫科大學的太田成男教授有 11 篇。幾乎占這個領域的總數量的 1 半，仍是這個領域的第一。美國有三個大學開始這方面的研究，目前進展儘管比較快，但仍與日本的有一些差距。日本學者主要的方向是，腦、肝和心方面。美國的主要是小腸和肝。我們只在肺損傷方面有一些新意，其他在器官方面沒有突出表現。唯一值得炫耀的是製備了含氫生理鹽水，但並不是特別的創新。本文是除我們以外採用含氫生理鹽水唯一的一篇論文。日本學者無論如何，每次都引用我們的文章，從這個方面看，太田成男教授對我們的研究是比較認可的。到目前，我們的第一篇這方面的文章引用次數已經超過 10 次(發表了 1 年)，第二篇 2009 年發表的論文引用也已經達到 8 次。

這是採用局部用藥的方法，證明氫氣能治療視網膜缺血再灌注損傷。特別指出，這個文獻是作者直接發給我的。沒有經過檢索。特此謝謝。

這也說明他們一直在這方面開展一些工作，我們不能放鬆。

關於這個研究，實際上我們也開始，但採用的研究手段是不同的，研究結果也不如他們的理想。科研工作就是這樣，儘管你能想到，甚至做到，但是如果晚了，就幾乎是完了。

Abstract

PURPOSE. Retinal ischemia-reperfusion (I/R) injury by transient elevation of intraocular pressure (IOP) is known to induce neuronal damage through the generation of reactive oxygen species. Previous studies indicate that molecular hydrogen (H₂) is an efficient antioxidant gas that selectively reduces the hydroxyl radical (•OH) and suppresses oxidative stress-induced injury in several organs. This study was conducted to explore the neuroprotective effect of H₂-loaded eye drops on retinal I/R injury.

METHODS. Retinal ischemia was induced in rats by raising IOP for 60 minutes. H₂-loaded eye drops were prepared by dissolving H₂ gas into a saline to saturated level and administered to the ocular surface continuously during the ischemia and/or reperfusion periods. One day after I/R injury, apoptotic cells in the retina were quantified and oxidative stress was evaluated by markers such as 4-hydroxynonenal and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine. Seven days after I/R injury, retinal damage was quantified by measuring the thickness of the retina. **RESULTS.** When H₂-loaded eye drops were continuously administered, H₂ concentration in the vitreous body immediately increased and I/R-induced •OH level decreased. The drops reduced the number of retinal apoptotic and oxidative stress marker-positive cells, and prevented retinal thinning with an accompanying activation of Müller glia, astrocytes, and microglia. The drops improved the recovery of retinal thickness by >70%.

CONCLUSIONS. H₂ has no known toxic effects on the human body. Thus, our study suggests that H₂-loaded eye drops will be a highly useful neuroprotective and anti-oxidative therapeutic treatment for acute retinal I/R in

1234

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-251541.html>

7-7 氫清除法檢測視網膜乳頭血流

已有 597 次閱讀 2012-12-20 14:48 | 個人分類:呼吸氫氣 | 系統分類:科研筆記 | 關鍵字:是 檢測 生理學 經典的

氫清除法檢測視網膜血流量.pdf

視網膜血流檢測是研究視網膜病理生理學的重要手段，目前比較經典的方法是使用鐳射多普勒、鐳射斑點流量、氫清除法、視網膜血管分析、彩色多普勒等檢測方法，過去的方法是採用氫清除法，其中鐳射斑點流量是唯一無創傷性檢測方法，而氫清除法是最經典穩定的方法。這兩種方式的結果是否一致是一個值得探討的問題。本研究採用兩種方法，通過藥物改變血流，分析兩種方法是否一致。結果發現存在比較好的相關性。

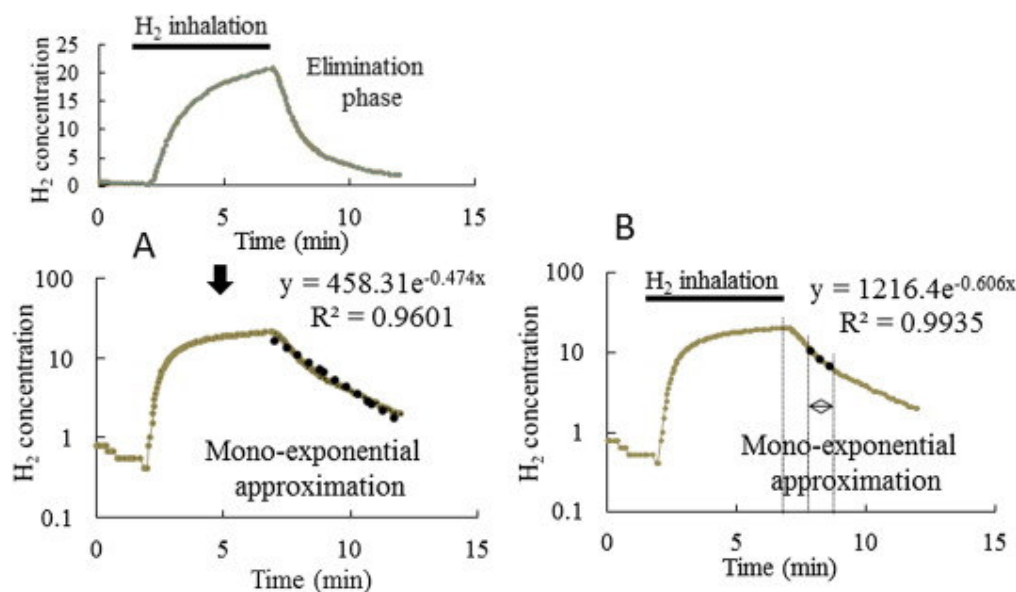
本研究中採用經典的氫清除法，是將氫電極直接放入視網膜乳頭組織內，通過呼吸 10% 的氫混合氣體 (5L/min)，通過氫清除法分析儀確定視網膜血流。這篇文章的目的是為說明其新的方法的可靠性和優勢。這裡有一個經典的氫呼吸後在組織內的改變曲線，這對研究氫的體內變化規律是一個非常重要的參考資訊。我們可以看出當動物呼吸 5 分鐘後，組織內的氫濃度迅速升高，從理論上分析，這個濃度並沒有達到飽和，如果繼續呼吸，則濃度可以繼續增加。更重要的資訊是，當停止呼吸後，氫濃度並沒有立刻下降，其原因是呼吸後血液中的氫濃度可以維持一段短的時間，然後氫濃度以迅速下降，但速度逐漸降低，到停止呼吸 10 分鐘，氫濃度已經下降到最大值的 10% 以下。這個變化規律很有代表性，分析呼吸氫治療疾病的原因是需要考慮作用時間，這是非常具有參考價值的。

Abstract

The aim of this study was to verify the correlation between mean blur rate (MBR) obtained with CCD-equipped laser speckle flowgraphy (LSFG) and capillary blood flow (CBF) obtained by the hydrogen gas clearance method in rabbit optic nerve head (ONH). Using Japanese white rabbits under systemic anesthesia, a hydrogen electrode was inserted an area of the ONH free from superficial capillaries. MBR was measured with LSFG near the hydrogen electrode. CBF and MBR were measured in the range of 32.4-83.5 mL/min/100 g and 3.5-6.0, respectively. MBR and CBF were significantly correlated ($r = 0.73$, $P < 0.01$, $n = 14$). After inhalation of carbon dioxide (CO₂) or

intravenous administration of endothelin-1 (ET-1), MBR and CBF were changed in the relative range of 0.74-1.27 and 0.76-1.35, respectively. The relative changes in MBR and CBF induced by CO₂ and ET-1 were also significantly correlated ($r = 0.67$, $P < 0.01$). The current results suggest that MBR may correlate with CBF and also change with CBF, as an index of blood flow in the ONH, linearly.

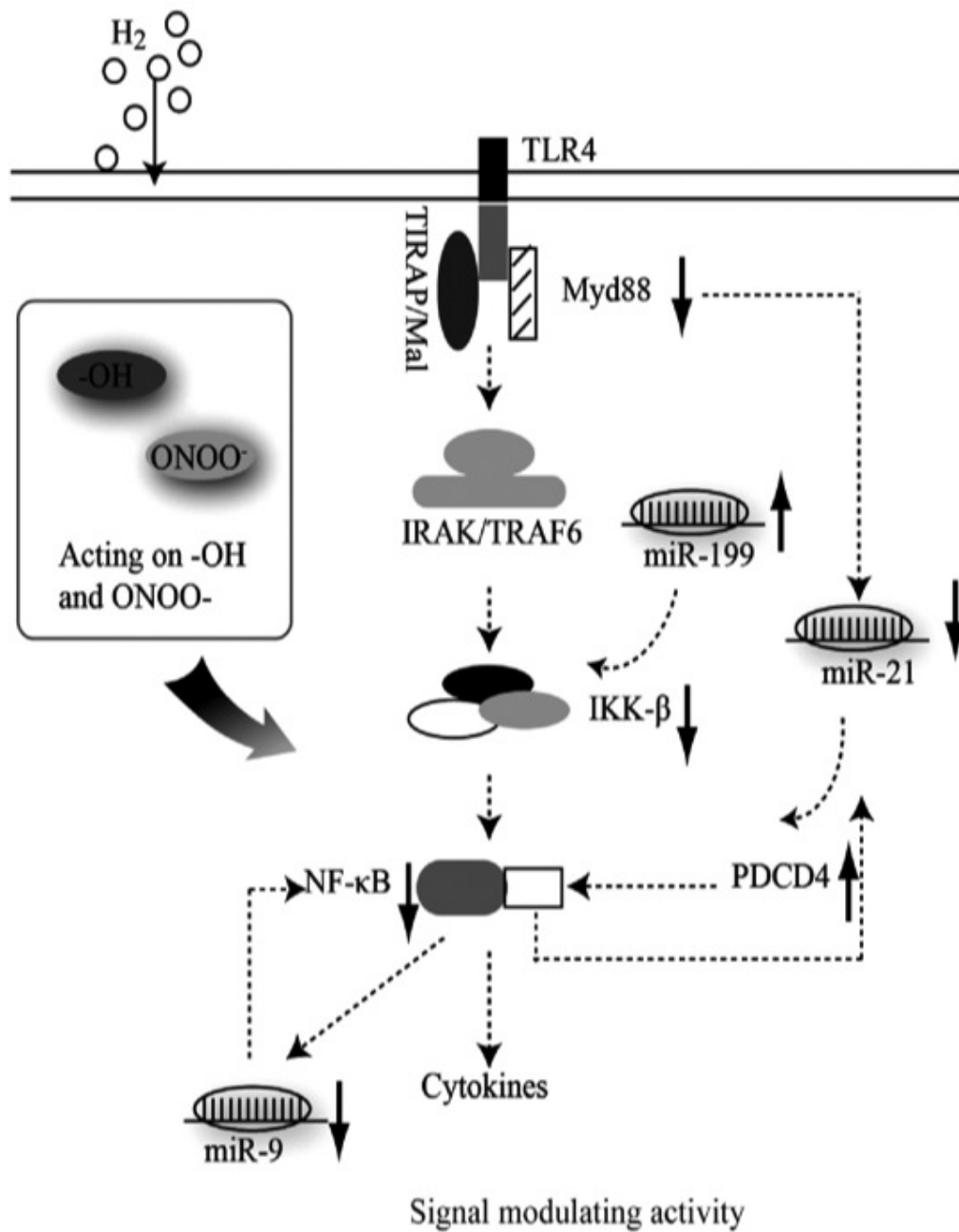
Mydriasis was induced by topical tropicamide (Mydrin®-M ophthalmic solution 0.4%, Santen Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka, Japan). Animals were anesthetized by intraperitoneal injection of 0.8 mg/kg urethane at 0.4 g/mL (Nakalai, Kyoto, Japan) and additional intramuscular injection of 0.1 mg/kg urethane as necessary. Topical anesthesia was induced by topical oxybuprocaine (Benoxil® ophthalmic solution 0.4%, Santen Pharmaceutical Co. Ltd.). The CBF in the ONH was measured by the hydrogen gas clearance method as previously reported (Sugiyama et al., 1996). A hydrogen electrode (Cat.# OA211-013, platinum needle with a 0.7-mm long and 0.1-mm diameter Pt-Ir tip, Unique Medical Co., Ltd., Tokyo, Japan) was inserted into a lower portion of the ONH with no visible surface vessels through the vitreous body from the pars plana using a vitrectomy lens. The reference electrode was subcutaneously fixed on the head. After the inhalation of 10% hydrogen gas by a mask at 5 L/min for 5 min, CBF was calculated with the hydrogen concentration half-life ($T_{1/2}$) using a hydrogen clearance flow meter (model MDH-D1, Unique Medical Co., Ltd.). As shown in Fig.1A, since the clearance curve is approximately mono-exponential, the hydrogen concentration was plotted into logarithm to get half-life ($T_{1/2}$) for calculation. Specifically in the current study, the linearity of hydrogen clearance in logarithm was found beforehand to be the highest at 1 to 2 min after stopping hydrogen inhalation (Fig.1B), therefore we adopted the half-life there to calculate CBF as $69.3 / T_{1/2}$ (mL/min/100g).



本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-644631.html>

7-8 氫氣對 miRNA 的調節作用

已有 1151 次閱讀 2013-7-5 20:47 | 個人分類: 研究生培養 | 系統分類: 論文交流



全文：

氫氣自 2007 年發現存在抗氧化抗炎症效應以來，到現在已經有 450 篇論文，但關於分子機制的研究仍沒有獲得明顯的突破，最近 International journal of ophthalmology 線上發表來自哈爾濱醫科大學第四附屬醫院的文章，從 miRNA 的角度，探討氫氣抗炎症的可能機制，是非常值得肯定的研究思路，給人們提供了一種新的視覺來解釋氫氣的效應。

該研究模型是採用 LPS 誘導的視網膜小膠質細胞炎症反應模型，採用 PCR 監測 miR-9, miR-21 和 miR-199 三種 miRNA 表達的變化，採用 Western blot 監測 Myd88、IKK β 、NF-kB 和 PDCD4 的含量。結果發現，和對照組相比，氫氣處理組 miR-9 和 miR-21 表達明顯降低，miR-199 表達明顯增加，Myd88 和 IKK β 明顯下降，PDCD4 明顯增加，NF-kB 無明顯改變。

結果提示，在氫氣對抗 LPS 誘導的視網膜小膠質細胞炎症反應中，miR-9、miR-199 和 miR-21 發揮重要作用。這對於解釋氫氣的抗炎症效應具有一定價值。

本研究採用的氫氣濃度 75%飽和濃度，持續作用 24 小時，和實際應用的濃度相差比較多，當然體外實驗不可能完全類比體內的情況，但這樣的濃度只能類似呼吸 75%的氫氣才可能達到，不過最近有學者會議中報導呼吸高濃度氫氣效果比低濃度更有效。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-705683.html>

7-9 氫氣對谷氨酸誘導的視網膜興奮損傷具有保護作用

已有 974 次閱讀 2011-12-6 04:50 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字: class office 視網膜 谷氨酸 white

[Hydrogen-rich saline protects retina against glutamate-induced excitotoxic injur.pdf](#)

本研究來自泰山醫學院秦樹存教授課題組的報導，該文章昨日被眼科學雜誌《[Experimental Eye Research](#)》接受並線上發表，也是該實驗室發表的第 3 篇關於氫氣的研究論文。

氫氣作為抗氧化物質治療疾病的研究越來越引起重視，本研究採用谷氨酸誘導的視網膜損傷為模型，在國際上首次採用眼球內注射氫氣生理鹽水的手段，證明氫氣對谷氨酸誘導的視網膜損傷具有顯著的保護作用。研究採用多種研究技術，例如 iNOS 和 GRP78 蛋白測定，形態學和電子顯微鏡觀察節細胞和膠質細胞數量和改變。與對照組相比，氫氣對細胞損傷和炎症反應具有顯著治療效果。

本研究如果能對比腹腔注射和眼球注射對上述指標的不同影響，可能更有價值，因為這顯然是對比了兩類不同的治療方式，特別有可能就是一種劑量依賴關係。另外研究的指標非常全面，但整體上沒有從邏輯上證明這些變化是氫氣如何發揮影響的。當然這是氫氣生物學研究最難以克服的障礙，就是具體的分子機制。

Hydrogen-rich saline protects retina against glutamate-induced excitotoxic injury in guinea pig

Lihua Wei^{a, 1}, Li Ge^{a, 1}, Shucun Qin^{b, *}, Yunzhi Shi^a, Changqing Du^a, Hui Du^a, Liwei Liu^a, Yang Yu^b, Xuejun Sun^{c, *}

Department of Histology and Embryology, Taishan Medical University, Taian 271000, Shandong, China

^a

^bInstitute of Atherosclerosis, Taishan Medical University, Taian 271000, Shandong, China

^cDepartment of Diving Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Received 30 November 2010; revised 30 September 2011; Accepted 22 November 2011.
Available online 2 December 2011.

Abstract

Molecular hydrogen (H₂) is an efficient antioxidant that can selectively reduce hydroxyl radicals and inhibit oxidative stress-induced injuries. We investigated the protective effects and mechanism of hydrogen-rich saline in a glutamate-induced retinal injury model. Retinal excitotoxicity was induced in healthy guinea pigs by injecting glutamate into the vitreous cavity. After thirty minutes, hydrogen-rich saline was injected into the vitreous cavity, the peritoneal cavity or both. Seven days later, the retinal stress response was evaluated by examining the stress biomarkers, inducible nitric-oxide synthase (iNOS) and glucose-regulated protein 78 (GRP78). The impaired glutamate uptake was assessed by the expression of the excitatory amino acid transporter 1 (EAAT-1). The retinal histopathological changes were investigated, focusing on the thicknesses of the entire retina and its inner layer, the number of cells in the retinal ganglion cell layer (GCL) and the ultrastructure of the retinal ganglion cells (RGCs) and glial cells. Compared with the glutamate-induced injury group, the hydrogen-rich saline treatment reduced the loss of cells in the GCL and thinning of the retina and attenuated cellular morphological damage. These improvements were greatest in animals that received H₂ injections into both the vitreous and the peritoneal cavities. The hydrogen-rich saline

also inhibited the expression of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in Müller cells, CD11b in microglia, and iNOS and GRP78 in glial cells. Moreover, the hydrogen-rich saline increased the expression of EAAT-1. In conclusion, the administration of hydrogen-rich saline through the intravitreal or/and intraperitoneal routes could reduce the retinal excitotoxic injury and promote retinal recovery. This result likely occurs by inhibiting the activation of glial cells, decreasing the production of the iNOS and GRP78 and promoting glutamate clearance.

Highlights

► Hydrogen-rich saline treatment reduced the glutamate- induced retinal neuron injury. ► Hydrogen-rich saline treatment inhibited the activation of retinal glial cells. ► Hydrogen-rich saline treatment decreased the production of the stress biomarkers. ► Hydrogen-rich saline treatment maintained the activity of EAAT-1.

Keywords: hydrogen-rich saline; guinea pig; glutamate; vitreous cavity; peritoneal cavity; retinal excitotoxic injury

Article Outline

- 1. Introduction
- 2. Materials and methods
- 2.1. Chemicals
- 2.2. Animals and protocol
- 2.3. Histopathological observation of the retina
- 2.4. Ultrastructural observation of the retina
- 2.5. Immunohistochemical staining
- 2.6. Double immunofluorescence labeling
- 2.7. Western blotting
- 2.8. Statistical analysis
- 3. Results
- 3.1. Effects of hydrogen-rich saline on glutamate-induced retinal histopathological changes
- 3.2. Effects of hydrogen-rich saline on the ultrastructural changes of the retina
- 3.3. Effect of the intravitreal injection of hydrogen-rich saline on GFAP expression
- 3.4. Effect of the intravitreal injection of hydrogen-rich saline on CD11b

expression

- 3.5. Effect of the intravitreal injection of hydrogen-rich saline on iNOS expression
- 3.6. Effect of the intravitreal injection of hydrogen-rich saline on GRP78 expression
- 3.7. Effect of the intravitreal injection of hydrogen-rich saline on EAAT-1 expression
- 3.8. Double immunostaining of GFAP with iNOS, GRP78 or EAAT-1
- 3.9. Western blotting analysis
- 4. Discussion
- Acknowledgements
- References

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-515331.html>

7-10 氫氣對藍光誘導的視網膜損傷的保護作用

已有 899 次閱讀 2012-5-10 15:00 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|關鍵字:同濟醫院 視網膜 武漢

實驗動物分組的理想標準是什麼,大概都有不同看法.不過應堅持一個原則:以說明問題為導向,根據不同的研究目的設計分組.並不是越多越好,有時候看似嚴格,其實是浪費,而且更容易出現漏洞,對真正說明問題並不一定有幫助.

來自武漢華中科技大學同濟醫院的工作。研究目的是探討氫氣飽和鹽水對藍光誘導的視網膜損傷的作用。研究方法：藍光 6 小時暴露誘導大鼠視網膜損傷。在暴露後 8 小時、16 小時和 24 小時分別檢測效果。100 只雄性 SD 大鼠隨機分為 4 組。第一組包括 30 只動物只進行光照（損傷組）；第 2 組 30 只動物光照加生理鹽水腹腔注射治療（對照治療組）。第三組 30 只動物光照加氫氣生理鹽水腹腔注射治療。第 4 組 10 只動物未進行任何處理。（點評：動物分組存在重複的問題，當然嚴格意義上，採用損傷組和正常空白組作為對照更嚴格，但生理鹽水治療組和損傷組的比較並沒有太大意義，而且會增加很多工作量，審稿人無法提出疑問，但也不必要浪費 30 只動物。合理的方法是先預實驗證明兩組無區別，然後不用單純損傷對照的第一組就完全可以。）氫氣飽和鹽水的治療劑量為 1ml/100g 體重。標本採集後進行 HE 染色、電子顯微鏡觀察、生物化學檢測。

形態學改變發現採用光鏡和透射電子顯微鏡觀察，視網膜外層核層厚度用 IPP 6.0 檢測，氧化損傷指標 MDA 用比色法檢測（532nm）。研究結果：第 1 組和第 2 組的視網膜結構損傷嚴重，氫氣飽和鹽水治療的第三組明顯減輕。第 1 組和第 2 組無明顯區別。而第 3 組和 1、2 組區別明顯。外層細胞核厚度，第一組三個時間點分別為 30.41 ± 4.04 、 26.11 ± 2.8 和 20.63 ± 1.06 ；第 2 組分別為 31.62 ± 4.54 、 25.08 ± 3.63 和 19.07 ± 3.86 。第三組為 29.75 ± 3.62 、 28.83 ± 1.97 和 27.61 ± 1.83 ，顯然 24 小時區別最明顯。要知道第一組和第 2 組也只有 24 小時出現顯著的損傷改變。從這個意義上講，觀察的點應該放在 24 小時，而不是一味追求時間點，浪費動物和時間。那麼多形態學可不是一點點工作量。MDA 資料符合形態學結果，和正常組比較，模型組出現顯著增加；和對照治療組比較，治療組出現顯著下降（也許是動物數量太少，差別並不大，MDA 測定比較粗，至少要 8 只以上動物，而且視網膜組織量比較少，更應注意）。結論是氫氣可以保護藍光誘導的視網膜損傷。

（點評只代表個人看法，並沒有否定本研究的意思，研究結果仍是比較漂亮的，而且有一定新意，雖然氫氣在眼睛損傷，包括視網膜損傷例如氧氣的毒性損傷和糖尿病視網膜損傷都曾經有研究，但光損傷沒有任何人研究過，仍有很大意義，說明氫氣對視網膜光損傷具有潛在的治療價值）

免費

Protective effect of saturated hydrogen saline against blue light-induced retinal damage in rats

AIM: To explore the effect of saturated hydrogen saline on blue light-induced retinal damage in rats.

·METHODS: The retinal damage of rats was induced by blue light exposure for 6 hours and examined 8 hours, 16 hours and 24 hours after the exposure. One hundred female Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups.

Group 1 included 30 rats received light exposure without any other treatment. Group 2 included 30 rats received light exposure with intraperitoneal injection of normal saline. Group 3 included 30 rats received light exposure with intraperitoneal injection of saturated hydrogen saline. And Group 4 included the other 10 rats which did not receive any treatment.

The amount of intraperitoneal injection of saturated hydrogen saline and normal saline was calculated in the ratio of 1ml/100g of rat weight. Specimens were collected and processed by H-E staining, ultrastructure observation, biochemical measurement. Morphological changes were observed by light microscope and transmission electron microscope (TEM) and the retinal outer nuclear layer (ONL) thickness was measured by IPP 6.0, while the malondialdehyde (MDA) was measured by colorimetric determination at 532nm.

RESULTS: Although the structure of retina in Group 1 and Group 2 was injured

heavily, the injury in Group 3 was mild. The differences between Group 1 and Group 2 were not significant. Compared with the rats in Group 1 and Group 2, the ones in Group 3 had more clearly demarcated retina structure and more ordered cells by light microscope and TEM observation. The ONL thicknesses (400 times) of four groups at each time point except between Group 1 and Group 2 were significantly different (<0.05). The thicknesses of the ONL in Group 1 at three time points were 30.41 ± 4.04 , 26.11 ± 2.82 μm and 20.63 ± 1.06 , in Group 2 were 31.62 ± 4.54 μm , 25.08 ± 3.63 and 19.07 ± 3.86 , in Group 3 were 29.75 ± 3.62 , 28.83 ± 1.97 and 27.61 ± 1.83 μm . In Group 4 the mean of the thickness was 37.35 ± 1.37 μm . As time went by, the damage grew more severely. At 24h point, the differences were most significant. Compared with Group 4, the thickness was 46.23% thinner in Group 1, 50.29% thinner in Group 2 and 28.04% thinner in Group 3. The stack structures of membranous disc in Group 3 were injured slightly, but in Group 1 and Group 2 the damage was more obvious by TEM. Compared with Group 4 at each time point, the content of MDA in Group 1 was higher (<0.05). The content of MDA in Group 3 was significantly lower than those of Group 1 (<0.05) and Group 2 (<0.05). Between the Group 1 and Group 2, the MDA concentration at each time point was no significant difference (>0.05). ·CONCLUSION: Saturated hydrogen saline could protect the retina from light-induced damage by attenuating oxidative stress.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-569311.html>

7-11 氫氣治療視網膜病變

已有 1354 次閱讀 2011-5-13 06:10 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 論文交流 | 關鍵字: office 視網膜 style

Hydrogen saline treatment attenuates hyperoxia-induced retinopathy by inhibition.pdf

本研究來自第二軍醫大學長海醫院眼科趙世紅課題組。獲悉剛剛被 接受。

氧氣是人體必須的物質，但濃度過高可以導致中毒。成年人視網膜對高濃度的氧氣耐受能力相對較高，但新生兒，特別是早產兒對高濃度氧特別敏感，由於新生兒不會表達，往往這種嚴重的病變等到發現視力已經無法恢復。但由於新生兒，特別是早產兒有時候因為各類疾病必須要呼吸高濃度氧氣，造成非常矛盾的局面。

氧氣的毒性是由於高濃度的氧氣可以導致氧化損傷，本質是導致自由基增加，由於氫氣抗氧化能力的發現，本研究嘗試用氫氣來預防這類損傷。研究結果表明，氫氣可以對抗高氧視網膜病變。

研究目的：視網膜血管增生和視網膜病變是視網膜毛細血管增生性異常，是導致失明的重要原因。本研究利用高濃度氧誘導的新生小鼠視網膜病變模型，觀察

氫氣生理鹽水治療視網膜病變的效果。方法：新生 7 天小鼠暴露在 75% 氧濃度持續到新生 12 天，氫氣生理鹽水腹腔注射（5 ml/kg），新生 17 天，動物處死，用螢光成像和組織學評估視網膜血管增生，VEGF 基因表達採用定量 PCR 和蛋白表達採用免疫螢光組織化學檢測，氧化應激用 MDA 含量表示。結果發現，氫氣鹽水能降低視網膜血管增生，減少 VEGF mRNA 表達和蛋白水準，同時減少 MDA 含量。結果表明，氫氣鹽水能保護視網膜發生血管增生。

關於眼科疾病的研究，目前已經有關於視網膜缺血、角膜化學燒傷等研究，有人曾發現，滴氫氣水對難治性虹膜睫狀體炎。

（前葡萄膜炎（anterior uveitis）又名虹膜睫狀體炎（iridocyclitis），虹膜發生炎症後常影響睫狀體，故臨床上單獨的虹膜炎或睫狀體為是很少見的。常同時發病。前葡萄膜炎又稱虹膜睫狀體炎，包括虹膜炎、睫狀體炎及虹膜睫狀體炎。因為虹膜和睫狀體在解剖上互相連接，關係密切，且同為虹膜大環供血，因此虹膜和睫狀體往往同時發炎。虹膜睫狀體炎是常見的致盲眼病之一，是最常見的一種葡萄膜炎。）這種眼科疾病是一種難治性疾病，屬於自身免疫性炎症。推測氫氣治療可能具有比較好的療效。

個人評價：血管增生對腫瘤和視網膜是不利因素，但對組織缺血來講，血管增生能有利於組織血液供應，減少組織發生缺血性損傷，氫氣最早的效應是發現具有抗氧化，對抗缺血再灌注損傷的作用。本研究發現氫氣對血管增生具有控制作用，與早期日本學者發現氫氣水對角膜化學燒傷後血管增生的治療作用有類似的結論。而且，從這個角度考慮，氫氣對腫瘤血管增生是否也具有抑制作用，如果有的話，氫氣也可以對實體腫瘤，如乳腺、胃、大腸癌等具有一定治療作用。

Hydrogen Saline Attenuates Hyperoxia Retinopathy

By Decreasing Oxidative Stress

Lina Huang^a, Shihong Zhao^{a*}, Jinhui Wu^a, John H. Zhang^c, Xuejun Sun^{b*}

Department of Ophthalmology^a, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, PR China; Department of Diving Medicine^b, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, PR China; Department of Physiology and Pharmacology^c, Loma Linda University School of Medicine, Loma Linda, California, USA

*Co-Corresponding authors. Fax: 86-021-81873555, 86-021-65492382. E-mail addresses: zhaosh2001@sina.com (S.H. Zhao), sunxjk@hotmail.com (X.J. Sun).

Abstract

Objective: Retinal neovascularization or retinopathy is a proliferative disorder of retinal capillaries and is the primary cause of blindness. This study examined the therapeutic effect of hydrogen saline (H₂ saline) on retinopathy in an established

hyperoxia-retinopathy mouse pup model. Methods: Mouse pups were exposed to 75% O₂ from postnatal day 7 (P7) to P12. Hydrogen saline was administered by peritoneal injection (5 ml/kg) daily for 5 days. At P17, the pups were decapitated and retinal neovascularization was assessed by fluorescence imaging and histopathological examination.

VEGF expression was evaluated by real time PCR and immunofluorescence histochemistry. Oxidative stress was measured by MDA assessment. Results: Hydrogen saline decreased the retinal neovascularization, reduced VEGF mRNA and protein expressions, and suppressed MDA levels. Conclusions : Hydrogen saline might be a potential treatment for hyperoxia-induced retinopathy by inhibition of oxidative stress and reduction of VEGF expression.

Keywords: retinal neovascularization; hyperoxia; hydrogen saline; oxidative stress; VEGF

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-443603.html>

7-12 氫氣治療糖尿病視網膜病變的研究

已有 871 次閱讀 2012-12-21 19:36 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵字:office 3 糖尿病 style

Hydrogen-Rich Saline Prevents Early Neurovascular.pdf

本研究來自上海控江醫院眼科，文章發表在 [Curr Eye Res](#). 2012 Dec 19.

糖尿病可通過氧化應激和硝化應激的共同作用導致神經毒性和血管通透性改變，導致糖尿病視網膜病變。過去的研究發現，富氫生理鹽水不僅具有相當的抗氧化和抗炎性質，但也抑制氧化應激誘導的損傷。在本研究中，我們評估了富氫生理鹽水神經血管功能障礙和氧化應激的動物模型（大鼠）糖尿病視網膜病變的影響。

材料與方法：雄性 Sprague-Dawley 大鼠用鏈脲佐菌素（STZ）誘導的糖尿病（DM）模型。腹腔內注射 5 毫升/公斤氫飽和或純鹽水每天一次，連續一個月。視網膜電圖（ERG）評價視覺功能，牛血清白蛋白（BSA）的螢光評價血視網膜屏障（BRB）的完整性。光鏡觀察視網膜內層的組織學改變。氧化應激的生物標誌物包括 4-羥基（4-HNE）和 8-羥基-2-去氧鳥苷（8-OH-dG 的），及超氧化物歧化酶，谷胱甘肽過氧化物酶，谷胱甘肽還原酶和谷胱甘肽轉移酶等抗氧化酶，酶聯免疫吸附法（ELISA）和免疫印跡法檢測突觸素和腦源性神經營養因數（BDNF）水準。結果發現：STZ 糖尿病大鼠明顯減少 b 波的振幅和振盪電位，DM-BRB 故障和內層視網膜的組織學改變，所有這一切都可被富氫生理鹽水治療後抑制。此

外，富氫生理鹽水可減少氧化應激，提高抗氧化酶活性和保存在糖尿病大鼠視網膜突觸素和腦源性神經營養因數的水準。結論：基於其抑制氧化應激和抗氧化酶的上調，我們認為，富氫生理鹽水是一個潛在的有價值的治療方法，治療糖尿病視網膜病變。

Curr Eye Res. 2012 Dec 19. [Epub ahead of print]

Hydrogen-Rich Saline Prevents Early Neurovascular Dysfunction Resulting from Inhibition of Oxidative Stress in STZ-Diabetic Rats.

Feng Y, Wang R, Xu J, Sun J, Xu T, Gu Q, Wu X.

Source

Department of Ophthalmology, Shanghai Kongjiang Hospital , Shanghai , China.

Abstract

ABSTRACT Purpose: Diabetic retinopathy (DR) is characterized by increased oxidative and nitrosative stress, both of which lead to neurotoxicity and vascular permeability. Previous studies on a variety of organs indicate that hydrogen-rich saline not only has considerable antioxidant and anti-inflammatory properties, but also suppresses oxidative stress-induced injury. In the present study, we assessed the effects of hydrogen-rich saline on neurovascular dysfunction and oxidative stress in an animal model (rat) of DR. **Materials and Methods:** Male Sprague-Dawley rats with streptozotocin (STZ)-induced diabetes mellitus (DM) were injected intraperitoneally with 5 ml/kg hydrogen-saturated (experimental) or plain (control) saline daily for one month. Visual function and blood-retinal barrier (BRB) integrity were evaluated by electroretinography (ERG) and bovine serum albumin (BSA)-fluorescence, respectively. Histological changes in the inner retina were assessed by light microscopy. Biomarkers of oxidative stress, including 4-hydroxynonenal (4-HNE) and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OH-dG), and antioxidant enzymes, including superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and glutathione transferase, were evaluated by ELISA. Synaptophysin and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels were measured by immunoblotting. **Results:** STZ-diabetic rats were marked by clearly reduced b-wave amplitudes and oscillatory potentials, DM-related BRB breakdown and histological changes in the inner retina, all of which were suppressed following treatment with hydrogen-rich saline. Furthermore, hydrogen-rich saline reduced oxidative stress, increased antioxidant enzyme activities and preserved synaptophysin and BDNF levels in the diabetic rat retina. **Conclusions:** Based on its inhibition of oxidative stress and up-regulation of anti-oxidative enzymes, we conclude that hydrogen-rich saline is a potentially valuable therapeutic modality for the treatment of DR.

發本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-645064.html>

7-13 氫氣水滴眼睛能避免角膜血管增生

已有 3167 次閱讀 2010-9-25 13:05 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 觀點評述 | 關鍵字: 氫氣

如果角膜不慎被濃鹼燒傷，怎麼辦？當然應該立刻用水沖洗。如果處理不當，很容易出現角膜損傷並容易出現血管增生，影響患者視力。最新來自日本學者的研究給我們提供了新的可能手段，可以用含氫氣水反復滴眼睛，這樣能避免血管增生，保護視力。

剛剛看到來自日本慶應義塾大學 - Keio University 學者 Miyuki Kubota 關於氫氣在角膜鹼水燒傷中保護作用的研究。該研究採用上皮細胞基因 SOD-1 缺陷小鼠，通過角膜塗抹氫氧化鈉製備角膜鹼燒傷模型，備角膜鹼燒傷後發生一系列改變，比較惡劣的後果是在角膜上長出血管，正常角膜沒有血管，這樣才能保證光線的無障礙通過，如果長了血管，角膜不能完全透光，就會導致視力下降，甚至視力完全消失。角膜血管增生的一個可能機制是角膜受到損傷後，局部活性氧增加，活性氧通過增強 NFkb 的基因轉錄作用，使內皮細胞血管生長因數（VEGF）增加，活性增強，促進血管增生。因此可以採用 ROS 清除方法，或抑制 NFkb 方法達到預防角膜血管增生的目的。本研究發現，採用 ROS 清除藥物 NAC 和 NFkb 抑制劑 DHMEQ 可以實現預防角膜血管增生的目的，這類研究過去已經有過。本研究真正吸引人的地方應該是採用含氫氣水滴眼睛同樣能實現預防角膜血管增生的目的。眼睛無論是角膜，還是視網膜，血管增生都是十分麻煩的病理過程，這個研究很容易讓人聯想到，氫氣是否也具有抑制視網膜血管增生的作用。當然晶狀體變不透明的白內障也是可以從這個思路來延伸的。

我的聯想：這個研究還讓我想到 1975 年曾經有人在《科學》上發表論文，證明呼吸氫氣能治療惡性腫瘤，實體腫瘤一個非常重要的治療手段是設法抑制血管的增生，例如使用 VEGF 受體單抗。現在這個研究發現氫氣也能抑制血管增生，那麼氫氣治療腫瘤的研究也就可以從這個角度來考慮了。“任何事情都有兩面性”，血管增生對眼睛和腫瘤是壞事情，但對缺血性疾病，例如腦中風、心機梗死、糖尿病肢體壞死等確實好事情，氫氣對這些疾病也有好處，那麼對這些疾病的血管增生是什麼影響？是促進，還是抑制。這又是一個棘手的問題。

看來事情不是那麼簡單，從這個研究看，作者是把氫氣作為類似 NAC 的作用，抑制或清除能引起血管增生的超氧陰離子（SOD 可清除它）或亞硝酸陰離子（超氧陰離子與 NO 可以產生它），而太田 07 年的文章證明這兩個物質不能與氫氣直接發生中和反應，那麼氫氣又是如何發揮作用的？氫氣的信號作用早就被人提到，現在的研究是否也可以作用氫氣影響信號作用的證據之一。

Hydrogen and N-acetyl-L-cysteine rescue oxidative stress-induced angiogenesis in a mouse corneal alkali-burn model 全文 ms

¹ Shigeto Shimmura, ² Shunsuke Kubota, ³ Hideyuki Miyashita, ⁴ Naoko Kato, ⁵ Kousuke Noda, ⁶ Yoko Ozawa, ⁷ Tomohiko Usui, ⁸ Susumu Ishida, ⁹ Kazuo Umezawa, ¹⁰ Toshihide Kurihara, ¹¹ and Kazuo Tsubota¹²

¹Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

²Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

³Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁴Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁵Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁶Ophthalmology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

⁷Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁸Ophthalmology, University of Tokyo, Tokyo, Japan

⁹Ophthalmology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

¹⁰Applied Chemistry, Keio University, Yokohama, Japan

¹¹Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

¹²Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Correspondence: Shigeto Shimmura, Email: shige@sc.itc.keio.ac.jp

Abstract

Purpose: To investigate the role of reactive oxygen species (ROS) as the prime initiators of the angiogenic response following alkali injury of the cornea, and observe the effects of anti-oxidants in preventing angiogenesis.

Methods: The corneal epitheliums of SOD-1 deficient mice (KO) or wild type mice (WT) were removed after applying 0.15N NaOH to establish the animal model of alkali burn. ROS production was semi-quantitatively measured by dihydroethidium (DHE) fluorescence. Angiogenesis was visualized by CD31 immunohistochemistry. The effects of the specific NF- κ B inhibitor DHMEQ, the antioxidant N-acetyl-L-cysteine (NAC) and hydrogen (H₂) solution were observed.

Results: ROS production in the cornea was enhanced immediately after alkali injury as shown by increased dihydroethidium (DHE) fluorescence ($p < 0.01$). NF κ B (NF- κ B) activation and the upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) were significantly enhanced ($p < 0.01$), leading to a significantly larger area of angiogenesis. Angiogenesis in SOD-1^{-/-} mice corneas were significantly higher in wild type mice ($P < 0.01$), confirming the role of ROS. Pretreatment with the specific NF- κ B inhibitor DHMEQ or the antioxidant N-acetyl-L-cysteine (NAC) significantly reduced corneal angiogenesis by down regulating the NF- κ B pathway ($p < 0.01$) in both WT and SOD-1^{-/-} mice. Furthermore, we showed that irrigation of the cornea with hydrogen (H₂) solution significantly reduced angiogenesis after alkali-burn injury ($p < 0.01$).

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-366733.html>

第 8 章 氫對於耳疾之治療

8-1 氫氣能對抗內耳毛細胞氧化損傷-可治療耳聾?

中文摘要:

活性氧在老化、燥聲和藥物毒性引起的聽毛細胞退行性改變中具有重要作用。在生物體系中，氫化是氧化還原反應的基礎。本研究目的是研究氫氣對活性氧誘導的聽毛細胞損傷的潛在作用。研究採用 antimycin A 方法產生活性氧，觀察對體外培養的聽上皮細胞，並檢測氫氣對抗聽毛細胞活性氧的作用。結果發現，飽和氫溶液能顯著減少聽上皮細胞活性氧含量和脂質過氧化程度，提高聽毛細胞存活數量。該研究提示，氫對保護活性氧誘導的聽毛細胞具有潛在作用。

Neuroreport. 2009 May 6;20(7):689-94. Links

Hydrogen protects auditory hair cells from free radicals.

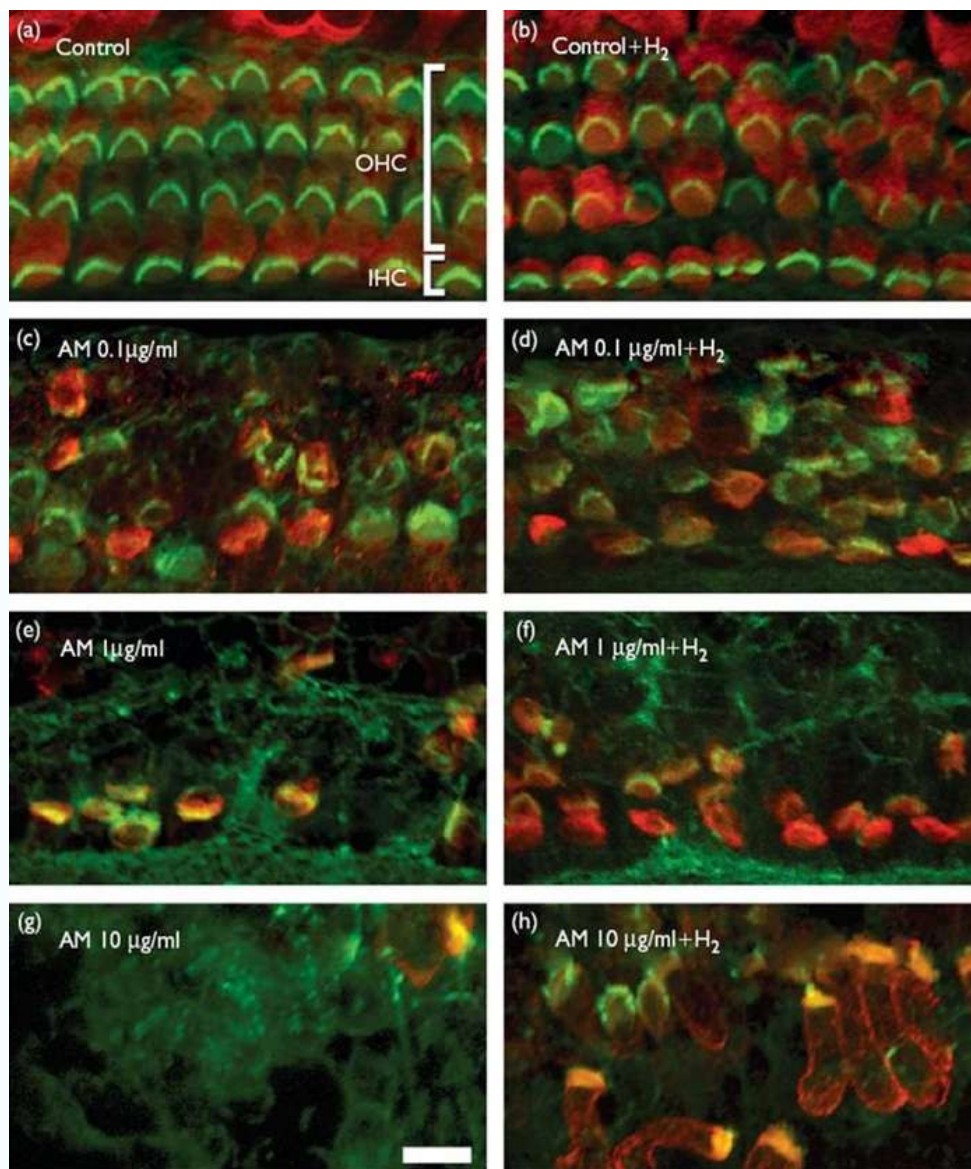
Kikkawa YS, Nakagawa T, Horie RT, Ito J.

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan.

Reactive oxygen species (ROS) play a role in the degeneration of auditory hair cells because of aging, noise trauma, or ototoxic drugs. Hydrogenation is a fundamental reduction/de-oxidation reaction in living organisms. This study thus examined the potential of hydrogen to protect auditory hair cells from ROS-induced damage. To generate ROS, we applied antimycin A to explant cultures of auditory epithelia, and examined the effect of hydrogen on the protection of hair cells against ROS. Incubation with a hydrogen-saturated medium significantly reduced ROS generation and subsequent lipid peroxidation in the auditory epithelia, leading to increased survival of the hair cells. These findings show the potential of hydrogen to protect auditory hair cells from ROS-induced damage.

感謝 DXY 提供,

全文



Effect of hydrogen on the survival of cochlear hair cells. (a–h) Photomicrographs of phalloidin (green) and myosin VIIa (red)-labeled cochlear cultures, treated with 0 (a and b), 0.1 (c and d), 1 (e and f), and 10 mg/ml (g and h) antimycin A (AM), with (b, d, f and h) or without (a, c, e and g) hydrogen gas (H_2). Bar, 5 mm. IHCs, inner hair cells; OHCs, outer hair cells.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-229111.html>

8-2 氫氣治療聽神經病

已有 1063 次閱讀 2012-3-9 00:07 |個人分類:呼吸氫氣|系統分類:論文交流|關鍵字: class 治療 background white color

來自第四軍醫大學西京醫院關於呼吸氫氣治療矽巴因誘導的聽神經病，發表在《中國藥理學報》。

Inhalation of hydrogen gas attenuates ouabain-induced.pdf

聽神經病（AN）是近年來逐漸為人們所認識的一種有特殊臨床表現的聽力障礙，其特徵是聽毛細胞正常但神經功能異常，其診斷處理皆有別於一般的感音神經性聾。

氫氣作為一種抗氧化抗炎症抗細胞凋亡物質在許多疾病模型和臨床研究中證明具有治療作用，本研究主要是為探索氫氣是否對矽巴因誘導的聽神經病具有治療作用。氫氣在呼吸氣體中的濃度分別為 1%, 2%, and 4%，蒙古沙土鼠分別在矽巴因注射後 1 小時和 6 小時呼吸 60 分鐘氫氣混合氣。在矽巴因誘導前和 7 天后，用聽覺腦幹誘發電位檢測動物聽力狀態，用畸變產物耳聲發射(DPOAE) 測定聽細胞功能。7 天后用形態學分析耳蝸和神經節。Tunel 染色和 caspase3 免疫組織化學染色評價神經節細胞凋亡情況。結果發現，矽巴因可以誘導腦幹聽力誘發電位的低單音和短純音（click and tone）在 4、8、16Hz 聽閾移位，呼吸 2%和 4%的氫氣能顯著改善該作用。矽巴因和氫氣對 DPOAE 均無影響。形態學結果表明 2%氫氣可減輕矽巴因誘導的神經節損傷和細胞凋亡。但對聽毛細胞沒有影響。結果表明，氫氣可以改善矽巴因誘導的聽神經病。

本研究證明氫氣可以保護聽神經，結合過去日本和中國學者對氫氣保護雜訊性耳聾治療的研究，氫氣不僅可以保護聽毛細胞，而且可以保護聽神經損傷。那麼氫氣作為耳聾，特別是急性期患者的治療價值將值得期待。

Acta Pharmacol Sin. 2012 Mar 5. doi: 10.1038/aps.2011.190. [Epub ahead of print]

Inhalation of hydrogen gas attenuates ouabain-induced
auditory neuropathy in gerbils.

Qu J, Gan YN, Xie KL, Liu WB, Wang YF, Hei RY, Mi WJ, Qiu JH.

Source

Department of Otolaryngology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China.

Abstract

Aim: Auditory neuropathy (AN) is a hearing disorder characterized by abnormal auditory nerve function with preservation of normal cochlear hair cells. This study was

designed to investigate whether treatment with molecular hydrogen (H₂), which can remedy damage in various organs via reducing oxidative stress, inflammation and apoptosis, is beneficial to ouabain-induced AN in gerbils. Methods: AN model was made by local application of ouabain (1 mmol/L, 20 μ L) to the round window membrane in male Mongolian gerbils. H₂ treatment was given twice by exposing the animals to H₂ (1%, 2%, and 4%) for 60 min at 1 h and 6 h after ouabain application. Before and 7 d after ouabain application, the hearing status of the animals was evaluated using the auditory brainstem response (ABR) approach, the hair cell function was evaluated with distortion product otoacoustic emissions (DPOAE). Seven days after ouabain application, the changes in the cochlea, especially the spiral ganglion neurons (SGNs), were morphologically studied. TUNEL staining and immunofluorescent staining for activated caspase-3 were used to assess the apoptosis of SGNs. Results: Treatment with H₂ (2% and 4%) markedly attenuated the click and tone burst-evoked ABR threshold shift at 4, 8, and 16 kHz in ouabain-exposed animals. Neither local ouabain application, nor H₂ treatment changed the amplitude of DPOAE at 4, 8, and 16 kHz. Morphological study showed that treatment with H₂ (2%) significantly alleviated SGN damage and attenuated the loss of SGN density for each turn of cochlea in ouabain-exposed animals. Furthermore, ouabain caused significantly higher numbers of apoptotic SGNs in the cochlea, which was significantly attenuated by the H₂ treatment. However, ouabain did not change the morphology of cochlear hair cells. Conclusion: The results demonstrate that H₂ treatment is beneficial to ouabain-induced AN via reducing apoptosis. Thus, H₂ might be a potential agent for treating hearing impairment in AN

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-545639.html>

8-3 氫氣預防雜訊性耳聾

已有 2250 次閱讀 2010-10-2 15:49 | 個人分類: 飲用氫氣水 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 氫氣

去年，日本學者曾經發表氫氣具有對抗耳窩感受器毛細胞氧化損傷的文章。顯然，細胞學研究提示氫氣可治療耳聾，看過這個研究後，當時我提出可以儘快用雜訊或藥物製備耳聾模型，驗證氫氣治療耳聾的推測。2010年2月日本氫氣學術會議上，日本醫科大學太田組報告了他們關於氫氣治療衰老性耳聾的初步研究，證明氫氣能治療衰老性耳聾，不過目前他們的研究仍沒有正式發表。現在是來自日本東京大學（注意第一作者是中國西安的西京醫院，西京醫院應該是發表了4篇氫氣相關研究，2篇麻醉科發表在Shock上的關於系統炎症方面的，1篇是腦外

科發表在 Brain Res 上關於顱腦外傷方面的) 關於氫氣治療雜訊性耳聾的報導，雖然研究顯得非常初步和單薄，畢竟是首次用動物模型證明氫氣具有治療雜訊性耳聾的效果，仍是值得稱讚的。

這個研究先讓豚鼠連續 14 天喝來自藍水星公司的氫氣水，然後將動物暴露在雜訊條件下 3 小時，隨後在第 1、3、7 和 14 天后檢測動物的聽力、聽覺腦幹誘發電位 auditory brainstem response 和畸變產物耳聲發射 distortion-product otoacoustic emissions (DPOAEs)，研究結果發現喝氫氣水的動物聽力相關指標受損程度明顯減輕，研究提示氫氣水能預防雜訊性耳聾。

個人評價和看法：研究比較簡單，有搶發表的味道，為什麼就不能等再完善一些發表更好的文章？作者在文中也講到，這個研究是初步的，缺少形態學研究，很奇怪的是，形態學對這個研究是比較重要的指標，為什麼沒有提供？當然作者討論中解釋說這種輕微損傷的模型不會導致形態學損傷，那麼為什麼不選擇嚴重或反復損傷模型？我想審稿過程專家應該會提出這個問題。關於氫氣可預防疾病是我更不能理解的事情，從氫氣生物學研究的角度，目前認為氫氣治療疾病的原因是具有選擇性抗氧化作用，一般是根據太田教授提出的氫氣具有直接中和毒性活性氧的作用。但是由於氫氣在體內保存的時間非常短，無論是呼吸，還是注射或喝氫氣水溶液。在身體保存的時間都很難超過 1 小時。本實驗儘管連續喝了 14 天，但氫氣發揮這樣的直接作用也只有最後 1 天可能保存在體內的少量氫氣的作用。因此這個實驗設計上存在一定問題。那麼至少應該有只喝一天對照，損傷後喝與預先喝對比的研究。否則就不能回答這個問題。

提出這些問題並不是懷疑作者的研究，作者觀察到這個預防的效應，也許提示氫氣確實具有預防的效果，如果真是這樣的話（當然需要上面的一些對照來排除各種干擾）。應該是連續喝過水（14 天）後休息 1 天以上（15 天后在暴露雜訊），看這種預防效果是否仍然存在，如果繼續存在，那麼就是抓到一條大魚。為什麼？因為可能不小心證明瞭氫氣不僅能治療疾病，而且具有預防疾病的作用。

這只是表面，繼續分析看，如果氫氣具有預防疾病的作用，因為前面說了氫氣不能在體內長時間存在，這種作用就不是氫氣本身的作用，而是氫氣通過身體發生了間接作用，間接作用存在意味著氫氣具有調節機體的作用，那麼就是說氫氣具有調節機體功能的可能，氫氣就是一種生物信號了。當然，這些推測是否能證明，需要更多相關其他證據。關於這個分析，有興趣的可以參考 H₂S 的研究歷史文獻，許多研究 H₂S 的工作也是因為這個問題，H₂S 的濃度維持時間比較短，但生物學作用很長，因此大家都推測 H₂S 是通過間接信號作用發揮作用。氫氣與 H₂S 類似嗎，如果是這樣 gastransmitter 就有了新成員了。當然，他們本來就是一夥的。

Hydrogen in drinking water attenuates noise-induced hearing loss in guinea pigs 全文
ms

Ying Lin^a, Akinori Kashio^b, Takashi Sakamoto^b, Keigo Suzukawa^b, Akinobu
Kakigi^b and Tatsuya Yamasoba^{b,*}

^a Department of Otolaryngology and Head and Neck
Surgery, Xijing Hospital, Xi'an, China

^b Department of Otolaryngology and Head and Neck
Surgery, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Received 14 July 2010; revised 17 September 2010; accepted 23 September 2010.

Available online 30 September 2010.

Abstract

It has been shown that molecular hydrogen acts as a therapeutic and preventive antioxidant by selectively reducing the hydroxyl radical, the most cytotoxic of the reactive oxygen species. In the present study, we tested the hypothesis that acoustic damage in guinea pigs can be attenuated by the consumption of molecular hydrogen. Guinea pigs received normal water or hydrogen-rich water for 14 days before they were exposed to 115 dB SPL 4-kHz octave band noise for 3 h. Animals in each group underwent measurements for auditory brainstem response (ABR) or distortion-product otoacoustic emissions (DPOAEs) before the treatment (baseline) and immediately, 1, 3, 7, and 14 days after noise exposure. The ABR thresholds at 2 and 4 kHz were significantly better on post-noise day 1, 3, and 14 in hydrogen-treated animals when compared to the normal water-treated controls. Compared to the controls, the hydrogen-treated animals showed greater amplitude of DPOAE input/output growth functions during the recovery process, with statistical significance detected on post-noise days 3 and 7. These findings suggest that hydrogen can facilitate the recovery of hair cell function and attenuate noise-induced temporary hearing loss.

Keywords: temporary threshold shift; oxidative stress; cochlea; hair cell

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-369090.html>

8-4 雜訊性聽力損失藥物治療研究進展(氫氣)

已有 573 次閱讀 2013-1-29 21:23 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:51 namespace office color style

[Current Pharmacologic Otoprotective Agents in or Approaching Clinical.pdf](#)

南伊利諾大學醫學院 Coral Tieu 和 Kathleen C Campbell 最近在耳鼻喉科學 Otolaryngology 雜誌上發表一篇綜述，系統總結了雜訊性耳聾藥物治療研究的進展。

通過瞭解噪音性聽力損失 (NIHL) 的基本機制，人們正在開發幾個有前途的耳保護藥物。相反，這些保護性藥物的實驗結果與也有助於進一步闡明雜訊性聽力損失的機制。本文回顧了針對 NIHL 的耳保護藥物的基礎研究論文、臨床試驗已經正在計畫中的臨床試驗。預防和治療藥物包括抗氧化劑、血管擴張劑、糖皮質激素和凋亡通路抑制劑等。關於抗氧化劑，發揮作用的具體機制不同，主要包括 D-蛋氨酸、N-乙醯半胱氨酸、依布硒、維生素 A、維生素 C、維生素 E、鎂離子 ACE、複合維生素礦物質、輔酶 Q10、氫氣分子、鎂離子和地塞米松等。文章對這些藥物的優點、缺點、研究進展進行了簡要描述。藥物安全性和有效性同樣重要，針對具體患者都需要認真對待。儘管目前沒有任何一種雜訊性聽力損失的治療藥物被 FDA 批准，但不久的將來，有希望有部分藥物可以被批准用於臨床。另外，通過對雜訊性聽力損失病理生理學機制的理解，人們可以發展出理想的治療藥物。

文章中關於氫氣的描述，並沒有全面總結這方面的進展，至少關於氫氣治療雜訊耳聾有 3 篇論文發表，但作者只針對其中一篇進行了分析，顯然是不全面的。

Lin et al. showed protection against TTS and accelerated recovery of distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs), a measure of outer hair cell function, using molecular hydrogen [11]. Molecular hydrogen is a known therapeutic and preventive antioxidant that selectively reduces the hydroxyl radical, the most cytotoxic of the ROS [79]. To test its otoprotective abilities, guinea pigs received either plain water or hydrogen-rich water for 14 days prior to noise exposure. The animals then received 115 dB SPL 4 kHz octave band noise for 3 hours. All animals underwent auditory brainstem response (ABR) and DPOAE testing before treatment and then immediately, 1, 3, 7 and 14

days post noise exposure. Compared to plain water controls, the ABR thresholds at 2 and 4 kHz were significantly better in the hydrogensupplemented animals on post-noise days 1, 3 and 14. The hydrogentreated animals also showed greater amplitude of DPOAE input/output growth functions during recovery with statistical significance on post-noise days 3 and 7. This study further supports the antioxidant theory of otoprotection and suggests that hydrogen can facilitate hair cell recovery following noise exposure and attenuate TTS.

Current Pharmacologic Otoprotective Agents in or Approaching Clinical Trials: How They Elucidate Mechanisms of Noise-Induced Hearing Loss

Through understanding the underlying mechanisms of noise-induced hearing loss (NIHL), several promising pharmacologic otoprotective agents are in development. Conversely, the experimental results with these protective agents further elucidate NIHL mechanisms. This article reviews the major classes of otoprotective agents for NIHL that have undergone published peer reviewed clinical trials, or are currently in or approaching FDA approved clinical trials. Both prophylactic and rescue agents are included. The classes of agents include antioxidants, vasodilators, and glucocorticoids. Apoptotic pathway inhibitors are briefly mentioned. For antioxidants, some of the differences in the exact antioxidant mechanisms are included. Protective agents reviewed include D-methionine, N-acetylcysteine, ebselen, ACE Mg, Acuval, CoQ10, molecular hydrogen, magnesium as a single agent, and dexamethasone. The advantages, disadvantages, and state of development are included for each agent. Both safety and efficacy are considered as are considerations for specific patient populations if known. Further, results of animal and clinical trials are briefly described from the published literature. Although no pharmacologic agent is yet approved by the FDA for clinical use to prevent or treat noise induced hearing loss at this time, it is hoped that within the next decade and perhaps within the next few years one or more agents will be available for clinical use. Further it is hoped that through an understanding of the underlying mechanisms and noise-induced hearing loss and otoprotection, even more safe and effective pharmacologic otoprotective agents will be developed.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-657691.html>

第 9 章 氫對於呼吸系統之治療

9-1 氫氣通過增加 NFkB 對機械性肺通氣肺損傷的保護作用

已有 1363 次閱讀 2011-4-13 05:22 |個人分類:呼吸氫氣|系統分類:論文交流|關鍵字:氫氣 信號通路

這個研究我去年（2010 年 2 月）在日本參加氫氣醫學會會議期間聽過 Nakao 的口頭報告，確實十分有意思。當時的回憶是，通過 NFkB 信號通路實現作用，這個研究給我們現在的研究提出了重要的研究設計參考，我們過去的研究對分子機制的研究仍太膚淺，因此發表論文存在很大不足。這是非常值得我們學習的。

後來這個文章曾經以會議摘要的形式發表過，現在這個文章的全文發表在 BBRC。看來 BBRC 仍將繼續關注和接受氫氣相關研究，本研究來自美國匹茲堡大學 Nakao 課題組。

Hydrogen inhalation reduced epithelial apoptosis in ventilator-induced lung inju.pdf

我們最近發現呼吸氫氣能減少機械通氣引起的肺損傷，但這種作用的分子機制仍不清楚。因此我們希望觀察呼吸氫氣對 NFkB 信號通路的影響，動物模型用 C57BL6 小鼠，氣管插管後，用呼吸機採用 120 次/分鐘、30 ml/kg 潮氣量或無呼吸末正壓(原文：tidal volume of 30 ml/kg or 10 ml/kg without positive end-expiratory pressure)，通過呼吸機給動物呼吸含 2% 氫氣的空氣，對照組為 2% 氮。NFkB 活性也就是其 DNA 結合活性採用 ESMA(凝膠電泳遷移率轉換實驗)和 elisa 分析。氫氣能在機械通氣 1 小時增加 NFkB 活性，但在機械通氣 2 小時降低 NFkB 活性（怎麼有完全相反的結果？）。1 小時增加 NFkB 活性的同時抗細胞凋亡蛋白 Bcl2 和 mRNA 增加，促細胞凋亡蛋白 Bax 和 mRNA 降低。呼吸氫氣能增加血氧濃度，降低肺水腫，減少炎症因數表達。NFkB 的化學阻斷劑 SN50 可以逆轉這種保護效應。因此，NFkB 和 Bcl2 可能是氫氣抗細胞凋亡和抗炎症作用的部分原因（假機制？）。

博主評價：本研究的亮點是採用 NFkB 將氫氣的治療作用逆轉，但似乎 NFkB 本身的作用也比較複雜，將氫氣的作用託付給 NFkB，似乎不利於問題的解決，甚至將問題弄的更複雜。假如發生相反的結果，NFkB 結合活性仍有被解釋的情況。作者提出本研究的不足是沒有確定 NFkB 的亞型，並說正考慮其他分子途徑的嘗試，也說明對 NFkB 並不十分看好。因此，本研究可以作為研究思路參考，但不可太相信。

We recently demonstrated the inhalation of hydrogen gas, a novel medical therapeutic gas, ameliorates ventilator-induced lung injury (VILI); however, the molecular mechanisms by which hydrogen ameliorates VILI remain unclear. Therefore, we investigated whether inhaled hydrogen gas modulates the nuclear factor-kappa B (NFkB)

signaling pathway. VILI was generated in male C57BL6 mice by performing a tracheostomy and placing the mice on a mechanical ventilator (tidal volume of 30 ml/kg or 10 ml/kg without positive end-expiratory pressure).

The ventilator delivered either 2% nitrogen or 2% hydrogen in balanced air. NFkB activation, as indicated by NFkB DNA binding, was detected by electrophoretic mobility shift assays and enzyme-linked immunosorbent assay. Hydrogen gas inhalation increased NFkB DNA binding after 1 h of ventilation and decreased NFkB DNA binding after 2 h of ventilation, as compared with controls. The early activation of NFkB during hydrogen treatment was correlated with elevated levels of the antiapoptotic protein Bcl-2 and decreased levels of Bax.

Hydrogen inhalation increased oxygen tension, decreased lung edema, and decreased the expression of proinflammatory mediators. Chemical inhibition of early NFkB activation using SN50 reversed these protective effects. NFkB activation and an associated increase in the expression of Bcl-2 may contribute, in part, to the cytoprotective effects of hydrogen against apoptotic and inflammatory signaling pathway activation during VILI.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-432529.html>

9-2 呼吸氫氣對機械性肺通氣引起的肺損傷的保護作用

已有 2556 次閱讀 2010-6-11 21:37 | 個人分類:[呼吸氫氣](#) | 系統分類:[論文交流](#) | 關鍵字: 氫氣

本論文正式接受，全文已經上傳: [ms](#)

Introduction: Mechanical ventilation (MV) can provoke oxidative stress and an inflammatory response, and subsequently cause ventilator-induced lung injury (VILI), a major cause of mortality and morbidity of patients in the intensive care unit. Inhaled hydrogen can act as an antioxidant and may be useful as a novel therapeutic gas. We hypothesized that inhaled hydrogen therapy could ameliorate VILI due to its antioxidant and anti-inflammatory properties.

Methods: VILI was generated in male C57BL6 mice by performing a tracheostomy and placing the mice on a mechanical ventilator (tidal volume of 30 ml/kg without positive endexpiratory pressure, FiO₂ 0.21). The mice were randomly assigned to treatment groups and subjected to VILI with delivery of either 2% nitrogen or 2% hydrogen in air. Sham animals

were given same gas treatments for two hours (n=8 for each group). The effects of VILI induced by less invasive and longer exposure to MV (tidal volume of 10 ml/kg, 5 hours,

FiO₂ 0.21) were also investigated (n=6 for each group). Lung injury score, wet/dry ratio, arterial oxygen tension, oxidative injury, and expression of pro-inflammatory mediators and

apoptotic genes were assessed at the endpoint of two hours using the high-tidal volume protocol. Gas exchange and apoptosis were assessed at the endpoint of five hours using the low-tidal volume protocol.

Results: Ventilation (30 ml/kg) with 2% nitrogen in air for 2 hours resulted in deterioration of lung function, increased lung edema, and infiltration of inflammatory cells. In contrast, ventilation with 2% hydrogen in air significantly ameliorated these acute lung injuries.

Hydrogen treatment significantly inhibited upregulation of the mRNAs for pro-inflammatory mediators and induced antiapoptotic genes. In the lungs treated with hydrogen, there was less malondialdehyde compared with lungs treated with nitrogen. Similarly, longer exposure to mechanical ventilation within lower tidal volume (10 mg/kg, five hours) caused lung injury including bronchial epithelial apoptosis.

Hydrogen improved gas exchange and reduced VILI-induced apoptosis.

Conclusions: Inhaled hydrogen gas effectively reduced VILI-associated inflammatory responses, at both a local and systemic level, via its antioxidant, anti-inflammatory and antiapoptotic effects.

Key

This Article

[Full Text \(PDF\)](#)

[Alert me when this article is cited](#)

[Alert me if a correction is posted](#)

Services

[Similar articles in this journal](#)

[Alert me to new issues of the journal](#)

[Download to citation manager](#)

Google Scholar

[Articles by Huang, C. S.](#)

[Articles by Toyoda, Y.](#)

Articles by Huang, C. S.

Hydrogen Gas Inhalation Attenuates
Ventilator-Induced Lung Injury In Mice

Articles by Toyoda, Y.

Chien-Sheng Huang, Atsunori Nakao, Songsoo Lee, Zhiliang Wang, Norihisa Shigemura, Timothy R Billar, James Luketich, and Yoshiya Toyoda

You have reached the most complete version of this article accessible without further authentication.

More complete versions are available.

[Link to article](#)

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine

這個研究我在日本開會期間聽過作者的報告，確實十分有新意思，可惜現在沒有能拿到全文，預先放這裡，等全文後再進行深入介紹。根據回憶是，通過 NFkB 的信號通路實現作用，這個研究給我們現在的研究提出了重要的研究設計參考，我們過去的研究對分子機制的研究太膚淺，因此發表論文存在很大不足。這是非常值得我們學習的。

[3:20 PM] Hydrogen Gas Inhalation Attenuates Ventilator-Induced Lung Injury in Mice, [Publication Page: A3751]

網上地址：<https://cms.psavcns.com/cAbstract/itinerary/title-72.html>

C.-S. Huang, M.D., A. Nakao, M.D, S. Lee, M.D., Z. Wang, M.D, PhD, N. Shigemura, M.D, PhD, T.R. Billar, M.D, PhD, J. Luketich, M.D., Y. Toyoda, M.D, PhD
Pittsburgh, PA/US

Table 1 Arterial blood gas changes in VILI

	Sham (N=2)	VILI (air) (N=6)	VILI(2%H2) (N=6)
pH	7.26±0.06	7.24±0.04	7.25±0.04
PaO2 (mmHg)	88.0±9.9	79.7±5.4	92.0±3.8*
PaCO2 (mmHg)	37.6±0.1	55.8±5.7	49.7±6.0
HCO3- (mmol/l)	16.9±2.3	23.1±0.8	21.7±3.7
BE(mmol/l)	-10±2.8	-4.3±0.8	-5.0±3.9
SaO2 (%)	95.0±2.8	92.8±1.7	95.2±1.3*

Table 2 Real-Time RT-PCR analysis for inflammatory mediators in VILI

	Sham (N=2)	VILI (air) (N=5)	VILI(2%H ₂) (N=5)
TNF- α mRNA	12.9 $\pm$ 1.7	135.2 $\pm$ 67.7	54.7 $\pm$ 27.9
IL-1 β mRNA	15.1 $\pm$ 9.9	180.6 $\pm$ 66.9	46.1 $\pm$ 28.4*
IL-6 mRNA	3.6 $\pm$ 0.4	21.9 $\pm$ 12.0	8.8 $\pm$ 3.6*
CCL2 mRNA	23.8 $\pm$ 7.8	112.5 $\pm$ 56.7	36.3 $\pm$ 21.2*
Egr-1 mRNA	88.6 $\pm$ 15.5	162.2 $\pm$ 33.6	106.6 $\pm$ 13.9*

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-334572.html>

9-3 呼吸氫氣對 LPS 誘導的肺損傷具有保護作用

已有 1242 次閱讀 2011-10-21 01:17 | 個人分類:[呼吸氫氣](#) | 系統分類:[論文交流](#) | 關鍵字:氫氣

全文：[Hydrogen inhalation ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice.pdf](#)

呼吸氫氣對 LPS 誘導的肺損傷具有保護作用

該研究來自長海醫院燒傷科，研究發現呼吸 2% 的氫氣可以提高 LPS 導致的肺損傷動物存活時間，降低氧化損傷、炎症反應和組織細胞凋亡。結果表明，呼吸氫氣對 LPS 誘導的肺損傷具有保護作用。這是該實驗室發表的第 4 篇關於氫氣方面的論文，過去曾經發表小腸缺血保護作用，氫復蘇和肝臟損傷保護等方面的論文。本論文提供了一種簡易的呼吸氫氣的自製裝置，有興趣者可以參考使用，但其中最關鍵是如何配置混合氫氣，這個最好有專業人士操作，建議從氣體公司直接購買混合氣使用為好。

[International Immunopharmacology](#)
In Press, Uncorrected Proof - [Note to users](#)

[doi:10.1016/j.intimp.2011.09.007](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.09.007) | [How to Cite or Link Using DOI](#)

[Permissions & Reprints](#)

Hydrogen inhalation ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice

Xiaochen Qiu^{a,1}, Hengyu Li^{a,1}, Hongtai Tang^{a,1}, Yichao Jin^c,
Wuquan Li^d, YuSun^a, PingFeng^a, Xuejun Sun^b, Zhaofan Xia^a,

^a Burn Center, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

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

^c Department of Pathology, Kunming Medical College, Kunming 650031, China

^d Burn Center of Yunnan Province, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650101, China

Received 21 June 2011; revised 22 August 2011; Accepted 15 September 2011.
Available online 19 October 2011.

Abstract

Acute lung injury (ALI) is a serious illness, the incidence and mortality of which are very high. Free radicals, such as hydroxyl radicals (OH) and peroxynitrite (ONOO⁻), are considered to be the final causative molecules in the pathogenesis of ALI. Hydrogen, a new antioxidant, can selectively reduce OH and ONOO⁻. In the present study, we investigated the hypothesis that hydrogen inhalation could ameliorate ALI induced by intra-tracheal lipopolysaccharide (LPS, 5 mg/kg body weight). Mice were randomized into three groups: sham group (physiological saline + 2% hydrogen mixed gas), control group (LPS + normal air) and experiment group (LPS + 2% hydrogen mixed gas). Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was performed to determine the total protein concentrations and pro-inflammatory cytokines. Lung tissues were assayed for oxidative stress variables, wet/dry (W/D) ratio, histological, immunohistochemistry and Western blotting examinations. Our experiments exhibited that hydrogen improved the survival rate of mice and induced a decrease in lung W/D ratio. In addition, hydrogen decreased malonaldehyde and nitrotyrosine content, inhibited myeloperoxidase and maintained superoxide dismutase activity in lung tissues and associated with a decrease in the expression of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and total protein concentrations in the BALF. Hydrogen further attenuated histopathological alterations and mitigated lung cell apoptosis. Importantly, hydrogen inhibited the activation of P-JNK, and also reversed changes in Bax, Bcl-xl and caspase-3. In conclusion, our data demonstrated that hydrogen inhalation ameliorated LPS-induced ALI and it may be exerting its protective role by preventing the activation of ROS-JNK-caspase-3 pathway.

Highlights

► Hydrogen inhalation ameliorated the LPS-induced oxidative stress. ► Hydrogen prevented the release of pro-inflammatory molecules and attenuated P-JNK levels. ► Hydrogen inhibited lung cell apoptosis through inhibiting the caspase-3 and Bax and preventing the decrease of Bcl-xl. ► Hydrogen may be exerting its protective role by preventing the activation of ROS-JNK-caspase-3 pathway

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-499201.html>

9-4 氫氣治療小腸缺血引起的肺損傷

已有 3219 次閱讀 2009-2-21 14:11 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫分子醫學，氫氣，論文

這個內容與上一個是同一個時間段開展的，更簡單一些

Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats

Abstract

Objective: Hydrogen has been reported to selectively reduce the hydroxyl radical, the most cytotoxic of reactive oxygen species. In this study we investigated the effects of hydrogen-rich saline on the prevention of lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion (I/R) in rats.

Methods: Male Sprague–Dawley rats (n=30, 200-220 g) were divided randomly into three experimental groups: sham operated, intestinal I/R plus saline treatment (5ml/kg, i.v.), and

intestinal I/R plus hydrogen-rich saline treatment (5ml/kg, i.v.) groups. Intestinal I/R was produced

by 90 min of intestinal ischemia followed by a 4 h of reperfusion. Results:

Hydrogen-rich saline

treatment decreased the neutrophil infiltration, the lipid membrane peroxidation, NF- κ B activation

and the pro-inflammatory cytokine interleukin IL-1 β and TNF- α in the lung tissues compared with

those in saline treated rat. Conclusion: Hydrogen-rich saline attenuates lung injury induced by

intestinal I/R.

Key words: Intestinal ischemia/reperfusion; Oxidative stress; Lung injury; Antioxidant; Hydrogen-rich saline

投稿

1234

校對

111

發表

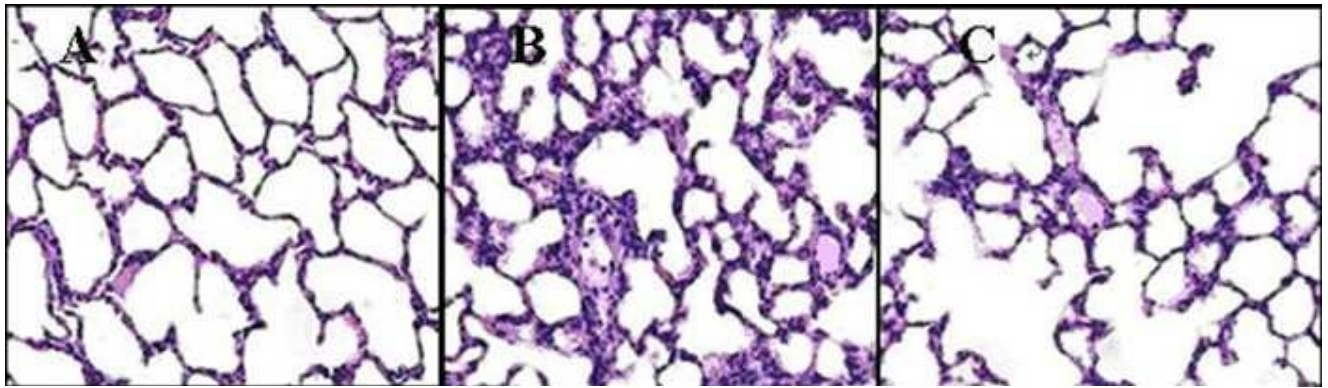


Fig. 1. Photomicrographs of left lower lung sections from the sham group (A), saline-treated II/R group (B) and hydrogen-rich saline-treated II/R group (C) after 90 min of intestinal ischemia followed by 4 h of reperfusion. (A) Normal histopathology, (B) the lung tissues revealed edema, alveolar hemorrhage and inflammatory cell infiltration, (C) moderate edema, hemorrhage and inflammatory cell infiltration. Routine hematoxylin and eosin stained (200[×]).¹²³⁴⁵

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-216378.html>

9-5 高壓氫氣可對抗二氧化碳呼吸刺激效應

已有 1038 次閱讀 2011-9-29 22:50 |個人分類:[呼吸氫氣](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字: 二氧化碳 xml white style black

氫氣可以對抗二氧化碳促進呼吸的效應

二氧化碳的水準是身體內調節呼吸的最重要甚至是決定性因素，早在 1978 年的一項研究發現，呼吸高壓氫氣可以對抗高濃度的二氧化碳引起的呼吸促進作用，而且具有劑量效應關係。這是否說明氫氣也具有毒性效應？特別是特別高壓力下，氫氣竟然會干擾正常的呼吸調節。

Toxicology of hydrogen -containing diving environments[☆]: I. Antagonism of acute CO₂ effects in the rat by elevated partial pressures of H₂ gas

S.L. Friess, W.V. Hudak, R.D. Boyer

[Purchase](#)

Environmental Biosciences Department, Naval Medical Research Institute, National

Naval Medical Center, Bethesda, Maryland 20014 USA

Received 14 February 1978; Accepted 8 June 1978. Available online 27 September 2004.

Abstract

An anesthetized rat preparation has been used for breathing studies in hyperbaric $H_2/O_2/CO_2$ atmospheres in which total gaseous pressure was varied in the safe pressure range 8.3 to 19.1 atm. P_{CO_2} was studied at levels of 0.05 and 0.10 atm. The response variables measured were respiration rate, blood pH, and an isotonic index of diaphragm twitch amplitude, in the presence of He/O_2 gasmixtures used for compression and $H_2/O_2/CO_2$ saturation gases. The major results indicate that: (1) The rat preparation can be well maintained in H_2/O_2 environments at pressures in excess of 8 atm; (2) elevated P_{CO_2} in these environments can evoke rapid increases in respiration rate and twitch amplitude, without any marked changes in blood pH; (3) graded increases in P_{H_2} are able to lower and ultimately abolish the effects of either 0.05 or 0.10 atm levels of CO_2 in breathing parameters; and (4) the intrinsic ability of hyperbaric H_2 to effect a "CO₂-sparing" action on this preparation is greater than that previously seen with hyperbaric argon or helium. The potency sequence for the sparing action by the inert component of the hyperbaric breathing gas is $H_2 > Ar > He$.

Loader.rt("abs_end");

Loader.feature('lp_embed').qCode("loadEmbedContent(EMBED_APC, 'embedAPCModule');") ☆Naval Medical Research and Development Command, Research Work Unit No. MR04101001.1020. The opinions and assertions contained herein are the private ones of the writers and are not to be construed as official or reflecting the views of the Navy Department or the Naval Service at large. The experiments conducted herein were conducted according to the principles set forth in the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals", Institute of Laboratory Resources, National Research Council, DHEW, Pub. No. (NIH) 74-23.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-491852.html>

9-6 氫氣對肺缺血再灌注損傷的治療作用

已有 1121 次閱讀 2011-10-27 04:10 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:論文交流|
關鍵字:雜誌 華西大學 實驗室 normal style

Hydrogen-Rich Saline Attenuates Lung Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits.pdf

四川大學華西醫院麻醉系最近在《外科研究雜誌》上發表了氫氣治療肺缺血再灌注損傷的文章。該實驗室是國際上最早開展氫氣研究的單位之一，早在 2008 年就曾經在國際麻醉會議上率先報導了呼吸氫氣對腎臟缺血再灌注損傷，雖然只有腎臟功能改善和基本的病理學研究，但仍是非常值得儘快發表的，當時國際上氫氣的文章總共不到 10 篇，隨便作一點工作就可以發，而且將會有許多引用。

這一研究是一個碩士研究生的畢業論文，不知道什麼原因後來一直沒有最後在國際學術雜誌上發表，好像國內雜誌也沒有見到該報導，後來長海醫院麻醉科報導了用氫氣生理鹽水治療腎臟缺血的研究，日本學者也有類似報導，也就是說 08 年他們關於腎臟缺血的研究已經被別人搶先報導，基本失去發表的價值，這是非常可惜的事情。

雖然氫氣在治療各類器官缺血再灌注的研究中已經有許多報導，例如心臟、肝臟、腦、腎臟等，但肺的缺血再灌注損傷，顯然有器官特異性，特別是炎症反應方面與其他器官有比較明顯的區別。本研究採用兔肺臟缺血再灌注模型，用氫氣飽和生理鹽水治療，結果發現氫氣生理鹽水可以改善模型動物肺功能，提高抗氧化酶活性，減少氧化損傷，組織學改變也出現相應改善。

Hydrogen -Rich Saline Attenuates Lung Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits

Hui Li M.D.*, Ronghua Zhou M.D.*, Jin Liu M.D.^{**}, Qian Li M.D.*, Jingyu Zhang M.D.*, Jinglan Mu M.D.*, Xuejun Sun M.D., Ph.D.[†],

* Department of Anesthesiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan Province, P.R. China

[†] Department of Diving Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai, P.R. China

Received 3 May 2011; Accepted 4 October 2011. Available online 25 October 2011.

Background

Hydrogen gas, an antioxidant agent, was found to protect against cerebral and myocardial ischemia-reperfusion (I/R) injury. In the present study, we investigated the effect of hydrogen-rich saline (HRS) on the I/R-induced lung injury.

Methods

Left lung of male New Zealand White rabbits rendered normothermic ischemia for 60 min and reperfused for up to 240 min. Treated animals received intraperitoneal injection of 5 mL/kg HRS or the same volume of normal saline 10 min before the start of reperfusion. Blood and lung tissue samples were obtained for blood gas and

biochemical analyses. The tissues obtained from lower lobe of left lung were used for histologic examination.

Results

After 240 min of reperfusion, intraperitoneal administration of HRS increased PaO₂/FiO₂ ratio and superoxide dismutase activities, and decreased malondialdehyde contents, proinflammatory cytokines expression, and myeloperoxidase activities, along with reduced wet/dry ratio and histologic injury scores ($P < 0.05$ versus I/R group).

Conclusions

These results suggest that intraperitoneal administration of HRS before reperfusion protects the lung from I/R injury. The protective effect seems to be closely related to regulating oxidative damage and antioxidant enzyme activities and neutrophil infiltration.

Loader.rt("abs_end");
Loader.feature('lp_embed').qCode("loadEmbedContent(EMBED_APC,
'embedAPCModule');") Key Words: hydrogen; lung; ischemia-reperfusion

Article Outline

Introduction

Materials and Methods

- o Animal Preparation
- o Drug Preparation
- o Experimental Protocol
- o Blood Gas Analyses
- o Pulmonary Edema
- o Oxidative Stress and Myeloperoxidase Activities Assays
- o Proinflammatory Cytokines Determination in Lung Tissues
- o Histologic Examination
- o Statistical Analyses

Results

- o Pulmonary Gas Exchange
- o Pulmonary Edema
- o Oxidative Stress
- o Inflammatory Response
- o Histology

Discussion

Acknowledgments

References

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-501427.html>

9-7 氫氣通過 Nrf2 途徑保護高氧誘導的肺損傷

已有 816 次閱讀 2013-3-12 20:27 |個人分類:氫氣效應基礎|系統分類:論文交流|關鍵字:氧氣 的 background white style

201011Quu(3).pdf

氧氣是需氧生物不可缺少的物質，但氧氣本身也有毒性，最典型的就是呼吸純氧可以引起肺損傷。這種肺損傷是對肺功能障礙患者急救吸氧時遇到的嚴重問題，不吸氧會缺氧，吸氧會導致肺功能進一步惡化，一旦患者遇到這種進退不得的局面，往往無法挽救生命。氫氣作為一種治療性氣體，最近發現呼吸氫氣對移植肺損傷有很好的保護作用，這種作用和血紅素加氧酶 heme oxygenase (HO)-1 被誘導有關係，為證明呼吸氫氣是否可以保護高氧誘導的肺損傷以及機制，本研究將大鼠隨機分成 4 組，分別將不同混合氣體處理動物 60 小時，98%氧氣 2%氮，98%氧氣 2%氫，98%空氣 2%氮，98%空氣 2%氫。然後用血液氣體分析檢測肺功能，肺損傷程度和 HO-1 表達情況。同時檢測 Nrf 2，以及氫氣對 Nrf 2 基因缺乏動物肺損傷的作用。結果發現，氫氣可以顯著提高血氧飽和度，減少炎症反應，誘導 HO-1 表達，但在 Nrf 2 基因缺乏動物，氫氣無法產生保護作用，也無法誘導 HO-1 表達。這些結果說明，氫氣可以對抗高氧引起的肺損傷，這種保護作用和 Nrf 2 以來的抗氧化基因表達有關。實驗結束後，沒有經過治療的動物 64 小時內幾乎全部死亡，而治療組動物平均存活時間 72 小時。這一研究提示氫氣可以作為治療高氧肺損傷，對臨床上挽救這些患者的生命提供一種潛在手段，這種保護作用的分子機制

和氫氣誘導內源性抗氧化系統有關。

這是第一次比較明確的分子機制研究，說明氫氣的許多抗氧化作用並不是自己的抗氧化作用，而是通過提高細胞自身的抗氧化能力實現的。將來的研究應該分析氫氣為什麼具有誘導 NRF2 的作用。是直接調節，還是通過其他分子間接發揮作用。畢竟現在找到一個比較重要的分子靶點。本研究值得關注。

Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2013 Mar 8. [Epub ahead of print]

Hydrogen gas reduces hyperoxic lung injury via the Nrf2 pathway in vivo.

Kawamura T, Wakabayashi N, Shigemura N, Huang CS, Masutani K, Tanaka Y, Noda K, Peng X, Takahashi T, Billiar TR, Okumura M, Toyoda Y, Kensler TW, Nakao A.

1University of Pittsburgh Medical Center.

Hyperoxic lung injury is a major concern in critically ill patients who receive high concentrations of oxygen to treat lung diseases. Successful abrogation of hyperoxic lung injury would have a huge impact on respiratory and critical care medicine.

Hydrogen can be administered as a therapeutic medical gas. We recently demonstrated that inhaled hydrogen reduced transplant-induced lung injury and induced heme oxygenase (HO)-1. To determine whether hydrogen could reduce hyperoxic lung injury and investigate the underlying mechanisms, we randomly assigned rats to 4 experimental groups and administered the following gas mixtures for 60 hours: 98% oxygen (hyperoxia), 2% nitrogen; 98% oxygen (hyperoxia), 2% hydrogen; 98% balanced air (normoxia), 2% nitrogen; and 98% balanced air (normoxia), 2% hydrogen. We examined lung function by blood gas analysis, extent of lung injury, and expression of HO-1. We also investigated the

role of NF-E2-related factor (Nrf) 2, which regulates HO-1 expression, by examining the expression of Nrf2-dependent genes and the ability of hydrogen to reduce hyperoxic lung injury in Nrf2-deficient mice.

Hydrogen treatment during exposure to hyperoxia significantly improved blood oxygenation, reduced inflammatory events, and induced HO-1 expression. Hydrogen did not mitigate hyperoxic lung injury or induce HO-1 in Nrf2-deficient mice. These findings indicate that hydrogen gas can ameliorate hyperoxic lung injury through induction of Nrf2-dependent genes, such as HO-1. The findings suggest a potentially novel and applicable solution to hyperoxic lung injury, and provide new insight into the molecular mechanisms and actions of hydrogen.

PMID: 23475767 [PubMed - as supplied by publisher]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-669694.html>

9-8 氫氣治療大鼠肺缺血再灌注損傷

已有 1148 次閱讀 2012-7-1 16:52 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣 治療 background white style

Hydrogen saline is protective for acute lung.pdf

四川大學華西醫院麻醉系劉進教授課題組 2011 年在《外科研究雜誌》上發表了氫氣治療兔肺缺血再灌注損傷的文章。該實驗室是國際上最早開展氫氣研究的單位之一。最近上海胸科醫院發表類似論文，證明注射氫氣生理鹽水可以治療大鼠肺缺血再灌注損傷，該文章發表在 Heart, Lung and Circulation 雜誌上，該研究證明注射氫氣生理鹽水（先連續提前 3 天，然後在缺血再灌注時注射 0.5 ml/kg）可以治療肺缺血再灌注組織損傷，作者分別採用肺組織幹濕比（可以分析肺水腫程度）、肺動脈體外收縮和舒張功能（分別用乙酰膽鹼和腎上腺素誘導血管的擴張和收縮功能）、HE 染色（肺組織病理損傷程度）、TUNEL 染色和 caspase-3 活性（顯示肺組織細胞凋亡的程度）、MDA 和 8-OHdG（組織氧化損傷程度，分別代表脂質和核酸氧化損傷的程度）以及血液白細胞 CRP 等生物標誌。等研究手段，證明氫氣鹽水注射對大鼠肺缺血再灌注損傷有治療作用。

疑問：1、為什麼要提前使用藥物，什麼原因？提前抗氧化有什麼價值？如果有，為什麼沒有和單獨損傷後進行對比，至少過去沒有見過類似給藥物的方法。2、氫氣生理鹽水劑量為什麼採用 0.5 ml/kg，有什麼依據？3、我前面提到 2011 年就有四川華西醫院發表氫氣生理鹽水對兔肺缺血再灌注損傷有治療作用，本文為什麼沒有引用？本文投稿日期是 2012 年 2 月，應該可以看到該文獻，從文獻類似度上考慮，這是一篇絕對必須引用的文獻。

Hydrogen saline is protective for acute lung ischaemia/reperfusion injuries in rats

Jianxin Shi1,

Department of Thoracic Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, People's Republic of China

Protective effects of saturated hydrogen (H₂) saline on cardiac ischaemia–reperfusion (I/R) injury have been demonstrated previously. This study was designed to show that hydrogen-rich saline is protective in preventing lung I/R injury in rats.

Adult male Sprague-Dawley rats underwent 45 min occlusion of the right lung roots and 120 min reperfusion. Rats were divided randomly into three groups: sham-operated control group, I/R plus saline treatment, and I/R plus hydrogen-rich saline treatment (0.6 mmol/L, 0.5 ml/kg/d). Three days of intraperitoneal injection of

hydrogen-rich saline before the reperfusion combined with immediate administration of hydrogen-rich saline after the reperfusion were performed. Following reperfusion, the lung tissue and the pulmonary artery was immediately obtained and the W/D ratio, pulmonary artery contraction and relaxation ability, H-E staining, TUNEL staining, caspase-3, MDA, 8-OHdG content and measurement of such biomarkers as WBC, CRP were measured or carried out.

Results

Hydrogen saline significantly protected vasoactivity of the pulmonary artery, reduced pulmonary oedema, decreased lung malondialdehyde (MDA), 8-OHdG concentration, alleviated lung epithelial cell apoptosis and lowered the level of such biomarkers as WBC, CRP, ALT and TBI.

Conclusions

It is concluded that hydrogen-rich saline is a novel, simple, safe and effective method to attenuate pulmonary I/R injury.

Hydrogen-Rich Saline Attenuates Lung Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits.pdf

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-587843.html>

9-9 氫氣對 LPS 誘導急性肺損傷保護

已有 956 次閱讀 2012-4-19 17:48 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|關鍵字:face 3 office style

Molecular Hydrogen Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice.pdf

來自天津醫科大學附屬醫院謝克亮等的文章最近發表在世界著名雜誌《休克》上，文章是關於呼吸氫氣對 LPS 誘導急性肺損傷保護機制的研究。

急性肺損傷是導致臨床危重病患者死亡的最重要因素。最近國際上研究證明氫氣可以治療膿毒症、機械通氣、高氧和缺血再灌注後肺損傷。但關於上述作用的具體分子機制不明確。在該研究中，作者通過觀察呼吸氫氣和注射含氫氣生理鹽水對 LPS 誘導的肺損傷的作用，結果發現，呼吸氫氣和注射氫氣鹽水都可以顯著改善 LPS 誘導的肺損傷後細胞凋亡和炎症反應。

Molecular Hydrogen Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice Through Reducing Inflammation and Apoptosis. Shock. 2012 May;37(5):548-555.

Abstract

Acute lung injury (ALI) is still a leading cause of morbidity and mortality in critically ill patients. Recently, our and other studies have found that hydrogen gas (H₂) treatment can ameliorate the lung injury induced by sepsis, ventilator, hyperoxia, and ischemia-reperfusion. However, the molecular mechanisms by which H₂ ameliorates lung injury remain unclear. In the current study, we investigated whether H₂ or hydrogen-rich saline (HS) could exert protective effects in a mouse model of ALI induced by intratracheal administration of lipopolysaccharide (LPS) via inhibiting the nuclear factor κ B (NF- κ B) signaling pathway-mediated inflammation and apoptosis. Two percent of H₂ was inhaled for 1 h beginning at 1 and 6 h after LPS administration, respectively. We found that LPS-challenged mice exhibited significant lung injury characterized by the deterioration of histopathology and histologic scores, wet-to-dry weight ratio, and oxygenation index (PaO₂/FIO₂), as well as total protein in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF), which was attenuated by H₂ treatment. Hydrogen gas treatment inhibited LPS-induced pulmonary early and late NF- κ B activation. Moreover, H₂ treatment dramatically prevented the LPS-induced pulmonary cell apoptosis in LPS-challenged mice, as reflected by the decrease in TUNEL (deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling) staining-positive cells and caspase 3 activity. Furthermore, H₂ treatment markedly attenuated LPS-induced lung neutrophil recruitment and inflammation, as evidenced by downregulation of lung myeloperoxidase activity, total cells, and polymorphonuclear neutrophils in BALF, as well as proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor α , interleukin 1 β , interleukin 6, and high-mobility group box 1) and chemokines (keratinocyte-derived chemokine, macrophage inflammatory protein [MIP] 1 α , MIP-2, and monocyte chemoattractant protein 1) in BALF. In addition, i.p. injection of 10 mL/kg hydrogen-rich saline also significantly attenuated the LPS-induced ALI. Collectively, these results demonstrate that molecular hydrogen treatment ameliorates LPS-induced ALI through reducing lung inflammation and apoptosis, which may be associated with the decreased NF- κ B activity. Hydrogen gas may be useful as a novel therapy to treat ALI.

PMID: 22508291 [PubMed - as supplied by publisher]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-561297.html>

9-10 氫氣對嚴重燒傷休克後肺損傷的治療作用

已有 2681 次閱讀 2010-12-3 11:17 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 論文交流 |
關鍵字: 氫氣, 科研

本研究由上海第三人民醫院方勇教授課題組完成，已經被 Journal of Burn Care and Research 接受。本研究是國際上首次開展的氫氣在燒傷休克器官損傷的治療效

果的探討。氫氣選擇性抗氧化效應發現後，已經先後在多種疾病動物模型和糖尿病患者證明了其顯著效果。國內第四軍醫大學曾證明呼吸氫氣對多器官功能衰竭和膿毒症具有明確的治療效果，嚴重燒傷休克是一種重要的臨床病理生理過程，臨床治療目前仍存在許多困難。本研究的目的是探討氫氣是否具有治療嚴重燒傷休克時肺損傷。

本研究採用 30%體表面積重度燒傷大鼠模型，5ml/kg 體重腹腔注射氫氣生理鹽水，陽性對照採用 9 mg/kg Edaravone 腹腔注射，模型組損傷後 6 小時給 Ringer's 液復蘇。實驗結果發現，氫氣生理鹽水和 Edaravone 均可顯著改善燒傷後肺損傷，同時燒傷動物肺組織氧化損傷指標和炎症因數顯著下降。結果表明，氫氣對燒傷休克引起的肺組織氧化損傷和炎症反應有治療作用，對燒傷休克引起的肺損傷有明確的治療作用。提示氫氣對燒傷休克具有潛在的治療作用。

Hydrogen-Rich Saline Protects against Acute Lung Injury Induced by Extensive Burn in Rat Model

Abstract

Objectives Hydrogen has been reported to selectively quench detrimental reactive oxygen species, particularly hydroxyl radical, and to prevent myocardial or hepatic ischemia/reperfusion injury in multiple models. The aim of this study is to investigate whether hydrogen protects against severe burn-induced acute lung injury in rats.

Methods Rats were divided into four groups: sham plus normal saline, burn injury plus normal saline, burn injury plus hydrogen-rich saline, and burn injury plus Edaravone. Animals were given full-thickness burn wounds (30% total body surface area) using boiling water, except the sham group which was treated with room-temperature water. The rats in hydrogen group received 5 ml/kg of hydrogen-rich saline, sham and burn controls obtained the same amount of saline, and the Edaravone group was treated with 9 mg/kg of Edaravone in saline. Lactated Ringer's solution was given at 6 h post-burn. Lungs were harvested at 12 h post-burn for laboratory investigations.

Results Severe burns with delayed resuscitation rapidly caused lung edema and impaired oxygenation in rats. These dysfunctions were ameliorated by administration of hydrogen-rich saline or Edaravone. Compared with the burn injury plus normal saline group, hydrogen-rich saline or Edaravone significantly attenuated the pulmonary oxidative products, such as malondialdehyde, carbonyl, and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. Furthermore, administration of hydrogen-rich saline or Edaravone dramatically reduced the pulmonary levels of pulmonary inflammation mediators and myeloperoxidase.

Conclusion Intraperitoneal (i.p.) administration of hydrogen-rich saline improves pulmonary function by reducing oxidative stress and inflammatory response in severe burn-induced acute lung injury.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-389812.html>

9-11 氫氣治療慢性阻塞性肺損傷(COPD) 精選

已有 1540 次閱讀 2011-3-29 01:13 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:論文交流

氫氣治療慢性阻塞性肺損傷(COPD)

Hydrogen therapy may be a novel and effective treatment for COPD.pdf

被 Frontiers in Pharmacology 接受，該雜誌是屬於 open access 的新雜誌，本文屬於一個觀點類文章。

雖然氫氣在許多疾病中都有研究，但慢性阻塞性肺損傷仍未見報道，從疾病類型上考慮，肺的炎症損傷是一大類重要疾病。考慮到氫氣在炎症方面的重要保護作用，應該考慮針對該類疾病的探討。目前關於氫氣保護肺部損傷的研究已經有一些報導，例如最早關於小腸缺血後肺損傷，後來有氧氣誘導慢性肺損傷、百草枯誘導的肺損傷以及肺移植後的缺血再灌注損傷。

大量研究表明，氫氣通過特異性清除羥自由基和亞硝酸陰離子，可治療各種氧化損傷。氫氣能有效減少脂質和核酸過氧化，提高細胞抗氧化能力，從而保護細胞對抗氧化損傷。人體內許多自由基屬於活性氧，包括超氧陰離子、羥自由基和亞硝酸陰離子等等。正常環境下，細胞在一些酶和抗氧化物質的協助下，可在活性氧的產生和清除之間保持動態穩定。但是在病理情況下，這種平衡被打破，導致氧化應激和各種疾病，慢性阻塞性肺損傷就是一種典型的氧化損傷類疾病。研究表明，活性氧在慢性阻塞性肺損傷的病理生理過程中具有關鍵作用，一些抗氧化物質能有效治療該類疾病。因此我們認為，氫氣可能具有治療該疾病的作用。

Abstract

http://www.frontiersin.org/pharmacology_of_natural_products/abstract/9062

The protective effect of hydrogen (H₂) on ROS-induced diseases has been proved by many researches, which demonstrated that through eliminating •OH and •ONOO⁻, H₂ could effectively attenuate lipid and DNA peroxidation, improve cellular antioxidant capacity, and then protect cells against oxidant damage. Most of free radicals in human body are ROS, including O₂•⁻, •OH, H₂O₂, NO•, •ONOO⁻ and so on. Under normal circumstances cells are able to maintain an adequate homeostasis between the formation and removal of ROS through particular enzymatic pathways or antioxidants. But under some pathological conditions, the balance is disturbed, leading to oxidative stress and various diseases, such as COPD (chronic obstructive pulmonary disease). Studies have shown that ROS played a pivotal role in the development of COPD and some antioxidants were effective in the protection against the damaging effects of oxidative

stress. Therefore, we hypothesize that owing to its peculiarity to eliminate toxic ROS, hydrogen therapy may be a novel and effective treatment for COPD.

擴展閱讀：關於 COPD 的病理生理學

慢性阻塞性肺疾病全球防治指南（ GOLD ）將 COPD 定義為以氣道不完全可逆性氣流受限為特徵的疾病。氣流受限通常是漸進性的，並且伴有肺部對有毒顆粒或氣體的異常的炎症反應。

對於有咳嗽、咳痰或氣促的症狀和/或有危險因素的接觸史者，應考慮 COPD 的診斷，可通過肺功能的檢查來明確診斷。慢性阻塞性肺疾病防治全球倡議（ GOLD ）已將肺功能檢測列為 COPD 診斷的金標準。

COPD 的病理生理特點

COPD 的病理特徵是累及氣道、肺實質以及肺血管的慢性炎症。吸入有害顆粒和氣體（特別是吸煙）可引起肺的炎症。炎症細胞如巨噬細胞、T 淋巴細胞（主要是 CD8 + 細胞）和嗜中性粒細胞在肺的不同部位浸潤增加。活化的炎症細胞釋放出各種炎症介質，包括白三烯 B4（LTB₄）、白介素 8（IL8）、腫瘤壞死因數 α（TNF-α）以及其它可引起肺組織損傷和 / 或維持中性粒細胞性炎症的細胞因數。除了炎症以外，肺蛋白酶和抗蛋白酶系統的失衡以及氧化應激也被認為是 COPD 發病過程的另外兩個重要的作用途徑。

吸入有害顆粒和氣體可引起肺的炎症。吸煙可導致炎症和直接損害肺組織。COPD 其它的危險因素也可能引發類似的肺部炎症過程。

COPD 的病理生理學改變包括氣道粘液過度分泌、纖毛功能異常、氣流受限、肺部過度充氣、和氣體交換異常、，後期可發展為肺動脈高壓和肺心病。通常在疾病發展中這些病理生理的改變按照上述順序出現。

粘液的過度分泌和纖毛功能異常導致慢性咳嗽和咳痰。這些症狀存在多年後，可逐漸出現其它症狀或生理學的異常。

（最好以肺功能儀測定）是 COPD 的特徵性病理生理學改變的標誌，也是診斷該病的關鍵。氣流受限的原因主要有：氣道平滑肌的痙攣收縮和增厚及肥大，導致支氣管收縮過度；氣道炎症致使管腔分泌物的增多，粘液堵塞管腔；肺泡結構的破壞使之對周圍小氣道的牽拉作用減弱，降低了維持小氣道開放的能力，而這一點也正是導致 COPD 患者氣流受限的不可逆性的重要原因。

此外，由於肺過度充氣使對膈肌下移、降低呼吸做功效能要求增加，低氧血症和酸中毒使中樞驅動降低、膈肌鬆弛率降低，營養不良影響呼吸肌的結構和功能，從而導致呼吸肌肉力量下降；另外，由於肺泡結構破壞，對氣道牽拉作用減弱，降低了維持小氣道開放的能力，而這一點也正是導致 COPD 患者氣流受限的不可逆性的重要原因。

在晚期的 COPD 中，外周氣道的阻塞、由於肺泡實質結構的破壞和肺血管的異常導致通氣/血流比失常和氣體彌散面積的減少，使肺的氣體交換能力降低下降，導致低氧血症以及接踵而來的高碳酸血症呼吸功能發生紊亂。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-427371.html>

9-12 氫氣治療慢性氧中毒的機制 精選

已有 2796 次閱讀 2010-10-25 15:29 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 論文交流 | 關鍵字: 氫氣

慢性氧中毒即使一種研究氧氣慢性毒性的模型，也是一種比較理想的研究慢性肺損傷的模型。慢性氧中毒模型是一種非常好的動物模型，因為可以根據需要調整氧氣的濃度、暴露時間和暴露壓力，能製備出不同程度的肺損傷模型。

慢性氧中毒是患者呼吸高分壓氧（60%）時發生的一種疾病。當患者因肺功能障礙需要通過呼吸高濃度氧來維持血氧飽和度時，就會出現非常令人尷尬的局面：如果不提高呼吸氣體的氧濃度，患者會發生缺氧，如果提高呼吸氣體的氧濃度，氧氣本身會增加肺損傷。一旦患者到了這個處境，也意味著到了絕境。這種情況在醫院的 ICU 是經常遇到的。

慢性氧中毒的主要原因是呼吸高分壓氧增加了肺組織內的活性氧，後者導致肺組織發生氧化損傷，最有效的方法是降低氧分壓。當患者需要呼吸氧氣的時候，必須採取間隔呼吸氧氣的方法，這樣才可以有效降低氧氣的毒性（高壓氧治療採用間歇呼吸氧氣也有這個考慮）。慢性氧中毒早期改變類似於支氣管肺炎的改變，如果不能及時降低氧分壓，患者將會出現炎症加重，並最終導致肺纖維化，這個過程非常類似於病毒性肺炎（非典型肺炎），在非典期間，我曾經建議採用這個模型來研究藥物，特別是非抗病毒性藥物。

氫氣抗氧化的發現後，結合我們過去有許多研究慢性氧中毒的經驗，我們早就開始了用氫氣治療這個疾病的研究（同時開展對急性氧中毒的研究，發現沒有治療效果）。數月前，我們已經用 2 個大氣壓短時間（6 小時）暴露的慢性氧中毒模型證明了氫氣對慢性氧中毒的效果，文章發表在 Undersea and Hyperbaic medicine 上。由於考慮到慢性氧中毒更多發生在常壓呼吸氧氣的情況，我們現在又採用常壓吸氧 48 小時的模型重複了該研究，並通過炎症因數測定，抗氧化酶測定和細胞凋亡檢測進行相對深入的研究。這個研究論文被 J Surgical Res 接受(全文 pdf offprint)。

在投稿過程中，有一個小插曲，我們與美國匹茲堡大學 Nakao 教授就這個課

題多次交換過意見，他們也進行了相關研究，我們開始希望他做共同作者，他沒有接受我們的建議。而且由於我們的文章寫的比較早，他們提出讓我們推遲投稿3個月，等他們的文章出來大家一起投稿。我雖然覺得他有一些過分，因為這個研究是我們獨立完成的。但考慮到大家將來的合作，也不太懂這方面的情況到底如何處理，我們最後還是把這個文章就延遲了幾個月才投稿。

該文章第一作者我們博士研究生，這是他以第一作者發表的第4篇SCI論文，今天上午正好去美國匹茲堡大學器官移植中心 Nakao 教授從事合作研究。寫下此文以做留念，並祝願他在美國的工作生活順利，在 Nakao 教授的指導下，做出更加精彩的研究。

Hydrogen-Rich Saline Provides Protection Against Hyperoxic Lung Injury

Qiang Sun.*, Jianmei Cai†, Shulin Liu*, Yun Liu*, Weigang Xu*, Hengyi Tao*, , , and Xuejun Sun Ph.D., M.D.*,

† Department of Neurology, Changhai Hospital, 174 Changhai Road, Shanghai, PR China

* Department of Diving Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai, PR China

Received 21 August 2010.

Available online 15 October 2010.

Background

Hydrogen has been proven to be a novel antioxidant through its selectively reducing of the hydroxyl radical. In this study, we investigated the effects of hydrogen-rich saline on the prevention of acute lung injury induced by hyperoxia (HALI) in rats.

Materials and Methods

Physiologic saline, hydrogen-rich saline, or nitrogen-rich saline was administered through intraperitoneal (i.p.) injection during exposure to hyperoxia (10 mL/Kg), respectively.

Results

Severity of HALI was assessed by the volume of pleural effusion, wet-to-dry weight ratio (W/D), and histologic analysis. Apoptosis in lung cells was determined with terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL)-positive staining. The content of pro-inflammatory cytokine interleukin IL-1b and TNF-a in the lung tissues were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Hydrogen-rich saline treatment provides protection against HALI by inhibiting lipid, DNA oxidation, and tissue edema. Moreover, hydrogen-rich saline treatment could inhibit apoptosis and inflammation while no significant reduction was observed in

nitrogen- rich saline treated animals.

Conclusion

The results of this study demonstrate that hydrogen-rich saline ameliorated hyperoxia-induced acute lung injury by reducing oxidative stress and inflammatory cascades in lung tissue.

Key Words: hydrogen ; acute lung injury ; oxidative stress; inflammation; apoptosis

Introduction

Hyperoxic acute lung injury (HALI), caused by prolonged supplement of very high concentrations of oxygen (fractional concentrations of oxygen > 50%), is a clinical syndrome characterized by endothelial and epithelial injury and enhanced alveolar capillary protein leak [1], [2], [3], [4], [5] and [6]. It is generally accepted that increased generation of reactive oxygen species (ROS) plays an important role in lung injury during exposure to hyperoxia [7], [8] and [9]. To evaluate antioxidant defenses, a principal focus of prior studies has been on antioxidant enzymes such as superoxide dismutase (SOD) [10] and [11], GSH peroxidase (GPx) [12] and [13], and peroxiredoxin 6 [14] and [15] utilizing both overexpression and suppression of activity. In addition, subsequent reports indicated that IL-1, tumor necrosis factor (TNF)- α and IL-6 induce tolerance [1] and [16]. As yet, there are no specific treatments for HALI available and new effective treatment are needed for clinical settings.

Hydrogen is a gaseous molecule without known toxicity, which could react with hydroxyl radical, has been considered as a novel antioxidant [17]. Both in vivo and in vitro studies support the protective effect of hydrogen on ischemia-reperfusion injuries caused by oxidative stress in brain [18], liver [19], heart [20], [21] and [22], and intestine [23], as well as anti-inflammatory effect on acute pancreatitis [24], colon inflammation [25], liver inflammation [26].

Our previous study has demonstrated that hydrogen-rich saline could reduce lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats [27]. This raises the possibility that the hydrogen-rich saline might lead to protection against HALI. Therefore, the present study investigated the possible therapeutic effects of hydrogen-rich saline on lung injury induced by hyperoxia in rats.

本研究可以結合最近一個會議的報導。估計這個論文 1 年內也會正式發表。

Inhaling Hydrogen May Help Reduce Lung Damage in Critically Ill Patients, Animal Study Suggests

高濃度吸氧可以導致肺損傷，這對晚期的肺功能障礙患者是一個非常致命的問題，不吸氧無法維持正常的血氧濃度，會發生肺功能障礙，呼吸氧氣可以糾正血氧濃度，但如果長時間，例如呼吸 100% 氧氣超過 24 小時，氧氣本身可以造成肺的損傷。繼續吸氧，肺功能更差，這樣必然導致惡性循環，最終導致無法挽回的局面。

最近有人報導可以呼吸氫氣解決這個令人棘手的問題。特別是提出氫氣可以促進 HO-1 的表達，如何理解和解釋這個現象是值得我們深入思考的問題。

ScienceDaily (May 16, 2011)— Inhaling small amounts of hydrogen in addition to concentrated oxygen may help stem the damage to lung tissue that can occur when critically ill patients are given oxygen for long periods of time, according to a rat model study conducted by researchers in Pittsburgh. The study also found hydrogen initiates activation of heme-oxygenase (HO-1), an enzyme that protects lung cells. The results will be presented at the ATS 2011 International Conference in Denver.

"We found that inhalation of hydrogen can reduce hyperoxic lung injury that occurs as the result of exposure to concentrated oxygen for prolonged periods, an important problem in critically ill, ventilated patients," said Tomohiro Kawamura, MD, research fellow at the University of Pittsburgh's Thomas E. Starzl Transplantation Institute.

"Administering hydrogen treatment by providing gas for the patient to inhale is a new approach and may be feasible in clinical practice." Highly concentrated oxygen is routinely administered to critically ill patients who cannot breathe efficiently, such as patients with severe heart or lung disease. Given over a prolonged period, oxygen toxicity can occur, causing severe lung injury which can lead to respiratory failure. In this study, the researchers hypothesized that the addition of hydrogen, which has potent antioxidant and anti-inflammatory effects, might help mitigate the damage caused by prolonged exposure to concentrated oxygen. To find out, the researchers assigned male rats assigned to four experimental groups: rats exposed to high concentrations of oxygen and either 2 percent nitrogen or 2 percent hydrogen, and rats given normal levels of oxygen and either 2 percent nitrogen or 2 percent hydrogen. Exposure periods for all groups were 60 hours. Lung function was evaluated by blood gas analysis of the arterial blood, and body weight, lung fluid volume, inflammatory cell count in lung fluids and HO-1 levels were measured. Comparing oxygen exposure groups to controls, the researchers found exposure to 2 percent nitrogen with 98 percent oxygen for 60 hours markedly impaired lung function and caused inflammation and a build-up of fluid in the lung. In contrast, rats exposed to 2 percent hydrogen with 98 percent oxygen had less swelling and improved lung function, as well as significant reductions in inflammation compared to controls. In addition, levels of HO-1 were elevated in rats exposed to hydrogen. "Hydrogen-induced hemeoxygenase-1 is a protein that protects the cells and has antioxidant and anti-inflammatory activities," Dr. Kawamura noted. "HO-1 induction protects against harmful stimuli, including hyperoxia. "HO-1 induction in the lung may be one of the mechanisms underlying the protective effects of hydrogen," he added. "Our study is the first to show induction of HO-1 by hydrogen, and our results suggest that hydrogen functions by inducing protective proteins such as HO-1."

Dr. Kawamura said he and his colleagues have conducted extensive research on the beneficial effects of hydrogen in lung injuries. "In one recent mouse study, we showed that inhaled hydrogen could prevent acute lung injury induced by mechanical ventilation, and we also showed that inhaled hydrogen gas therapy for lung transplant donors and recipients reduced some transplant-associated injuries in a rat model study," he said. The results of this study indicate hydrogen inhalation therapy may have applications in other lung injuries, he added. "Hydrogen has a therapeutic potential not

only in treating acute lung injury, but also in treating chronic lung diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is the fourth leading cause of death in the U.S.," he said. "Hydrogen may help prevent progression of COPD, which could have a huge impact on treatment. "Administering hydrogen treatment by providing gas for the patients to inhale is straightforward and may be feasible in clinical practice in the future," Dr. Kawamura added. Future research should focus on establishing efficacy and safety profiles of hydrogen inhalation therapy in animal models, prior to its possible use in a clinical setting, he said.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-376938.html>

9-13 氫水可治療肺動脈高壓

已有 683 次閱讀 2013-9-21 06:44 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵字:肺動脈

來自長征醫院胸外科王志農教授和新華醫院何斌博士共同完成的一項研究表明，口服氫水可以對抗動物藥物誘導肺動脈高壓，文章最近發表在開放獲取雜誌 [Mol Biol Rep.](#) 2013Sep;40(9):5513-21. doi: 10.1007/s11033-013-2653-9. Epub 2013 Aug 18。

本研究旨在探索氫氣對肺動脈高壓的保護作用，動物模型選擇野百合城（MCT）誘導的肺動脈高壓（PH）。48 只 SD 大鼠隨機分為四組：假手術組，MCT 組，口服氫水組和注射氫水組。結果表明，MCT 組平均肺動脈壓，右心室量和右心室肥厚指數在顯著高於假手術組，肺部炎症反應、心房利鈉因數、3-nitrotyrosine 含量和細胞間黏附分子 1 等也顯著增加。口服氫水組和注射氫水組，上述指標顯著下降，兩組之間無明顯差異，表明口服氫水組和注射氫水組對預防肺動脈高壓和右心室心肌肥厚有類似的效果。氫的保護作用與抗氧化能力和減少肺部炎症反應有關。考慮到口服氫水的方便經濟，所以具有更廣闊的應用前景。如果氫氣對人類肺動脈高壓具有同樣效果，氫水將給這種惡性疾病患者帶來希望。

肺動脈高壓是一種極度惡性的疾病，七成多患者是年輕人，幾乎每個人都知道癌症愈 肺動脈高壓後差，但沒人知道肺動脈高壓是一種極度惡性疾病，愈後往往是災難性的，可以說，這種病就是心血管疾病中的癌症。肺動脈高壓是指靜息時肺動脈平均壓 $> 3.33\text{kPa}$ (25mmHg) 或運動時 $> 4\text{kPa}$ (30mmHg) 者。由於肺血管阻力為肺動脈平均壓和肺靜脈平均壓之差與肺血流量之比，即肺動脈平均壓為肺靜脈平均壓加上肺血管阻力與肺血流量乘積之和，因此凡引起肺靜脈壓、肺血流量和肺血管阻力增高的因素均可引起肺動脈高壓。肺動脈高壓分為原發性和繼發性兩類。

這種疾病平均發病年齡是 36 歲，75% 患者集中于 20~40 歲年齡段，還有 15 % 患者年齡在 20 歲以下，幾歲的孩子也會發病。這是一種極易被誤診的疾病。即使在很多大醫院，醫師們仍然根深蒂固地認為：這是不治之症。其實，這是相當陳舊的觀念。

上世紀 90 年代前，這種疾病缺少有效治療手段。此後一些新藥物陸續被研發出來，患者 5 年或 10 年平均生存率可提高數倍。除藥物之外，近幾年基因治療、活體肺移植、房間隔造瘻等新療法也不斷出現，就是說對於肺動脈高壓，現在已經有了多種治療手段和希望。但是目前肺動脈高壓沒有特效治癒方法是患者不得不面對的現實。治療目標只能是延遲或者阻止病程進展，最大的希望是誘導疾病逆轉。這是一種治療費用極為昂貴的疾病，患者往往急需社會力量幫助。幾乎所有肺動脈高壓患者都會產生疑惑：傾家蕩產換 5 年生命，值嗎？甚至一些臨床醫生也認為該病治療價值不大。在西方，患者每月的藥物費用約為 3000 美元，有些國家可由社會福利部門建立的罕見病基金承擔。在中國，估計每位元元患者每月需要 2 萬元藥物費用。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-726552.html>

9-14 氫氣對肺組織基因表達的影響

已有 994 次閱讀 2012-8-8 18:03 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 基因 氫氣 office style 影響

氫氣治療疾病的機制研究已經成為目前氫氣生物學研究的重點，前幾天剛剛有瑞典學者關於神經系統治療方面的機制研究，重點從免疫細胞因數角度的基因表達進行分析，認為氫氣可以通過提高抗炎症因數 IL-10 或 Nrf2 等抗氧化調節基因的表達發揮抗氧化和抗炎症作用。

最近發表在 BBRC 上的一篇關於氫氣基因表達調節的研究來自美國匹茲堡大學。該研究組在 Nakao 帶領下，是美國氫氣生物學研究最活躍的小組，他們主要研究氫氣對各類器官移植後損傷的預防和治療作用。早在 2008 年他們曾報導氫氣呼吸對小腸移植後損傷的預防作用，並在該研究中首先證明瞭氫氣的抗炎症作用。2009 年他們又報導了氫氣對心臟移植後損傷的治療作用。2010 年他們報導了飲用氫氣水對腎臟移植後腎病的治療作用，2011 年他們報導了飲用氫氣水對血管移植後內皮細胞增生的研究，也報導了呼吸氫氣對肺器官移植後損傷具有保護作用。

由於氫氣作用分子機制研究的相對滯後，限制了氫氣生物學效應的研究深

度，甚至間接對氫氣的臨床應用都會帶來不利影響，因此加強氫氣生物學效應細胞和分子機制的研究已經成為該領域的重要內容。研究氫氣的分子機制，最重要的一個手段是觀察氫氣對正常機體的影響，本研究的最大特點就是讓正常動物呼吸 3 小時 2% 氫氣，然後處死動物對肺組織進行 4 小時的冷缺血處理（損傷前治療）觀察肺臟組織的基因表達譜改變，對 36,512 個目標基因表達情況的分析結果發現，和呼吸同樣濃度的氮氣比較，呼吸氫氣可以使肺組織中有 229 個目標基因發生了顯著改變，其中表達上調的基因數量為 182 個，表達下調的基因數量為 47 個。在這些發生改變的基因中，特別有意思的是有 4 類可能和氫氣的生物學效應關係密切的改變。分別是肺表面活性物質相關分子、ATP 合成酶類和應激反應分子。肺表面活性物質是維持肺泡功能非常關鍵的物質。ATP 是細胞能量交換的貨幣單元，是維持細胞存活和功能的關鍵物質，氫氣可以增加 ATP 合成的酶可能是氫氣保護細胞免受損傷的重要原因。應激反應分子的代表是 MAPK 系統，氫氣可以使 MAPK 中的 JNK/ERK/P38 共同下調，而且使 HSP70 表達上調。在所有受到影響的基因中，變化最明顯的是 CC16, 其次是 SP-A, SCGB3A2 和 HSD11 β 1。這些基因在肺功能和肺組織炎症反應等方面具有重要作用，可能是氫氣生物學效應的基礎。

該研究除上述基因表達的研究，對部分基因的變化進行蛋白表達的分析，也對肺臟移植後的組織病理學改變進行了分析。這一研究對解釋氫氣的生物學效應提供了新的基因表達證據，給將來的研究帶來了新的分子目標，將給氫氣生物學效應機制的研究奠定重要基礎。過去曾經有學者觀察長期給氫氣對肝臟基因表達改變的研究，但該研究屬於長期觀察，慢性給氫氣，很難以分析氫氣的直接基因效應。

當然仍存在遺憾的是，這一研究仍沒有回答氫氣的作用分子細節，就是氫氣是通過什麼途徑影響這些基因的表達，而有由於觀察的變化是缺血後 4 小時，這種變化包含著缺血對基因表達的影響，氫氣也許是通過保護缺血損傷“間接影響”到這些基因表達的改變。但無論如何，這一研究給出了新的證據和解釋，仍不失為一篇重要文獻。

Profiling molecular changes induced by hydrogen treatment of lung allografts
pri.pdf(950.65 KB, 下載次數: 0)

Profiling molecular changes induced by hydrogen treatment of lung allografts prior to procurement

Abstract

We previously demonstrated that donor treatment with inhaled hydrogen protects lung grafts from cold ischemia/reperfusion (I/R) injury during lung transplantation. To elucidate the mechanisms underlying hydrogen's protective effects, we conducted a gene array analysis to identify changes in gene expression associated with hydrogen treatment.

Methods

Donor rats were exposed to mechanical ventilation with 98% oxygen and 2% nitrogen or 2% hydrogen for 3 hours before harvest; lung grafts were stored for 4 hours in cold Perfadex. Affymetrix gene array analysis of mRNA transcripts was performed on the lung tissue prior to implantation.

Results

Pretreatment of donor lungs with hydrogen altered the expression of 229 genes represented on the array (182 upregulated; 47 downregulated). Hydrogen treatment induced several lung surfactant-related genes, ATP synthase genes and stress-response genes. The intracellular surfactant pool, tissue adenosine triphosphate (ATP) levels and heat shock protein 70 (HSP70) expression increased in the hydrogen-treated grafts. Hydrogen treatment also induced the transcription factors C/EBP α and C/EBP β , which are known regulators of surfactant-related genes.

Conclusion

Donor ventilation with hydrogen significantly increases expression of surfactant-related molecules, ATP synthases and stress-response molecules in lung grafts. The induction of these molecules may underlie hydrogen's protective effects against I/R injury during transplantation.

Highlights► Gene array analysis was performed to begin elucidating the mechanisms underlying the protective effects of donor hydrogen treatment during lung transplantation. ► Hydrogen activated C/EBP α and C/EBP β and induced lung surfactant-related genes. ► Hydrogen induced ATP synthase genes and increased ATP level in lung graft tissue. ► Hydrogen induced stress-response molecules and inactivated MAPKs.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-600297.html>

9-15 氫氣可治療支氣管哮喘

已有 591 次閱讀 2013-5-7 06:45 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:論文交流|關鍵字:支氣管 氫氣

支氣管哮喘是一種常見病、多發病，大家熟知而又非常喜愛的著名歌星鄧麗君就被哮喘奪去了生命。目前，全球哮喘患者約 3 億人，中國哮喘患者約 3000 萬。哮喘是影響人們身心健康的重要疾病。治療不及時、不規範，哮喘可能致命，而規範化治療，當今的治療手段可使接近 80%的哮喘患者疾病得到非常好的控制，

工作生活幾乎不受疾病的影響。哮喘發病的危險因素包括宿主因素（遺傳因素）和環境因素兩個方面。但該疾病的具體發病機制仍不明確，變態反應、氣道慢性炎症、氣道高反應性、氣道神經調節失常、遺傳機制、呼吸道病毒感染、神經信號轉導機制和氣道重構及其相互作用等都是非常重要的因素。根據臨床表現哮喘可分為急性發作期、慢性持續期和臨床緩解期。哮喘患者的常見症狀是發作性的喘息、氣急、胸悶或咳嗽等症狀，少數患者還可能以胸痛為主要表現，這些症狀經常在患者接觸煙霧、香水、油漆、灰塵、寵物、花粉等刺激性氣體或變應原之後發作，夜間和（或）清晨症狀也容易發生或加劇。哮喘患者若出現嚴重急性發作，救治不及時時可能致命。哮喘是一種對患者及其家庭和社會都有明顯影響的慢性疾病。氣道炎症幾乎是所有類型哮喘的共同特徵，也是臨床症狀和氣道高反應性的基礎。氣道炎症存在於哮喘的所有時段。雖然哮喘目前尚不能根治，但以抑制炎症為主的規範治療能夠控制哮喘臨床症狀。

治療哮喘的藥物可以分為控制藥物和緩解藥物。所謂控制藥物，是指需要長期每天使用的藥物。就是儘量不要讓疾病加重發展，或者慢性給藥。所謂緩解，就是儘量能在急性發作的時候控制針對支氣管痙攣，通過擴展支氣管緩解呼吸困難。控制藥物：這些藥物主要通過抗炎作用使哮喘維持臨床控制，其中包括吸入糖皮質激素（簡稱激素）全身用激素、白三烯調節劑、長效 β_2 -受體激動劑、緩釋茶鹼、抗 IgE 抗體及其他藥物等；緩解藥物：這些藥物通過迅速解除支氣管痙攣從而緩解哮喘症狀，包括速效吸入 β_2 -受體激動劑、全身用激素、吸入性抗膽鹼能藥物、短效茶鹼及短效口服 β_2 -受體激動劑等。

<http://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1033-1043.pdf>

氫氣具有很好的抗氧化抗炎症作用，但過去沒有人研究過用氫氣作為治療支氣管哮喘的效果，最近來自四川大學華西醫院呼吸科的學者最近在《歐洲醫學藥理學綜述》發表文章，證明氫氣可以治療支氣管哮喘。本研究採用小鼠卵清蛋白誘導的哮喘模型，具體就是用 6 月大的 BALB/c 小鼠先腹腔注射 3 次（1、8 和 15 天），然後將動物分成三組，對照組、低劑量組 5ml/kgd 和高劑量組 10ml/d。治療採用腹腔注射，動物每天一小時呼吸連續 2 月。從實驗設計上看，這個研究是在模型產生過程中使用氫氣治療，不是真正意義上的治療，也就是說是在沒有發病前就開始治療，可以理解成預防。不過，預防有效也有一定意義，但更值得期待的是確定疾病形成後再治療是否有效。他們通過分析支氣管灌流液，肺組織形態學（常規病理和組織化學）和組織蛋白和基因表達的改變，證明氫氣治療後，哮喘動物支氣管增生、肺組織炎症表現明顯緩解，說明氫氣治療有明顯的對抗哮喘的作用。哮喘是中國學者首先證明的氫氣治療疾病的類型，但是動物實驗畢竟是動物研究，不能作為人類疾病有效的證據，希望將來可以獲得的臨床研究證據。

當然除該研究屬於預防性研究，也是典型的描述性研究，基本是採用經典的研究手段，圍繞炎症開展的研究，而且缺乏肺順應性等功能學指標。顯然，支氣管疾病比較理想的一種方法是呼吸給藥，動物完全可以在模型製備過程中採用呼

吸氫氣的方式，效果可能更好一些。另外，支氣管哮喘的患者，也完全可以嘗試把呼吸氫氣作為一種偏方（畢竟目前沒有被研究證實）使用。

也許將來有一天，支氣管哮喘患者身上攜帶一種小型的氫氣儲存器（已經有這樣的產品），通過一個小鼻管呼吸氫氣，並解決了患者的痛苦。不過這種東西也許成為一種大眾消費品，因為發現對霧霾的危害也有效果（本段純屬演義）。

European Review for Medical and Pharmacological Sciences

Hydrogen-rich saline reduces airway remodeling via inactivation of NF- κ B in a murine model of asthma

M. XIAO, T. ZHU, T. WANG, F.-Q. WEN

Division of Pulmonary Diseases, State Key Laboratory of Biotherapy of China, and
Department of Respiratory Medicine, West China Hospital of Sichuan University,
Chengdu, Sichuan, China

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-687356.html>

第 10 章 氫對於心臟血管疾病之治療

10-1 氫氣治療心肌缺血再灌注損傷

已有 2720 次閱讀 2009-2-10 12:36 | 個人分類:呼吸氫氣 | 系統分類:科研筆記 | 關鍵字: 氫氣, 論文, 氫分子醫學

我們看到日本的文章後,也進行了幾個設想:證明是否有效,採用其他模型,其中心肌模型也是我們想到的.但是後來發現日本學者也有同樣的思考,文章隨後發表.BBRC. 這個文章的發表讓我們覺得非常遺憾.因為我們動作不夠快.

Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial
Inhalation of hydrogen (H₂) gas has been demonstrated to limit the infarct volume of
brain and liver by 26
reducing ischemia–reperfusion injury in rodents. When translated into clinical practice,
this therapy 27
must be most frequently applied in the treatment of patients with acute myocardial
infarction, since 28
angioplastic recanalization of infarct-related occluded coronary artery is routinely
performed. Therefore, 29
we investigate whether H₂ gas confers cardioprotection against ischemia–reperfusion
injury in rats. In 30
isolated perfused hearts, H₂ gas enhances the recovery of left ventricular function
following anoxia- 31
reoxygenation. Inhaled H₂ gas is rapidly transported and can reach ‘at risk’ ischemic
myocardium before 32
coronary blood flow of the occluded infarct-related artery is reestablished. Inhalation of
H₂ gas at incom- 33
bustible levels during ischemia and reperfusion reduces infarct size without altering
hemodynamic 34
parameters, thereby preventing deleterious left ventricular remodeling. Thus, inhalation
of H₂ gas is 35
promising strategy to alleviate ischemia–reperfusion injury coincident with
recanalization of coronary 36
artery

在齧齒動物實驗中,吸入氫氣已經被證實可以通過減輕缺血再灌注損傷而限制腦和肝的梗塞體積。當轉化為臨床實踐時,由於血管成形術再通血管已經是常用治療手段,這種吸入氫氣限制梗塞面積的療法將被應用於急性心肌梗死患者的治療。因此,我們通過鼠來研究是否吸入氫氣減輕缺血再灌注損傷來起到心臟保護作用。在離體灌注的心臟,氫氣可以改善缺氧復氧後左室收縮功能的恢復,在梗死相關動脈的冠脈血流重建前,吸入的氫氣可以迅速輸送並到達處於危險的缺血

心肌，缺血及再灌注期間吸入在不燃水準的氮氣可以縮小梗死面積，不改變血流動力學參數，來預防心室的有害重構。因此，在冠脈血運重建時，氮氣吸入將成為一種減輕缺血再灌注損傷的非常有希望的措施。

[全文](#)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-214059.html>

10-2 氮氣和一氧化氮聯合治療心肌缺血

已有 631 次閱讀 2013-6-23 08:27 |個人分類:呼吸氮氣|系統分類:科研筆記|關鍵字:一氧化氮 心肌缺血 聯合

 Breathing Nitric Oxide plus Hydrogen Gas Reduces Ischemia-Reperfusion Injury and.pdf

氮氣生物學研究論文最近相對減少，原因一方面可能是相對比較容易的研究已經太少，例如簡單製備一個氧化、炎症相關疾病模型，使用氮氣進行治療，確定是否有效，從氧化損傷、細胞凋亡和炎症等角度進行觀察和分析。另一方面，很重要的是作用分子機制沒有找到突破點。雖然許多學者嘗試從基因表達組、蛋白組、代謝組等角度希望可以找到氮氣作用的重要通路，但是似乎都沒有確定性結論。最近來自日本的北裡大學醫學工程技術系的小田利広新保(Toshihiro Shinbo)等採用一種新的研究方式，或許可以給一些學者提供一種新的研究設計。他們採用聯合呼吸氮氣和一氧化氮的方法嘗試對心肌梗死治療效果的研究，研究結果發現，聯合使用在提高心臟保護效果的基礎上，可以減少一氧化氮治療引起的心臟硝基化損傷。

眾所周知，一氧化氮的心臟效應存在雙面性，一方面可以對抗炎症損傷，另一方面存在細胞毒性。一氧化氮的抗炎症損傷作用主要是通過鳥苷酸環化酶和多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 途徑產生，而細胞毒性主要通過活性氮、亞硝酸鹽／過氧化氫／血紅素過氧化和過渡金屬等途徑產生。具體點說，一氧化氮的細胞毒性產生的機制包括，活性氮導致蛋白硝基化、以及其他途徑引起的細胞色素 C 釋放、蛋白激酶 Cε 和纖維蛋白原啟動，線粒體錳 SOD、前列環素合成酶活性下降。如果這種細胞毒性效應過強，可以導致細胞壞死、凋亡，甚至心臟功能紊亂。

一氧化氮呼吸療法首先在肺疾病中使用，也發現存在肺外效應。例如可以抑制血小板和中性粒細胞活性，擴展缺血組織血管等。Geury 等發現，10ppm 一氧化氮呼吸預適應可以有效保護心肌缺血損傷。Hataishi 等發現，吸入一氧化氮可以有效治療心肌缺血再灌注損傷。他們提出，吸入 40 或 80 ppm 具有治療效果，但 20 ppm 就失去治療效果。也有人發現吸入 80 ppm 可以治療豬心肌缺血再灌注損傷，減少心臟梗死體積，提高心臟功能。這些研究已經推動一些相關臨床研究。

例如有人已經將吸入一氧化氮作為冠狀動脈介入治療引起的心肌損傷的二期臨床研究 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398384>。

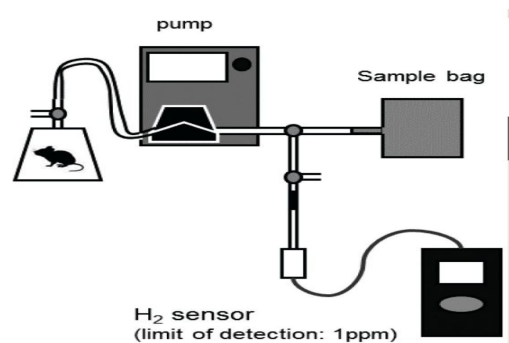
2007 年，Ohsawa 等發現呼吸氫氣可以產生抗氧化效應。他們發現，氫氣可以選擇性中和羥基自由基和過氧亞硝酸陰離子，從而具有對抗細胞氧化損傷的作用。此外，他們採用大鼠腦缺血再灌注損傷模型，腦缺血再灌注是典型的組織氧化損傷，呼吸氫氣可以有效治療該類腦損傷。該研究提示，呼吸氫氣可以作為組織缺血再灌注損傷引起的組織氧化損傷的治療手段。隨後，Hayashida 探討了呼吸氫氣對心肌缺血再灌注損傷的治療作用，結果發現呼吸氫氣可以引起心臟缺血組織氫氣濃度迅速增加，對缺血心臟功能和組織損傷具有顯著的保護作用。後來有學者證明，呼吸 1.3% 對狗心肌缺血再灌注損傷具有保護作用。這些研究提示，呼吸氫氣對心臟缺血再灌注損傷具有潛在治療價值，因此有學者已經開展了呼吸氫氣的安全性以及對冠狀血管介入治療相關心肌損傷保護的臨床研究
UMIN000006825 on December 4, 2011。

考慮到一氧化氮治療存在可能被其細胞毒作用掩蓋的可能性，而氫氣對一氧化氮引起的過氧亞硝酸陰離子具有中和作用，因此如果聯合應用兩種氣體，將可以獲得優勢互補或者珠聯璧合的意義。

所以他們開展了這一研究，目的就是觀察聯合兩種氣體的呼吸是否可以獲得更有效的治療效果，是否可以改善部分不利作用，達到協同治療的目的。

值得注意的是，研究確實達到這一目的，一是發現聯合兩種氣體確實比單純一種氣體的效果理想（呼吸一種氣體的最理想效果不清楚的情況下，這一結論不夠嚴謹），呼吸一氧化氮治療後，組織硝基酪氨酸含量增加（反映亞硝酸陰離子作用），聯合應用可以減少這一不良效果。呼吸一氧化氮具有預適應保護心臟缺血再灌注損傷的作用，而呼吸氫氣沒有這一效應的結果也很有價值，因為預適應的最重要價值是相反性和間接性，相反性是只這種效應是來自不利效應，間接性是這種效應不是適應因素的直接效應，必須經過機體自身產生。

研究採用呼吸氫氣濃度監測技術也值得推廣。雖然過去也有學者採用這種方法，但描述的不夠清晰。



Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013 Jun 14. [Epub ahead of print]

Breathing Nitric Oxide plus Hydrogen Gas Reduces Ischemia-Reperfusion Injury and Nitrotyrosine Production in Murine Heart.

Shinbo T, Kokubo K, Sato Y, Hagiri S, Hataishi R, Hirose M, Kobayashi H.

Source

1Kitasato University School of Allied Health Sciences.

Abstract

Inhaled nitric oxide (NO) has been reported to decrease the infarct size in cardiac ischemia reperfusion (I-R) injury. However, reactive nitrogen species (RNS) produced by NO causes myocardial dysfunction and injury. Since H₂ is reported to eliminate peroxynitrite, it was expected to reduce the adverse effects of NO. In mice, left anterior descending coronary artery ligation for 60 min followed by reperfusion was performed with inhaled NO (80 ppm), H₂ (2%), or NO + H₂, starting 5 min before reperfusion for 35 min. After 24 hrs, left ventricular function, the infarct size and area at risk (AAR) were assessed. Oxidative stress associated with reactive oxygen species (ROS) was evaluated by staining for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and 4-hydroxy-2-nonenal, that associated with RNS by staining for nitrotyrosine, and neutrophil infiltration by staining for granulocyte receptor-1. The infarct size/AAR decreased with breathing NO or H₂ alone. NO inhalation plus H₂ reduced the infarct size/AAR, with significant interaction between the two, reducing ROS and neutrophil infiltration, and improved the cardiac function to normal levels. While nitrotyrosine staining was prominent after NO inhalation alone, it was eliminated after breathing a mixture of H₂ with NO. Preconditioning with NO significantly reduced the infarct size/AAR, but not preconditioning with H₂. In conclusion, breathing NO + H₂ during I-R reduced the infarct size and maintained cardiac function, and reduced the generation of myocardial nitrotyrosine associated with NO inhalation. Administration of NO + H₂ gases for inhalation may be useful for planned coronary interventions or for the treatment of I-R injury.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-701889.html>

10-3 氫氣對豬心肌缺血再灌注損傷的治療作用

已有 1006 次閱讀 2012-1-28 05:27 | 個人分類:[呼吸氫氣](#) | 系統分類:[科研筆記](#) | 關鍵字:
治療 豬 office style

呼吸氫氣對豬心臟缺血再灌注的治療作用

似乎這是第一篇使用豬為動物疾病模型證明氫氣效應的文章。

作者製備兩種嚴重程度不同的模型，第一種是阻斷冠狀動脈前降支缺血 12 分鐘，再灌注 90 分鐘，第二種延長缺血時間到 40 分鐘，再灌注 120 分鐘。第一種模型研究了呼吸 2% 氫氣 102 分鐘（缺血加再灌注期間）對 segment shortening 改變的影響，結果發現呼吸 2% 的氫氣可以產生顯著的效果（74/48）。第二種模型發現呼吸 4% 的氫氣 160 分鐘，對心臟梗死面積降低的效果比 2% 氫氣（40%）更理想（從對照組的 46% 降低到治療後的 32%）。研究證明呼吸氫氣對豬心臟缺血再灌注效果顯著。

從摘要看，本研究缺點是沒有進行心臟功能學的研究，既然可以做心電，第二種模型完全可以進行類似的記錄。也應該進行心肌酶學的檢測。這些都是研究心臟缺血最基本的指標，當然也應該有一些氧化損傷相關指標的研究。這些都沒有，說明發表篇論文如此容易，如果只為發表論文，也太糟蹋豬了，也許可以吃肉，廢物利用，不知道日本學者是不是這樣幹的。

Scand Cardiovasc J. 2012 Jan 20. [Epub ahead of print]

Inhalation of hydrogen gas protects against myocardial stunning and infarction in swine.

Sakai K, Cho S, Shibata I, Yoshitomi O, Maekawa T, Sumikawa K.

Abstract

Abstract Objectives: The present study was carried out to determine whether inhalation of hydrogen (H₂) gas protects myocardium against ischemia-reperfusion (I/R) injury in swine. **Design:** In anesthetized open-chest swine, myocardial stunning was produced by 12-min occlusion of left anterior descending coronary artery (LAD) followed by 90-min reperfusion in the first study. Group A inhaled 100% oxygen, and group B inhaled 2% H₂ plus 98% oxygen during ischemia and reperfusion. In the second study, myocardial infarction was produced by 40-min occlusion of LAD followed by 120-min reperfusion. Group C inhaled 100% oxygen during ischemia and reperfusion. Group D inhaled 2% H₂ plus 98% oxygen. Group E inhaled 4% H₂ plus 96% oxygen. **Results:** The change of segment shortening (%SS) from baseline at 90 min after reperfusion in group B was 74 ± 13 (mean ± SD) %, which was significantly higher than that in group A (48 ± 15%). Myocardial infarct size in group E (32 ± 10%), but not in group D (40 ± 9%) was smaller than that in group C (46 ± 6%). **Conclusions:** Inhalation of 2% H₂ gas improves myocardial stunning, and inhalation of 4% but not 2% H₂ gas reduces myocardial infarct size in swine.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-532092.html>

10-4 氫氣可啟動 KATP 通道治療心肌缺血再灌注損傷

已有 1085 次閱讀 2012-4-22 07:32 |個人分類:[呼吸氫氣](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵字:153 心肌缺血 background white color

啟動 KATP 通道是心肌保護的重要機制，有該效應的最著名內源性分子是硫化氫，但過去從沒有人想到氫氣也竟然具有這樣的作用。

關於硫化氫啟動 KATP 通道的機制目前也不完全清楚，儘管基本上確定硫化氫通過氧化還原調節該通道上的半胱氨酸殘基。現在又出現氫氣影響該通道的報導，氫氣是如何影響其活性的分子機制更不清楚。

本人推測有三種可能：一是氫氣直接發揮調節作用，通過氧化還原調節，這個似乎不可能。或者至少需要其他的酶或者金屬離子或兩者的共同參與協助下才可以完成，因為氫氣的化學性質決定難以發揮這樣強的作用；二是間接影響其他調節分子活性，例如促進硫化氫或其他能啟動 KATP 通道的作用，或者通過阻斷其他能抑制 KATP 通道活性的物質；三是阻斷阻斷劑，發揮競爭性阻斷效應，直接阻斷其他抑制 KATP 通道活性的物質發揮阻斷作用，最終的效應是啟動。

該研究的具體內容，呼吸氫氣治療疾病的機制目前不十分清楚，儘管大部分人用抗氧化作為許多疾病治療的解釋，但也有不同看法。而且沒有使用大動物來驗證氫氣對心臟缺血的保護作用。因此，本研究採用狗作為研究物件，探討氫氣對狗心臟缺血再灌注損傷的作用及其機制。在機制研究上主要是通過使用 KATP 通道阻斷劑和線粒體通透性轉運孔開放劑（啟動物？）來探討氫氣治療是否存在上述兩種和心肌損傷關係密切的機制（5-hydroxydecanoate (5-HD), or atractyloside）。

心肌梗死模型是將動物冠狀動脈臨時阻斷 90 分鐘，然後再灌注 6 小時。在缺血後 80 分鐘開始呼吸 1.3% 氫氣，並持續 70 分鐘（到再灌注 1 小時），再灌注 6 小時後處死動物進行治療效果觀察、氧化指標、細胞凋亡和 NAD 含量檢測。研究結果發現，呼吸氫氣可以顯著減少缺血梗死體積(20.6 對 44.0)，而 KATP 通道阻斷劑和線粒體通透性轉運孔開放劑在可以完全逆轉氫氣的治療作用。結果提示，氫氣治療心肌缺血再灌注損傷是通過打開 KATP 通道並阻斷線粒體通透性轉運孔實現的。作者因此推論，氫氣可以作為人類心肌梗死的潛在治療藥物。

文章發表在 [Cardiovascular Drugs and Therapy](#)，特別強調的是，該研究同時發現氫氣在治療心肌缺血的同時並不影響 NAD 含量、細胞凋亡數量和 8-OHdG 陽性細胞數量。這和過去認為氫氣具有抗氧化和抗凋亡的作用向左。

關於 Katp 有一個問題，一種治療糖尿病的藥物是 KATP 的阻斷劑，因為阻斷 Beta 細胞上該通道可以促進胰島素的釋放，機制是當血糖增加時候，細胞內 ATP 增加，可以使該通道關閉，而關閉可以引起細胞膜更容易去極化（？），從而引起

胰島素釋放。藥物正是模擬血糖的這個效應通過阻斷該通道促進胰島素釋放。另一方面，心臟上該通道的開放是心臟保護的重要方式。那麼就存在一個矛盾，使用這類糖尿病藥物是否會引起心臟更容易損傷？

H₂ Mediates Cardioprotection Via Involvements of K_{ATP} Channels and Permeability Transition Pores of Mitochondria in Dogs

Purpose

Inhalation of hydrogen (H₂) gas has been shown to limit infarct size following ischemia-reperfusion injury in rat hearts. However, H₂ gas-induced cardioprotection has not been tested in large animals and the precise cellular mechanism of protection has not been elucidated. We investigated whether opening of mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels (mK_{ATP}) and subsequent inhibition of mitochondrial permeability transition pores (mPTP) mediates the infarct size-limiting effect of H₂ gas in canine hearts.

Methods

The left anterior descending coronary artery of beagle dogs was occluded for 90 min followed by reperfusion for 6 h. Either 1.3% H₂ or control gas was inhaled from 10 min prior to start of reperfusion until 1 h of reperfusion, in the presence or absence of either 5-hydroxydecanoate (5-HD; a selective mK_{ATP} blocker), or atractyloside (Atr; a mPTP opener).

Results

Systemic hemodynamic parameters did not differ among the groups. Nevertheless, H₂ gas inhalation reduced infarct size normalized by risk area ($20.6 \pm 2.8\%$ vs. control gas $44.0 \pm 2.0\%$; $p < 0.001$), and administration of either 5-HD or Atr abolished the infarct size-limiting effect of H₂ gas ($42.0 \pm 2.2\%$ with 5-HD and $45.1 \pm 2.7\%$ with Atr; both $p < 0.001$ vs. H₂ group). Neither Atr nor 5-HD affected infarct size per se. Among all groups, NAD content and the number of apoptotic and 8-OHdG positive cells was not significantly different, indicating that the cardioprotection afforded by H₂ was not due to anti-oxidative actions or effects on the NADH dehydrogenase pathway.

Conclusions

Inhalation of H₂ gas reduces infarct size in canine hearts via opening of mitochondrial K_{ATP} channels followed by inhibition of mPTP. H₂ gas may provide an effective adjunct strategy in patients with acute myocardial infarction receiving reperfusion therapy.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-562218.html>

10-5 氫氣通過抗炎症作用治療心肌缺血再灌注損傷

已有 3235 次閱讀 2010-9-1 17:43 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:論文交流|關鍵字:氫氣

氫氣治療心肌缺血再灌注損傷目前已經有 3 篇論文，第一篇是來自日本醫科大學太田的老年病研究所，是 2008 年發表的第一篇關於氫治療疾病的論文，引用情況僅次於他們 07 年發表在 Nature Med 的第一篇關於氫氣治療腦缺血的論文。是採用呼吸氫氣（2%）證明對大鼠心肌缺血再灌注損傷具有治療作用，該論文最著名的是關於各種氣體信號的討論，他們提出一氧化碳、一氧化氮和硫化氫雖然重要，可以保護細胞損傷，但毒性非常強。而氫氣是“沒有任何毒性的藥物”。第二篇是我們實驗室去年發表的論文，是採用腹腔注射氫氣生理鹽水治療心肌缺血再灌注損傷，主要觀察細胞凋亡，結合心臟功能和氧化損傷相關指標。本篇論文已經被 International Journal of Cardiology 接受。也將是國內氫氣生物學研究領域論文發表雜誌分數最高的（3.47）。（需要加油！）當然不得不提的是，關於心臟方面的研究，還有一篇來自美國匹大移植中心 Nakao 教授小組，關於氫氣治療心臟移植後損傷方面的。

本研究也是我們前篇論文的延續，仍是腹腔注射氫氣生理鹽水治療心肌缺血再灌注損傷，不過重點觀察與炎症相關的指標，例如 ICAM-1、MPO、TNF- α 和 IL-1 β 等指標。研究結果表明，氫氣治療心肌缺血再灌注損傷主要與氫氣可降低缺血再灌注心肌炎症反應有關。

該研究是在上海長海醫院胸心外科王志農教授指導下完成的。我們是主要合作單位參與了部分工作。將來我們將繼續深入該項研究，初步計畫從自噬、重要免疫細胞（TH17 和 Treg）和內質網應激，結合重要氧化相關信號分子等方面。

ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF HYDROGEN-RICH SALINE IN A RAT MODEL OF REGIONAL MYOCARDIAL ISCHEMIA AND REPERFUSION

Yufeng ZHANG^{a,1}, Qiang SUN^{b,1}, Bin HE^a, Jian XIAO^a, Zhinong WANG^{a*}, Xuejun SUN^{b*},

a Department of Cardiothoracic Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, P. R. China;

b Department of Diving Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, P. R. China;

¹ Yufeng ZHANG and Qiang SUN contributed equally to this work

* Corresponding author: Zhinong WANG and Xuejun SUN

Tel & Fax: +86-21-81873327.

E-mail address: zyf19810824@163.com

ABSTRACT

Introduction: To study the possible anti-inflammatory effect of hydrogen-rich saline (H₂ saline) on rat hearts with regional myocardial ischemia and reperfusion (I/R).

Methods: Sixty-six rats were equally randomized to three groups: sham-operated group, I/R group (control group) and I/R plus H₂ saline treatment group. Myocardial I/R was established by occlusion of the left anterior descending (LAD) coronary artery for 30 min and reperfusion for 24 h.

Results: H₂ saline treatment attenuated I/R-induced cardiac cell apoptosis, presenting as significant improvement of heart function parameters 24 h after reperfusion, including left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular diastolic pressure (LVEDP), +(dP/dt)max and -(dP/dt)max. It also decreased neutrophil infiltration, 3-nitrotyrosine level, expression of intercellular adhesion molecule 1(ICAM-1) and myeloperoxidase (MPO) activity in the area at risk zones (AAR) of rat hearts subjected to regional myocardial I/R, and attenuated the increase of I/R induced pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) levels in the AAR.

Conclusion: H₂ saline has an anti-inflammatory effect on rat hearts with regional myocardial I/R.

KEYWORDS

Myocardium, ischemia, reperfusion, inflammation, hydrogen-rich saline

全文 pdf

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-358345.html>

10-6 日本學者擬開展氫氣呼吸治療急性心肌梗死經皮冠狀動脈介入治療

已有 607 次閱讀 2012-12-16 18:02 |個人分類:氫氣醫學臨床|系統分類:科研筆記|關鍵字:office 治療 style

最近看到日本學者寫的一篇關於獲獎介紹的綜述,Multifaceted Approach to Analyzing the Pathogenesis of Cardiovascular Disease Motoaki Sano, MD, PhD 其中有一段關於呼吸氫氣治療急性心肌梗死的介紹,作者介紹的內容來自他們 08 年發表的氫氣呼吸治療心肌缺血再灌注損傷的研究.該論文是目前氫氣領域引用第二的論文,該論文作者之一主要從事心血管方面的研究,他們在這一領域獲得非常多的

成就，2011 年獲得 SATO AWARD，不瞭解這個獎勵的細節，但從這篇文章中可以看出，這一小組在心臟損傷保護方面水準很高。文章中他們透露正在開展呼吸氫氣的臨床研究，就是針對急性心肌梗死經皮冠狀動脈介入治療中呼吸氫氣。由於介入治療同樣會存在心臟損傷，而呼吸氫氣具有保護作用。但沒有任何這方面的臨床證據，他們的這一研究將填補這一領域的空白。期待他們獲得滿意的結果，也希望國內氫氣生物學和心血管領域的同行關注這一動向。

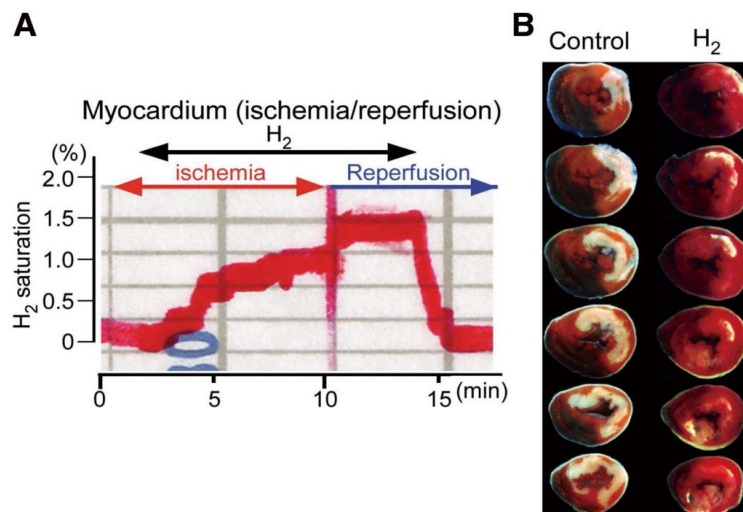


Figure 4. H₂ is a novel antioxidant with unique properties. (A) Inhaled H₂ gas can reach “at risk” ischemic myocardium even before coronary blood flow of the occluded infarct-related artery is reestablished. (B) Inhalation of H₂ gas (2%) prior to reperfusion reduces the infarct size. Representative photographs of triphenyltetrazolium chloride staining obtained from rats subjected to myocardial ischemia-reperfusion injury in the presence or absence of H₂ inhalation.

Multifaceted Approach to Analyzing.pdf

Molecular hydrogen (H₂) is a novel antioxidant with certain unique properties.³⁰ (1) H₂ is permeable to cell membranes and can target organelles, including mitochondria and nuclei. (2) H₂ specifically quenches exclusively detrimental ROS, such as $\cdot\text{OH}$ and peroxynitrite (ONOO⁻), while maintaining the metabolic oxidation-reduction reaction and other less potent ROS, such as O₂⁻, H₂O₂, and nitric oxide (NO $\cdot$). (3) Inhalation of hydrogen (H₂) gas limits the infarct volume of brain by reducing IR injury in rodents. When translated into clinical practice, this therapy must be most frequently applied in the treatment of patients with acute MI, because angioplastic recanalization of the infarct-related occluded coronary artery is routinely performed. Therefore, my group investigated whether H₂ gas confers cardioprotection against IR injury in rats.

As a first step to confirm the efficacy of H₂ gas, we confirmed that inhaled H₂ gas is rapidly transported and can reach “at risk” ischemic myocardium even before coronary blood flow of the occluded infarct-related artery is reestablished (Figure 4A).³¹ Inhalation of H₂ gas at incombustible levels during IR reduces infarct size

without altering hemodynamic parameters, thereby preventing deleterious LV remodeling (Figure 4B). Thus, inhalation of H₂ gas is a promising strategy to alleviate IR injury coincident with recanalization of coronary artery. The efficacy of H₂ gas was also confirmed in a canine model of IR injury by the Asanuma Group.³² We thus decided to perform a first-in-human study to evaluate the safety and efficacy of inhalation of H₂ gas during PCI in patients with acute MI (UMIN000006825). This study has just started at Keio University School of Medicine.

臨床註冊資訊

<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000008076&language=E>

其他氫氣臨床的註冊資訊

<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi>

Recruitment status : Open public recruiting (outpatients can be recruited publicly)

Unique trial Number : UMIN000006825

Title of the study : The safety and efficacy of inhalation of H₂ gas during PCI in patients with acute myocardial infarction

Date of formal registration (=Date of ICMJE and WHO compliant trial information registration and disclosure) : 2011/12/04

Date and time of last update : 2012/11/20 17:10:25

本文引用地址 : <http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-643284.html>

10-7 氫氣可以提高心臟驟停復蘇後生存率

已有 751 次閱讀 2012-10-20 14:01 |個人分類:呼吸氫氣|系統分類:科研筆記|關鍵字:office 3

[呼吸氫氣可以提高心臟驟停復蘇後生存率.pdf](#)

呼吸氫氣可以提高心臟驟停復蘇後生存率

儘管在非創傷性心臟驟停處理方面有許多發展,但是心臟驟停的存活率依然很低,許多倖存活的患者經常會遺留神經系統和心臟功能異常的後遺症。心臟驟

停復蘇後綜合症包括神經系統功能異常、心臟損傷和膿毒症樣系統炎症等可導致多器官功能異常，並最終導致許多倖存者繼發性死亡。低溫治療是被廣泛接受的保護心臟驟停後損傷的金標準，研究表明低溫治療可以降低心臟驟停復蘇後神經系統功能異常，提高患者存活率。但受到各種因素的限制，低溫治療方法並沒有在臨床上被全面使用，因此尋找替代和聯合低溫治療方法仍是值得研究的課題。

分子氫作為一種新的抗氧化物質，自從 2007 年以來，大量關於氫氣治療疾病，如對心臟和腦缺血再灌注損傷等的動物實驗被報導，也有許多初步的臨床研究證明氫氣在人體的生物學效應。

心臟驟停復蘇後綜合症是一種典型的全身器官缺血再灌注損傷。那麼利用氫氣對心臟驟停復蘇後綜合症非常有可能具有治療作用。本研究正是基於這一假說開展的。

研究設計了 4 種動物分組，第 1 組是正常溫度心臟驟停復蘇；第 2 組是正常溫度心臟驟停復蘇呼吸 2% 氫氣；第 3 組低溫治療；第 4 組低溫聯合呼吸 2% 氫氣。所有治療時間均為 2 小時。檢測指標分別為動物生存率、神經系統功能評分、血清炎症因數 IL-6 水準檢測、心臟氧化指標 8-OHdG 和 4-HNE 陽性細胞檢測。研究結果表明，呼吸氫氣的效果比低溫治療效果更好。非常有意思的是，呼吸氫氣對早期（24 小時內）存活率明顯超過低溫治療，而且從對血清炎症因數的影響看，低溫幾乎沒有效果，但氫氣的效果非常明顯。這一研究提示，將呼吸氫氣作為一種挽救心臟驟停復蘇患者生命的方法非常值得嘗試。

氫氣對維持生命的作用毋庸置疑，現在看來，氫氣不僅可以治療疾病，而且在關鍵時刻可以挽救患者生命。

H2 Gas Improves Functional Outcome After Cardiac Arrest to an Extent Comparable to Therapeutic Hypothermia in a Rat Model

Kei Hayashida, MD;

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Keio University, Tokyo, Japan (K.H., M. Suzuki, S.H.)

Correspondence to:

Motoaki Sano, MD, PhD, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160-8582, Japan.
E-mail: msano@a8.keio.jp

Background All clinical and biological manifestations related to postcardiac arrest (CA) syndrome are attributed to ischemia–reperfusion injury in various organs including brain and heart. Molecular hydrogen (H₂) has potential as a novel antioxidant. This study tested the hypothesis that inhalation of H₂ gas starting at the beginning of cardiopulmonary resuscitation (CPR) could improve the outcome of CA.

Methods and Results Ventricular fibrillation was induced by transcutaneous electrical

epicardial stimulation in rats. After 5 minutes of the subsequent CA, rats were randomly assigned to 1 of 4 experimental groups at the beginning of CPR: mechanical ventilation (MV) with 2% N₂ and 98% O₂ under normothermia (37°C), the control group; MV with 2% H₂ and 98% O₂ under normothermia; MV with 2% N₂ and 98% O₂ under therapeutic hypothermia (TH), 33°C; and MV with 2% H₂ and 98% O₂ under TH. Mixed gas inhalation and TH continued until 2 hours after the return of spontaneous circulation (ROSC). H₂ gas inhalation yielded better improvement in survival and neurological deficit score (NDS) after ROSC to an extent comparable to TH. H₂ gas inhalation, but not TH, prevented a rise in left ventricular end-diastolic pressure and increase in serum IL-6 level after ROSC. The salutary impact of H₂ gas was at least partially attributed to the radical-scavenging effects of H₂ gas, because both 8-OHdG- and 4-HNE-positive cardiomyocytes were markedly suppressed by H₂ gas inhalation after ROSC.

Conclusions Inhalation of H₂ gas is a favorable strategy to mitigate mortality and functional outcome of post-CA syndrome in a rat model, either alone or in combination with TH.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-624497.html>

10-8 氫氣治療大鼠心肌梗死

已有 3699 次閱讀 2009-6-15 18:24 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 氫分子醫學, 心臟疾病

這個文章在 6 月 12 日被接受。是我們的第 6 篇，是世界上的 17 篇文章。目前全世界這個領域已經達到 18 篇論著。

文章採用最常規的方法：製備心肌梗死動物模型（這個比較麻煩一些），給氫鹽水，觀察功能、梗死體積和細胞損傷等常見指標，結合氧化損傷指標測定。

而且這個方面日本已經有論文發表，我們新在給氫方式上，審稿專家給的意見比較好。可惜雜誌的發表週期很長，否則早就發表了。我們是去年的實驗。

到目前我們已經發表了 4 篇採用注射方法的論文，也是目前唯一發表的 4 篇。

氫氣飽和鹽水可保護（大鼠）心肌的缺血/再灌注損傷

摘要

此前的研究表明，H₂ 在心肌的缺血/再灌注損傷中具有保護作用。本研究旨在驗證如下假設——價廉物美、操作簡單的氫氣飽和鹽水可保護大鼠心肌受缺血（30 分

鐘)/再灌注(24小時)所致的損傷。成年雄性SD大鼠夾閉左冠狀動脈30分鐘/再灌注24小時。在再灌注前,腹腔注射氫氣飽和鹽水後能明顯降低大鼠血漿及心肌中的丙二醛(MDA)濃度、減少心肌細胞的凋亡和降低AAR區的8-羥基鳥嘌呤核苷水準、抑制caspase-3的活化和減少梗死面積。再灌注24小時後,包括LVSP、LVDP的+(dP/dt)及-(dP/dt)最大值等反映心功能的參數也明顯改善。結論:(給藥)氫氣飽和鹽水是一種新型、簡單、安全、有效的緩解心肌缺血/再灌注損傷的方法。

關鍵字:再灌注,氧化應激,富含H的鹽,凋亡

Hydrogen-rich saline protects myocardium against ischemia/reperfusion injury in rats
Qiang Sun 1, Zhimin Kang 1, Jianmei Cai 1, Wenwu Liu 1, Yun Liu 1, John H Zhang 2, Petar J Denoble 3, Hengyi Tao 1, and Xuejun Sun 1*
1 Second Military Medical University
2 Division of Neurosurgery, Loma Linda University, Loma Linda, California, USA
3 c Divers Alert Network-an associate of Duke University Health System

* To whom correspondence should be addressed. E-mail: sunxjk@hotmail.com.

Abstract

Protective effect of hydrogen (H₂) gas on cardiac ischemia-reperfusion (I/R) injury has been demonstrated previously. This study was designed to test the hypothesis that hydrogen-rich saline (saline saturated with molecular hydrogen) which is easy to use induces cardioprotection against ischemia (30 min) and reperfusion (24 h) injury in rats. Adult male Sprague-Dawley rats underwent 30 minute occlusion of the left anterior descending (LAD) coronary artery and 24 hour reperfusion. Intraperitoneal injection of hydrogen-rich saline before reperfusion significantly decreased plasma and myocardium malondialdehyde (MDA) concentration, decreased cardiac cell apoptosis and myocardial 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) in area at risk zones AAR, suppressed the activity of caspase 3, and reduced infarct size. The heart function parameters including left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular diastolic pressure (LVDP)+(dP/dt)_{max} and -(dP/dt)_{max} were also significantly improved 24 h after reperfusion. It is concluded that hydrogen-rich saline is a novel, simple, safe and effective method to attenuate myocardial I/R injury.

Key Words: reperfusion, oxidative stress, hydrogen-rich saline, apoptosis

全文

本文引用地址: <http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-238354.html>

10-9 氫氣對靜脈動脈化後內膜增生抑制作用

已有 1002 次閱讀 2012-2-6 09:44 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:科研筆記|
關鍵字:office style 機械

靜脈動脈化移植是治療某些血管疾病的重要手段，但這種方法存在一個問題就是再狹窄。靜脈動脈化移植後內膜增生是再狹窄的重要原因，可能的原因目前不十分清楚，可能和炎症和機械損傷有關。

大量研究表明，氫氣可通過抗炎症抗氧化作用發揮保護器官和細胞的作用。本研究探討口服氫氣水對血管內膜增生是否具有抑制作用。將下腔靜脈分離于冷ringer液中保存2小時，取代腹主動脈移植到Lewis大鼠。氫氣水採用金屬鎂和水反應製備。從手術後開始給動物飲用。對照組給脫氣處理的氫氣水或正常水。6周後，對照組動物移植血管內膜明顯增生和氧化應激，氫氣水治療組動物無內膜增生和氧化應激。移植1周時，氫氣水治療組動物內皮細胞更完整，血小板和白細胞黏附減少。明顯上調的細胞黏附分子mRNA顯著下降。P38MAPK,MMP2,MMP9等均顯著下降。採用細胞學研究證明，氫氣治療24小時可降低平滑肌細胞的增殖。研究結果提示，氫氣水可以顯著降低靜脈動脈化移植後內膜增殖。飲用氫氣水對預防該疾病是一個有效的簡單手段。

sun qiang oral intake of hydrogen rich water inhibit intimal hyperplasia in arte.pdf

儘管本研究檢測了細胞黏附分子、P38、MMP2/9等重要分子，這些分子也是血管內膜增殖的重要分子，研究發現氫氣能減少血管內膜增殖，從簡單道理上講，這些重要分子都應該參與。因此，本研究總體上仍屬於描述性研究，只不過在描述的深度和層次上比較完整，而且也有細胞學證據。從研究中我們可以知道，上述這些分子確實是氫氣治療引起的，可以作為有效性的佐證，但無法清楚知道，這些分子是治療效果的伴隨現象，還是先發生變化，再產生治療效果。如果是後者，那麼採用上述分子的激動劑，或者過表達，是否可以阻斷氫氣的治療效果。如果不能阻斷，則說明這些分子不過是治療有效的後果，這些分子是細胞增殖的伴隨現象。如果可以阻斷，說明就是氫氣引起了這些分子的變化，然後發揮治療作用。我十分不相信這些分子就是氫氣治療有效的原因。因為從基本道理上無法推論。這些分子都是這個疾病的特異分子，而氫氣治療疾病的種類許多，而其他疾病又存在許多特異分子，那麼是否他們也是重要的機制。如果他們都是機制，那就等於沒有發現機制。相信不久將有大量這類研究出現。我們仍將無法知道分子過程。無論如何，本研究仍是氫氣醫學研究領域相對比較完整和系統的研究，非常值得借鑒。

Cardiovasc Res. 2012 Jan 27. [Epub ahead of print]

Oral intake of hydrogen-rich water inhibits intimal hyperplasia in arterialized vein grafts in rats.

Sun Q, Kawamura T, Masutani K, Peng X, Sun Q, Stolz DB, Pribis JP, Billiar TR, Sun X, Bermudez CA, Toyoda Y, Nakao A.

Source

Department of Cardiothoracic Surgery, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA.

Abstract

AIMS: Arterialized vein grafts often fail due to intimal hyperplasia.

Hydrogen potently protects organs and cells from many insults via its anti-inflammatory and antioxidant properties. We investigated the efficacy of oral administration of hydrogen-rich water (HW) for prevention of intimal hyperplasia. **Methods and Results** The inferior vena cava was excised, stored in cold Ringer solution for 2 hours, and placed as an interposition graft in the abdominal aorta of syngeneic Lewis rats. HW was generated by immersing a magnesium stick in tap water ($\text{Mg} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Mg}(\text{OH})_2 + \text{H}_2$). Beginning on the day of graft implantation, recipients were given either tap water (RW), HW or HW that had been subsequently degassed (DW). Six weeks after grafting, the grafts in the rats given RW or DW had developed intimal hyperplasia accompanied by increased oxidative injury. HW significantly suppressed intimal hyperplasia. One week after grafting, the grafts in HW-treated rats exhibited improved endothelial integrity with less platelet and white blood cell aggregation. Upregulation of the mRNAs for intracellular adhesion molecules was attenuated in the vein grafts of the rats receiving HW. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase, matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 was also significantly inhibited in grafts receiving HW. In rat smooth muscle cell (A7r5) cultures, hydrogen treatment for 24 hours reduced smooth muscle cell migration. **CONCLUSIONS:** Drinking HW significantly reduced neointima formation after vein grafting in rats. Drinking HW may have therapeutic value as a novel therapy for intimal hyperplasia and could easily be incorporated into daily life.

PMID:22287575

[PubMed - as supplied by publisher]

LinkOut - more resources

Full Text Sources

HighWire Press - PDF

Swets Information Services

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-534678.html>

10-10 氫氣治療動脈硬化的分子機制研究

已有 1565 次閱讀 2011-5-12 01:07 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:論文交流|關鍵字:style

2008 年日本學者曾經報導連續飲用 6 月氫氣水能對抗先天性基因缺陷引起的小鼠動脈硬化，該論文屬於氫氣醫學領域比較早期的研究。但該研究相對比較簡單，沒有在分子機制上做任何探討。最近關於其機制有了新的報導。來自中國山東泰山醫院院動脈粥樣硬化研究所秦樹存教授的團隊，採用細胞和基因敲除小鼠證明氫氣能通過抑制內皮細胞 NFkappaB 活性抑制腫瘤壞死因數誘導的凝集素樣氧化 LDL 受體 1 表達。

關於 LOX-1 的背景資料：低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox2LDL)的特異性受體——血凝素樣 ox2LDL 受體 1 (lectin2likeoxi2 dized low density lipoprotein receptor21,LOX21)可通過損傷血管內皮,促進炎症反應,加速細胞凋亡和泡沫細胞形成等機制促進動脈粥樣硬化的發展,進而導致冠心病的發生、發展。炎症因數、一氧化氮缺乏等因素可促進 LOX-1 表達，一些相關藥物通過抑制 LOX-1 的表達在動脈粥樣硬化中起作用，為臨床抗動脈粥樣硬化治療提供新的途徑。因此這個受體是研究動脈硬化的關鍵分子。

研究摘要：氫氣是一種良好的生物抗氧化物質，氧化型低密度脂蛋白通過結合細胞表面受體 LOX-1 在動脈硬化的發生過程中具有重要作用。多種刺激因數如 TNF-a 可以促進 LOX-1 的表達。本研究各種刺激因數誘導內皮細胞的 LOX-1 表達上調是否可以被氫氣阻斷。結果發發現，氫氣對 TNF-a 等各種刺激因數引起的內皮細胞 LOX-1 基因表達和蛋白水準上調均具有顯著的抑制作用，NF-kB 的抑制劑 NAC 對 TNF-a 引起的內皮細胞 LOX-1 基因表達和蛋白水準上調同樣具有抑制作用。氫氣對 TNF-a 引起的內皮細胞 NF-k B 啟動和 Ikb-a 磷酸化具有抑制作用。氫氣對 apo E 基因敲除動脈硬化小鼠的 LOX-1 表達和 NF-kB 活性也具有抑制作用。因此氫氣可能通過抑制 NF-k B 對減少炎症因數誘導的 LOX-1 表達，發揮對動脈硬化的治療作用。

該研究更深入地研究了氫氣治療疾病的分子機制，並採用基因敲除動脈驗證了細胞水準上的結果，豐富了人們對氫氣治療疾病的分子機制的認識，確定了氫氣抗炎症的分子途徑。是一篇非常重要的研究報導。全文：

H2 inhibits TNF- α -induced lectin-like oxidized LDL receptor-1 expression by inh.pdf

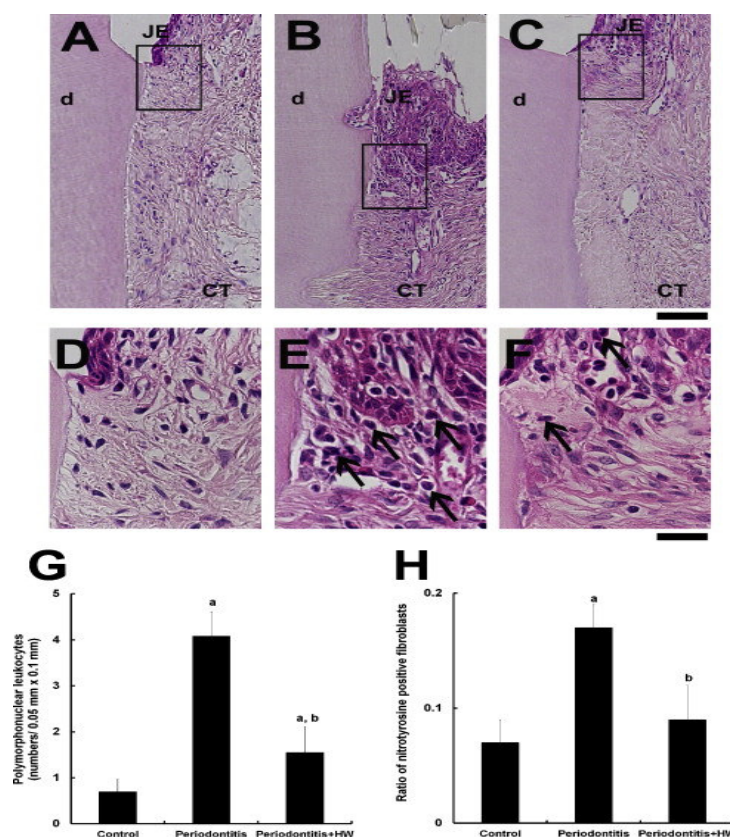
H2 inhibits TNF-a-induced lectin-like oxidized LDL receptor-1 expression by inhibiting nuclear factor kB activation in endothelial cells

Abstract H2 is a therapeutic antioxidant that can reduce oxidative stress. Oxidized low-density lipoprotein, which plays roles in atherosclerosis, may promote endothelial dysfunction by binding the cell surface receptor LOX-1. LOX-1 expression can be upregulated by various stimuli, including TNF- α . Thus, we aimed to examine whether the upregulation of LOX-1 by different stimuli could be blocked by H2 in endothelial cells. H2 significantly abolished the upregulation of LOX-1 by different stimuli, including TNF- α , at the protein and mRNA levels. The TNF- α -induced upregulation of LOX-1 was also attenuated by the NF- κ B inhibitor N-acetyl-L-cysteine. H2 inhibited the TNF- α -induced activation of NF- κ B and the phosphorylation of I κ B- α . Furthermore, H2 inhibited the expression of LOX-1 and the activation of NF- κ B in apolipoprotein E knockout mice, an animal model of atherosclerosis. Thus, H2 probably inhibits cytokine-induced LOX-1 gene expression by suppressing NF- κ B activation.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-443150.html>

10-11 氫氣對牙周炎誘導的動脈硬化具有治療作用

已有 1090 次閱讀 2012-5-22 13:36 | 個人分類: 飲用氫氣水 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 牙周炎 氫氣 office



動脈粥樣硬化是以大血管泡沫細胞脂肪沉積為特徵的進展性疾病。氧化的低密度脂蛋白在動脈粥樣硬化發生發展中發揮重要作用，而氧化的低密度脂蛋白是由於氧化應激引起，隨後導致內皮細胞啟動和炎症反應，並導致炎症細胞浸潤，巨噬細胞吞噬低密度脂蛋白，變成泡沫細胞。儘管對具體機制不清楚，但研究表明許多引起氧化應激的危險因素如吸煙、糖尿病、高血脂、高血壓和牙周病等都是引起動脈硬化的重要因素。牙周病是一種常見炎症性疾病，損傷周圍可以產生過量活性氧，許多研究認為牙周病和心血管疾病關係密切，和動脈硬化的發生存在相關關係。有研究發現，牙周病可導致系統活性氧和氧化低密度脂蛋白增加，根據這個發現，使用抗氧化治療可作為幹預牙周病引起的動脈粥樣氧化的手段。

氫氣分子的選擇性抗氧化作用發現後，作為一種新型的抗氧化物質，通過飲用氫氣水對動脈硬化具有治療作用已經被證明。那麼氫氣水可否具有阻斷牙周病誘導的動脈硬化值得探討。

這個研究假定氫氣可以降低血液中氧化低密度脂蛋白，阻斷牙周病誘導的動脈氧化應激，從對動脈硬化具有治療作用。

本研究使用乙醯賴氨酸（hexanoyl-lysine (HEL)）作為早期氧化指標、硝基酪氨酸（蛋白硝基化）和 8-OHdG（核酸氧化指標）作為評價動脈氧化應激的指標。血清活性氧代謝產物 reactive oxygen metabolites (ROM)作為循環系統氧化應激的指標。

局部組織動脈硬化相關指標，牙齒周圍病理改變，動脈硬化形態學觀察。研究結果發現，氫氣水對牙周病及其誘導的動脈硬化均有顯著改善效果。提示氫氣水可能可作為該類疾病的治療手段。

Hydrogen-rich water prevents lipid deposition in the.pdf

Hydrogen-rich water prevents lipid deposition in the descending aorta in a rat periodontitis model

- Daisuke Ekunia, • Takaaki Tomofujia, , ,
- a Department of Preventive Dentistry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.04.013>, How to Cite or Link Using DOI

Objective

Periodontitis has been causally linked to atherosclerosis, which is mediated by the oxidative stress. As hydrogen-rich water (HW) scavenges reactive oxygen species

(ROS), we hypothesized that HW could prevent lipid deposition induced by periodontitis in the aorta. The aim of this study was to investigate the effects of HW on the initiation of atherosclerosis in a rat periodontitis model.

Design

Eighteen 8-wk-old male Wistar rats were divided into three groups of six rats; the periodontitis group, periodontitis + HW group and the no treatment (control) group. In the periodontitis and periodontitis + HW groups, periodontitis was induced using a ligature for 4 wk, while the periodontitis + HW group was given water containing 800–1000 µg/L hydrogen during the 4-wk experimental period.

Results

In the periodontitis group, lipid deposition in the descending aorta was observed. The periodontitis group also showed significant higher serum levels for ROS and oxidised low-density lipoprotein-cholesterol (ox-LDL) (1.7 and 1.4 times, respectively), and higher aortic expression levels of nitrotyrosine and hexanoyl-lysine (HEL) (7.9 and 16.0 times, respectively), as compared to the control group ($p < 0.05$). In the periodontitis + HW group, lipid deposition was lower. Lower serum levels of ROS and ox-LDL (0.46 and 0.82 times, respectively) and lower aortic levels of nitrotyrosine and HEL (0.27 and 0.19 times, respectively) were observed in the periodontitis + HW group than in the periodontitis group ($p < 0.05$).

Conclusions

HW intake may prevent lipid deposition in the rat aorta induced by periodontitis by decreasing serum ox-LDL levels and aortic oxidative stress.

Abbreviations

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-573742.html>

10-12 氫氣治療 apoE 基因缺陷動物的動脈硬化

已有 3141 次閱讀 2009-2-10 20:20 |個人分類:[飲用氫氣水](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:論文，氫氣，抗氧化

這篇文章是讓動物從出生開始飲含氫水 6 個月，發現對動脈硬化具有非常理想的治療效果。

Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice

References and further reading may be available for this article. To view references and further reading you must purchase this article.

Ikuroh Ohsawa^{a, b}, Kiyomi Nishimaki^a, Kumi Yamagata^a, Masahiro Ishikawa^a and Shigeo Ohta^a  

^aDepartment of Biochemistry and Cell Biology, Institute of Development and Aging Sciences, Nippon Medical School, 1-396 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-8533, Japan

^bThe Center of Molecular Hydrogen Medicine, Institute of Development and Aging Sciences, Nippon Medical School, Kawasaki 211-8533, Japan

Received 16 October 2008.

Available online 6 November 2008.

Abstract

Oxidative stress is implicated in atherogenesis; however most clinical trials with dietary antioxidants failed to show marked success in preventing atherosclerotic diseases. We have found that hydrogen (dihydrogen; H₂) acts as an effective antioxidant to reduce oxidative stress [I. Ohsawa, M. Ishikawa, K. Takahashi, M. Watanabe, K. Nishimaki, K. Yamagata, K. Katsura, Y. Katayama, S. Asoh, S. Ohta, Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals, *Nat. Med.* 13 (2007) 688–694]. Here, we investigated whether drinking H₂-dissolved water at a saturated level (H₂-water) ad libitum prevents arteriosclerosis using an apolipoprotein E knockout mouse (apoE^{-/-}), a model of the spontaneous development of atherosclerosis. ApoE^{-/-} mice drank H₂-water ad libitum from 2 to 6 month old throughout the whole period. Atherosclerotic lesions were significantly reduced by ad libitum drinking of H₂-water (p = 0.0069) as judged by Oil-Red-O staining series of sections of aorta. The oxidative stress level of aorta was decreased. Accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions was confirmed. Thus, consumption of H₂-dissolved water has the potential to prevent arteriosclerosis.

Keywords: Antioxidant; ApoE; Arteriosclerosis; Atherogenesis; Dihydrogen; Lifestyle-related disease; Macrophage; Molecular hydrogen; Oxidative stress; Preventive medicine

Article Outline

Materials and methods

Results

Discussion

Acknowledgements

References

全文

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-214197.html>

10-13 氫氣生理鹽水對高脂飲食引起的動脈硬化治療作用機制

已有 1336 次閱讀 2011-12-7 23:30 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:論文交流

Hydrogen decreases athero-susceptibility in apolipoprotein B-containing lipoprot.pdf

來自山東泰山醫學院動脈粥樣硬化研究所的研究，最近線上發表在 Metabolism 和 Atherosclerosis 雜誌上，該研究所在泰山學者秦樹存教授帶領下，先後在肺動脈高壓、動脈硬化、視網膜興奮毒性等方面證明了氫氣的保護效應。目前已經發表國際論文 5 篇，從研究技術和研究的深度上，他們的系列研究都達到國際上該領域的同樣水準，並在許多方面明顯領先於其他實驗室。這些研究把中國氫氣生物學研究推進了一個檔次。從發表論文的數量看，是中國各研究單位中繼第二軍醫大學和第四軍醫大學（5 篇）以外發表論文數量最多的單位。關於氫氣對動脈硬化作用的研究，08 年日本學者太田教授曾經發表過對 apo E 基因敲除模型的效應觀察，發表在 BBRC 上，後來他們發表關於肥胖的研究與此相關。其他單位尚沒有關於氫氣治療動脈硬化方面的研究。

發表在 Atherosclerosis 的論文也採用了 apo E 基因敲除模型，但在機制研究上遠遠超過日本學者的研究。該系列研究將氫氣在動脈硬化預防和治療的基礎研究大大推進了一步，標誌著我國學者在氫氣與動脈硬化研究方面領先于國際水準。

本研究在過去關於氫氣具有抗動脈硬化研究的基礎上，針對脂蛋白的含量和成分進行了深入研究，首次證明了氫氣可以促進泡沫細胞釋放脂蛋白，同時能減少脂蛋白的氧化水準。這不僅對解釋氫氣治療動脈硬化的機制，而且對研究氫氣的生物學效應的機制都具有重要意義。

Atherosclerosis

Administration of hydrogen-saturated saline decreases plasma low-density lipopro.pdf

Hydrogen decreases athero-susceptibility in apolipoprotein B-containing lipoproteins

and aorta of apolipoprotein E knockout mice

Guohua Song^{a, 1}, Hua Tian^{a, 1}, Shucun Qin^{a, *}, Xuejun Sun^{b, 2}, Shutong Yao^a,
Chuanlong Zong^a, Yingying Luo^{c, a}, Jia Liu^a, Yang Yu^a, Hui Sang^a, Xinnong Wang^a

Metabolism

In Press, Corrected Proof - Note to users

[doi:10.1016/j.metabol.2011.10.014](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.10.014) | How to Cite or Link Using DOI

Permissions & Reprints

Administration of hydrogen-saturated saline decreases plasma low-density lipoprotein cholesterol levels and improves high-density lipoprotein function in high-fat diet-fed hamsters

Chuanlong Zong^{1, a}, Guohua Song^{1, a}, Shutong Yao^a, Luqin Li^a, Yang Yu^a, Lei Feng^a,
Shoudong Guo^a, Tian Luo^a, Shucun Qin^{*, a}

^aInstitute of Atherosclerosis, Taishan Medical University, Shandong 271000, PR China, and Key Laboratory of Atherosclerosis in Universities of Shandong (Taishan Medical University)

Received 27 July 2011; Accepted 19 October 2011. Available online 6 December 2011.

Abstract

Hydrogen (dihydrogen; H₂) has an antiatherosclerotic effect in apolipoprotein (apo) E knockout mice. The goals of this study were to further characterize the effects of H₂ on the content, composition, and biological activities of plasma lipoproteins in golden hamsters. Plasma analysis by enzymatic method and fast protein liquid chromatography showed that 4-week intraperitoneal injection of hydrogen-saturated saline remarkably decreased plasma total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels in high-fat diet-fed hamsters. Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis analysis of apolipoproteins from ultracentrifugally isolated plasma lipoproteins revealed a marked decrease of apo B100 and apo B48 in LDL. A profound decrease of apo E level in very low-density lipoprotein was also observed. Besides, we determined the functional quality of high-density lipoprotein (HDL) particles isolated from H₂-treated and control mice. H₂ significantly improved HDL functionality assessed in 2 independent ways, namely, (1) stimulation of cholesterol efflux from macrophage foam cells by measuring HDL-induced [³H]cholesterol efflux and (2) protection against LDL oxidation as a measure of Cu²⁺-induced thiobarbituric acid reactive substances

formation. Administration of hydrogen-saturated saline decreases plasma LDL cholesterol and apo B levels and improves hyperlipidemia-injured HDL functions, including the capacity of enhancing cellular cholesterol efflux and playing antioxidative properties, in high-fat diet-fed hamsters.

```
Loader.rt("abs_end");
```

```
Loader.feature('lp_embed').qCode("loadEmbedContent(EMBED_APC,  
'embedAPCModule');")Article Outline
```

- 1. Introduction
- 2. Methods
 -
 - o 2.1. Preparation of hydrogen-saturated saline
 - o 2.2. Animals and experimental design
 - o 2.3. Plasma lipid analysis
 - o 2.4. Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis analysis of apolipoproteins
 - o 2.5. HDL-induced cholesterol efflux assay
 - o 2.6. HDL antioxidation capability measurement
 - o 2.7. Statistical analysis
- 3. Results
 -
 - o 3.1. Administration of H₂ lowers plasma TC and LDL-C levels
 - o 3.2. H₂ downregulates apo B and apo E protein levels in plasma
 - o 3.3. Administration of H₂ improves the functionality of HDL particle in hyperlipidemic hamsters
- 4. Discussion
- Funding
- Conflict of Interest
- References

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-516005.html>

10-14 氫氣治療妊娠高血壓綜合征（子癇）

已有 1321 次閱讀 2011-8-1 10:57 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:妊娠高血壓 綜合征

[Protective effects of hydrogen-rich saline in preeclampsia rat model.pdf](#)

氫氣是一種安全有效的抗氧化物質，是否可以作為妊高征的治療藥物？來自同濟大學的課題組對這個問題進行了初步探討。研究結果表明，氫氣對這一疾病具有治療效果，不僅對孕鼠，而且對嬰兒都十分有利。這一報導將會啟動氫氣在婦產科領域的應用研究。

[Placenta](#). 2011 Jul 15. [Epub ahead of print]

Protective effects of hydrogen-rich saline in preeclampsia rat model.

[Yang X](#), [Guo L](#), [Sun X](#), [Chen X](#), [Tong X](#).

Source

Department of Obstetrics and Gynecology, Tongji Hospital of Tongji University, 389 Xincun Rd., Shanghai 200065, PR China.

Abstract

Hydrogen has been reported as a novel antioxidant to selectively reduce levels of toxic reactive-oxygen species (ROS). We investigated the effects of hydrogen-rich saline on the prevention of oxidative injuries in N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) induced rat model of preeclampsia (PE). Sprague-Dawley rats (n = 50) were randomized into five groups: non-pregnant; normal pregnancy; pregnancy + hydrogen saline, 5 ml/kg, intraperitoneal (i.p.); pregnancy + L-NAME, 60 mg/kg (i.p.); pregnancy + L-NAME + hydrogen saline rats. Terminations of pregnancy were performed on day 22 of gestation, when the placentas and kidneys were microscopically inspected; tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), and malonyldialdehyde (MDA) were assessed; and the mean systolic BP, level of proteinuria, resorptions, and pups birth weights were recorded. It was found that the pups of hypertensive gravid rats treated with hydrogen-rich saline presented fewer number of resorptions than those of the group of pregnancy + L-NAME, 60 mg/kg i.p. ($P < 0.05$). Additionally, hydrogen-rich saline treatment decreased the blood and placental MDA, proteinuria and the pro-inflammatory cytokine TNF- α , IL-1 β in the placental tissues compared with those in L-NAME-treated rats (all $P < 0.05$). The mean systolic BP showed no significant difference except on day 22 of gestation ($P < 0.05$). The preventive administration of hydrogen significantly attenuated the severity of PE, which might be ascribed to a reduction in inflammation response and oxidative stress. It could be concluded that hydrogen can be an effective antioxidant in the management of PE.

相關資料：

妊娠高血壓綜合症(簡稱妊高症)，即以往所說的妊娠中毒症、先兆子癇等，是孕婦特有的病症，多數發生在妊娠 20 周與產後兩周，約佔所有孕婦的 5%。其中一部分還伴有蛋白尿或水腫出現，稱之為妊娠高血壓綜合症，病情嚴重者會產生頭痛、視力模糊、上腹痛等症狀，若沒有適當治療，可能會引起全身性痙攣甚至昏迷。妊娠高血壓綜合症的病因目前尚未確定，一般認為與下列因素有關。

(1)子宮胎盤缺血 多胎妊娠，羊水過多，初產婦，子宮膨大過度，腹壁緊張等，都會使宮腔壓力增大，子宮胎盤血流量減少或減慢，引起缺血缺氧，血管痙攣而致血壓升高。也有人認為，胎盤或蜕膜組織缺血缺氧後，可產生一種加壓物質，引起血管痙攣，使血壓升高。

(2)免疫與遺傳 臨床上經產婦妊高征較少見。妊高征之女患妊高征者較多。有人認為與孕婦隱性基因或隱性免疫反應基因有關。

(3)前列腺素缺乏 前列腺素類物質能使血管擴張，一般體內加壓物質和降壓物質處於平衡狀態，使血壓維持在一定水準。血管擴張物質前列腺素減少了，血管壁對加壓物質的反應性增高，於是血壓升高。

妊娠高血壓的藥物選擇，首選阿替洛爾或美托洛爾等 B 受體阻滯劑，這類降壓藥對妊娠後期無大礙，不會波及胎兒，比較安全。其次，硝苯地平、非洛地平等鈣拮抗劑也可選用，但應注意產前半個月不宜再用，因其可抑制子宮平滑肌收縮，從而影響產程順利進展。B 阻滯劑和鈣拮抗劑聯合應用亂用於中度妊高征，聯合應用時兩類藥物劑量小，副作用相對減少，較為安全。如果 B 阻滯劑不能控制血壓，特別是重度高血壓時，可聯合應用甲基多巴或肼苯嘧啶。一般認為這樣的組合是比較安全的，嚴重副作用不多，對於已出現先兆子癇或子癇的妊高征婦女，應視為高血壓急症而迅速降壓。先用硫酸鎂降壓，效果不佳時改用硝普納靜滴或用硝酸甘油靜滴或用硝酸甘油靜滴比較安全。對於先兆子癇的降壓標準，要求能迅速降至 160~170/100~110mmHg，隨後改用口服降壓藥，使血壓繼續降至滿意水準。應注意的問題的，血管緊張素轉換酶抑制劑(ACEI)，神經節阻滯劑，肱乙啶，利血平等降壓藥均可通過胎盤引起胎兒出現嚴重問題而應當避免使用。利尿劑可能加重妊高征尤其是先兆子癇的血液濃縮，只有當妊高征合併心力衰竭或浮腫顯著時，方可謹慎地小劑量使用。對於妊高征之重度高血壓，若藥物治療無效，為防止子癇發生而危及生命，應當考慮及時中止妊娠，保障孕婦安全。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-470574.html>

10-15 氫氣生理鹽水改善自發性高血壓後血管功能異常

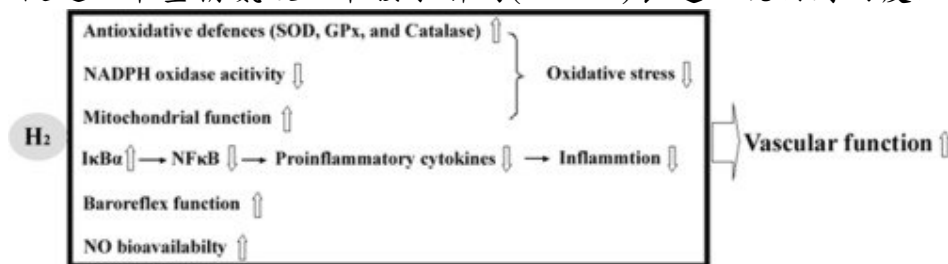
已有 1092 次閱讀 2012-2-15 05:39 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|關鍵字:高血壓 class 東華大學 自發性 藥學院

scienceChronic hydrogen-rich saline treatment attenuates vascular dysfunction in.pdf

來自東華大學和第二軍醫大學藥學院的關於氫氣對自發性高血壓大鼠效應的研究，最近被 Biochemical Pharmacology (4.9) 接受並線上發表。

這個研究雖然在研究套路上沒有什麼新意，但應該是關於高血壓的第一篇研究，這裡作為常規記錄。(近聞美國 p 大的 Nakao 教授準備中斷氫氣的研究，他是臨床醫生，覺得氫氣的研究涉及太多利益衝突，也就是說許多從事氫氣商業的公司可能對氫氣的研究有太多的影響。Nakao 教授在氫氣和器官移植方面有許多開創性的研究，如果他退出這個領域，將是氫氣生物學研究的巨大損失。由此想到，許多涉及到利益的研究對學術可能有正面促進作用，也有可能使學術被利益綁架，導致學者失去客觀描述研究成果底線。)

高血壓患者氧化應激是導致血管功能異常的重要因素。最近研究表明，氫氣作為一種抗氧化物質可以選擇性中和強毒性自由基（羥基自由基和亞硝酸陰離子）。本研究觀察用氫氣生理鹽水慢性給藥對高血壓後血管功能異常的治療作用及其機制。8 周年齡自發高血壓大鼠和對照 Wistar-Kyoto 鼠隨機分為氫氣鹽水治療組（6 mg/kg/d3 月腹腔注射）對照組。氫氣鹽水治療組可顯著改善異常的血管功能，包括血管增生和內皮細胞異常。氫氣治療對血壓無明顯影響，但可以顯著提高壓力感受反射功能。特別對高血壓後氧化應激具有顯著的改善作用，包括抗氧化酶（SOD\CAT\Gpx\NADP 氧化酶等），對炎症反應如炎症因數和相關信號分子也有顯著影響。對線粒體功能也有正面作用，雖然對一氧化氮的產物沒有影響，但可以抑制 eNOS 的表達，促進二甲基精氨酸二甲胺水解酶(DDAH)表達，說明對內皮細胞功能有改善作用。



胞功能有改善作用。

Chronic hydrogen-rich saline treatment attenuates vascular dysfunction in spontaneous hypertensive rats

Hao Zheng^{a, 1}, Yong-Sheng Yu^{b, 1},

^a Department of Pharmaceutical Science and Technology, College of Chemistry and Biology, Donghua University, Shanghai, China

^b Department of Pharmacology, Second Military Medical University, Shanghai, China

Received 13 November 2011. Revised 24 January 2012. Accepted 27 January 2012. Available online 8 February 2012.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2012.01.031>, [How to Cite or Link Using DOI](#)

Abstract

◦ The 8-week-old spontaneously hypertensive rats (SHR) and age-matched Wistar-Kyoto rats (WKY) were randomized into HRS-treated (6 ml/k

In hypertensive patients, increased oxidative stress is thought to be one important cause of vascular dysfunction. Recently, it has been suggested that hydrogen exerts a therapeutic antioxidant activity by selectively reducing hydroxyl radical and peroxynitrite, the most cytotoxic chemicals of reactive oxygen species (ROS). Herein, we investigated the protective effect of chronic treatment with hydrogen-rich saline (HRS) against vascular dysfunction in SHR and the underlying mechanism.

g/d for 3 months, i.p.) and vehicle treated group. Treatment with HRS ameliorated vascular dysfunction including aortic hypertrophy and endothelial function in SHR.

Treatment with HRS had no significant effect on blood pressure, but it significantly improved baroreflex function in SHR. Treatment with HRS abated oxidative stress, restored antioxidant enzymes including superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase, and suppressed NADPH oxidase. Furthermore, treatment with HRS depressed pro-inflammatory cytokines expression including IL-6 and IL-1 β and suppressed NF- κ B activation, restored mitochondrial function including ATP formation and membrane integrity. In addition, although treatment with HRS had no significant effect on nitric oxide amount in circulating or aorta, it suppressed endothelial nitric oxide synthase expression and upregulated dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 expression in SHR. In conclusion, treatment with HRS alleviates vascular dysfunction through abating oxidative stress, restoring baroreflex function, suppressing inflammation, preserving mitochondrial function, and enhancing nitric oxide bioavailability.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-537513.html>

10-16 氫氣在介入治療中的具有應用前景

已有 1080 次閱讀 2011-11-12 06:26 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 論文交流

氫氣鹽水在介入治療中的具有應用前景

通過抗氧化對球囊擴張引起的血管損傷具有保護作用

本研究來自第三軍醫大學，該大學目前已經發表 2 篇氫氣生物學效應研究，幾個月前整形外科曾發表在 BBRC 上關於氫氣治療糖尿病皮膚炎症方面的細胞學研究，現在的研究是氫氣在介入治療中重要的血管損傷的保護作用，文章發表在國際知名雜誌《動脈硬化》上。該學校去年曾經獲得 2 項國家自然科學基金是關於氫氣生物學研究的，目前已經開展大量氫氣對各類損傷治療的深入研究，相信不久將會有更多高品質的研究論文見報。

血管內膜增生及其由此所造成的管腔狹窄乃至阻塞，一直是困擾血管外科的一大難題。針對內膜增生發病機制的各個環節，人們採取了一系列的治療方案，以期達到阻斷內膜增生的發生發展，進一步提高血管手術後遠期通暢率的目的。

近年來，經皮腔內血管成形術、冠脈氣囊成形術等血管手術的應用十分廣泛。但是，由內膜增生導致術後血管再栓塞的存在，一直是困擾血管外科的難題，它使手術後遠期通暢率難以提高，導致復發。

由於氧化損傷是血管內膜增生的重要原因，氫氣作為一種抗氧化物質，在許多氧化損傷疾病中證明有顯著的效果，本研究試圖證明氫氣在球囊擴張引起的血管內膜增生中的作用。通過觀察炎症反應和氧化應激等指標，結果證明氫氣在預防血管內膜增生中具有顯著作用。氫氣在血管介入等相關領域具有潛在的臨床應用前景。

Atherosclerosis

In Press, Accepted Manuscript - Note to users

doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.002 | How to Cite or Link Using DOI

Permissions & Reprints

Hydrogen -rich saline prevents neointima formation after carotid balloon injury by suppressing ROS and the TNF- α /NF- κ B pathway

Zhe-xue Qin^{a, 1}, Pan Yu^{b, 1}, De-hui Qian^a, Ming-bao Song^a, Wei Li^a, Hang Wang^a, Jie Liu^a, Hu Tan^a, Qiang Wang^a, Xue-jun Sun^c, Hong Jiang^a, Jin-kun Zhu^a, Wei Lu^a, Lan Huang^{a, , ,}

Purchase

^a Institute of Cardiovascular Diseases of PLA, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, People's Republic of China

^bDepartment of Plastic Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, People's Republic of China

^cDepartment of Diving Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, People's Republic of China

Received 27 April 2011; revised 4 November 2011; Accepted 4 November 2011.
Available online 11 November 2011.

Abstract

Background

Reactive oxygen species (ROS) play a pivotal role in neointima hyperplasia after balloon injury. Molecular hydrogen has emerged as a novel antioxidant and has been proven effective in treating many diseases.

Objectives

We aimed to determine the mechanism by which hydrogen affects neointima formation.

Methods

We assessed the influence of a hydrogen-rich saline solution (HRSS) by daily injection in rats. Rats were euthanized to evaluate the neointima. ROS, malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) and reduced glutathione (GSH), were detected in the injured artery. Macrophage infiltration and the production of inflammatory factors (i.e., IL-6, TNF- α and NF- κ B) were also observed. The in vitro effects of hydrogen on vascular smooth muscle cell (VSMC) proliferation were also measured.

Results

HRSS decreased the neointima area significantly. The neointima/media ratio was also reduced by HRSS. There was a decline in the number of PCNA-positive cells in the intima treated with HRSS. Meanwhile, HRSS ameliorated the ROS and MDA levels and increased SOD, reduced GSH levels in the injured carotid. In addition, the levels of inflammatory factors, such as IL-6, TNF- α and NF- κ B p65, were attenuated by HRSS. In vitro studies also confirmed the anti-proliferative capability of the hydrogen solution and ROS generation in VSMCs induced by PDGF-BB.

Conclusion

HRSS may have a protective role in the prevention of neointima hyperplasia and restenosis after angioplasty. HRSS may partially exert its role by neutralizing the local ROS and suppressing the TNF- α /NF- κ B pathway.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-507124.html>

10-17 氫氣鹽水治療降低高血壓後左心室肥大

已有 1050 次閱讀 2012-3-6 02:29 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵字:高血壓 class office normal style

[fulltextChronic hydrogen-rich saline treatment reduces oxidative stress and atte.pdf](#)

關於氫氣治療疾病的報導已經很多，似乎對所有氧化應激相關疾病都有治療作用。從治療機制上，也基本上是從提高抗氧化酶，減少自由基產生，抑制炎症反應，減少細胞損傷這個角度。但從邏輯上，減少氧化應激和促進細胞抗氧化酶活性往往是矛盾的。目前的解釋是氫氣不影響具有信號作用的自由基，實質上是在保持氧化應激正面效應的基礎上，減少氧化應激的傷害性後果。對炎症的作用也可以用同樣的思路來解釋。不過，現在的證據仍不全面。

高血壓動物和人類，氧化應激是左心室肥大的基礎原因。最近研究發現氫氣是一種新型抗氧化物質，可以選擇性中和毒性自由基，對許多氧化應激性疾病具有很好的治療效果。本研究觀察慢性氫氣治療對高血壓後左心室肥大的治療作用。

8 周齡雄性自發性高血壓大老鼠，年齡匹配的 Wistar-Kyoto 為對照，隨機分成氫氣治療組，對照治療組，氫氣治療組給每天每次腹腔注射 6 ml/kg，連續 3 月。結果發現氫氣治療對血壓無明顯影響（對應文章已經發表該結果），但對左心肥大具有治療效果。同時氫氣治療可以降低左心室氧化應激，提高抗氧化酶 GPx, GST, catalase 和 SOD 等活性，抑制 NADPH 氧化酶火星，下調 Nox2 和 Nox4 的表達。另外氫氣對炎症因數 IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 MCP-1 有抑制作用，並可以通過 IkB α 降低 NF- κ B 活性。

氫氣治療還可以通過維持呼吸鏈酶活性保護線粒體功能，抑制活性氧生成，提高 ATP 產生能力。氫氣對 ACE 酶的表達也具有抑制作用（果真如此，如果血管中的該酶也有影響的話，為什麼不能降低血壓），從而可以降低血管緊張素 II 的產生。

總之，研究結果表明，氫氣治療可以降低高血壓引起的左心室肥大。該效應是通過降低氧化應激，抑制炎症反應，保護線粒體功能，而且通過減少 ACE 酶表達減少管緊張素 II 的產生。

[Mol Cell Biochem.](#) 2012 Feb 18. [Epub ahead of print]

Chronic hydrogen-rich saline treatment reduces oxidative stress and attenuates left ventricular hypertrophy in spontaneous hypertensive rats.

Yu YS, Zheng H.

Source

Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China, yuys1982@hotmail.com.

Abstract

In hypertensive animals and patients, oxidative stress represents the primary risk factor for progression of left ventricular hypertrophy. Recently, it has been demonstrated that hydrogen, as a novel antioxidant, can selectively reduce hydroxyl radicals and peroxynitrite anion to exert therapeutic antioxidant activity. In the current study, we explored the effect of chronic treatment with hydrogen-rich saline (HRS) on left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats (SHR).

The 8-week-old male SHR and age-matched Wistar-Kyoto rats (WKY) were randomized into HRS-treated (6 ml/kg/day for 3 months, i.p.) and vehicle-treated groups. HRS treatment had no significant effect on blood pressure, but it effectively attenuated left ventricular hypertrophy in SHR. HRS treatment abated oxidative stress, restored the activity of antioxidant enzymes including GPx, GST, catalase, and SOD, suppressed NADPH oxidase activity and downregulated Nox2 and Nox4 expression in left ventricles of SHR. HRS treatment suppressed pro-inflammatory cytokines including IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MCP-1, and inhibited NF- κ B activation through preventing I κ B α degradation in left ventricles of SHR.

HRS treatment preserved mitochondrial function through restoring electron transport chain enzyme activity, repressing ROS formation, and enhancing ATP production in left ventricles of SHR. Moreover, HRS treatment suppressed ACE expression and locally reduced angiotensin II generation in left ventricles of SHR. In conclusion, HRS treatment attenuates left ventricular hypertrophy through abating oxidative stress, suppressing inflammatory process, preserving mitochondrial function, in which suppression of HRS on angiotensin II in left ventricles locally might be involved.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-544509.html>

10-18 氫氣對肺動脈高壓的具有治療作用  精選

已有 1637 次閱讀 2011-3-5 11:29 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:論文交流|關鍵字:office 肺動脈 新希望 style

惡性疾病肺動脈高壓有了新希望

今天 BMC 的 Respiratory Research 接受並線上發表氫氣治療肺動脈高壓研究論文 Protective effects of hydrogen-rich saline on monocrotaline-induced pulmonary.pdf。本研究是來自泰山醫學院趙曉民教授課題組。2 年前，我與大學同學趙教授談到氫氣的生物學效應的進展，趙教授在學術上很有眼光，對當時尚沒有被廣泛認可的這個新進展非常有興趣。隨後就組織實施了多項研究，特別是在心肺器官損傷等方面有重要發現。這是他們第一篇關於氫氣效應的研究論文，有望不久將有多篇研究論文面世。

研究背景

肺動脈高壓是一種極度惡性的疾病，七成多患者是年輕人，幾乎每個人都知道癌症愈 肺動脈高壓後差，但沒人知道肺動脈高壓是一種極度惡性疾病，愈後往往是災難性的，可以說，這種病就是心血管疾病中的癌症。肺動脈高壓是指靜息時肺動脈平均壓 $> 3.33\text{kPa}(25\text{mmHg})$ 或運動時 $> 4\text{kPa}(30\text{mmHg})$ 者。由於肺血管阻力為肺動脈平均壓和肺靜脈平均壓之差與肺血流量之比，即肺動脈平均壓為肺靜脈平均壓加上肺血管阻力與肺血流量乘積之和，因此凡引起肺靜脈壓、肺血流量和肺血管阻力增高的因素均可引起肺動脈高壓。肺動脈高壓分為原發性和繼發性兩類。

這種疾病平均發病年齡是 36 歲，75% 患者集中于 20~40 歲年齡段，還有 15% 患者年齡在 20 歲以下，幾歲的孩子也會發病。這是一種極易被誤診的疾病。即使在很多大醫院，醫師們仍然根深蒂固地認為：這是不治之症。其實，這是相當陳舊的觀念。

上世紀 90 年代前，這種疾病缺少有效治療手段。此後一些新藥物陸續被研發出來，患者 5 年或 10 年平均生存率可提高數倍。除藥物之外，近幾年基因治療、活體肺移植、房間隔造瘻等新療法也不斷出現，就是說對於肺動脈高壓，現在已經有了多種治療手段和希望。但是目前肺動脈高壓沒有特效治療方法是患者不得不面對的現實。治療目標只能是延遲或者阻止病程進展，最大的希望是誘導疾病逆轉。這是一種治療費用極為昂貴的疾病，患者往往急需社會力量幫助。幾乎所有肺動脈高壓患者都會產生疑惑：傾家蕩產換 5 年生命，值嗎？甚至一些臨床醫生也認為該病治療價值不大。在西方，患者每月的藥物費用約為 3000 美元，有些國家可由社會福利部門建立的罕見病基金承擔。在中國，估計每位元患者每月需要 2 萬元藥物費用。

本研究摘要

氫氣生理鹽水在抗氧化抗炎症和保護器官損傷方面有許多報導。氧化應激和炎症在肺動脈高壓的發生發展中具有重要地位。本研究採用野百合城誘導的肺動脈高壓大鼠模型，探索了氫氣生理鹽水對這一疾病的保護作用。研究方法：雄性 SD 大鼠皮下注射野百合城（6 mg/100 g 體重）誘導肺動脈高壓模型，每天 2 次，腹腔注射氫氣生理鹽水（5 ml/kg），持續 2 或 3 周。肺動脈高壓採用血流動力學指

標和形態學分析評價。取肺組織和血清，進行MDA、8-OH-dG含量和SOD活性分析以確定組織和血液中氧化損傷水準，採用Elisa分析血清中炎症因數TNF α 和IL-6水準判斷炎症反應程度。結果發現，氫氣生理鹽水治療能改善血流動力學指標，使右心室肥大發生逆轉。肺組織和血清MDA、8-OH-dG含量顯著降低，SOD活性顯著增加。同時血清中炎症因數TNF α 和IL-6水準顯著降低。上述研究研究表明，氫氣生理鹽水能通過抗氧化和抗炎症治療肺動脈高壓。本研究給肺動脈高壓這一臨床難題帶來了新希望。

Protective effects of hydrogen-rich saline on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in a rat model

Respiratory Research 2011, 12:26 doi:10.1186/1465-9921-12-26

Abstract

Background Hydrogen-rich saline has been reported to have antioxidant and anti-inflammatory effects and effectively protect against organ damage. Oxidative stress and inflammation contribute to the pathogenesis and/or development of pulmonary hypertension. In this study, we investigated the effects of hydrogen-rich saline on the prevention of pulmonary hypertension induced by monocrotaline in a rat model.

Methods In male Sprague–Dawley rats, pulmonary hypertension was induced by subcutaneous administration of monocrotaline at a concentration of 6 mg/100 g body weight. Hydrogen-rich saline (5 ml/kg) or saline was administered intraperitoneally once daily for 2 or 3 weeks. Severity of pulmonary hypertension was assessed by hemodynamic index and histologic analysis. Malondialdehyde and 8-hydroxy-desoxyguanosine level, and superoxide dismutase activity were measured in the lung tissue and serum. Levels of pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor- α , interleukin-6) in serum were determined with enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** Hydrogen-rich saline treatment improved hemodynamics and reverse right ventricular hypertrophy. It also decreased malondialdehyde and 8-hydroxy-desoxyguanosine levels, and increased superoxide dismutase activity in the lung tissue and serum, accompanied by a decrease in pro-inflammatory cytokines.

Conclusions These results suggest that hydrogen-rich saline ameliorates the progression of pulmonary hypertension induced by monocrotaline in rats, which may be associated with its antioxidant and anti-inflammatory effects.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-418927.html>

10-19 氫氣具有抗血小板聚集的作用

已有 1246 次閱讀 2012-6-15 16:57 | 個人分類:氫氣效應基礎 | 系統分類:科研筆記 | 關鍵字:的 血小板 style

血小板是血液中的有形成分之一。血小板具有非常重要的生理功能，例如，有止血功能，吞噬病毒、細菌和其他顆粒物的功能，也有營養和支持毛細血管內皮細胞的作用，使毛細血管的脆性減少。但是血小板在許多重要人類疾病中也會發揮病理生理調節作用。血小板凝聚功能亢進在糖尿病、動脈粥樣硬化、腦中風等疾病中發揮非常不利的作用。急性冠脈綜合征是冠心病的併發症，是美國首位死亡原因，也是全球最流行的非傳染病之一。當血凝塊堵住冠狀動脈，減少心臟血供時就會發生急性冠脈綜合征，血流中斷可直接導致心臟病發作，或不穩定型心絞痛，這種情況可能預示著很快會發生心臟病發作。在動脈粥樣硬化血栓形成過程中，血小板的活化和聚集被認為是核心作用。因此，目前臨床上抗血小板治療已經作為一種重要手段用於上述疾病中的預防和治療。我們比較熟悉的一種抗血小板藥物是阿司匹林和氯吡格雷，也有許多其他不同作用機制的抗血小板藥物。現在臨床上急性冠脈綜合征的有標準的抗血小板療法，就是低劑量阿司匹林聯合或不聯合氯吡格雷等噻吩並吡啶類藥物。

由於目前的抗血小板藥物存在一定的副作用，例如容易促進出血性疾病發生，因此人們一直希望找到新型的抗血小板療法。由於氧化應激在血小板的活化和聚集中發揮重要作用，因此人們一直探討用抗氧化手段來作為抗血小板新療法。

氫氣選擇性抗氧化效應發現以來，大量的臨床和基礎研究證據表明，氫氣在糖尿病、動脈硬化、腦缺血等疾病中可發揮明顯的治療效果。雖然過去大家一般從局部損傷組織的氧化損傷和炎症反應等角度探討其治療機制，但從沒有學者在血小板活化和聚集進行過任何研究。最近來自日本國防醫科學大學神經外科的一個小組開展了一項研究。他們首先從健康人血液中提取血小板，將氫氣鹽水和血小板混合，通過膠原誘導血小板活化和聚集，結果發現氫氣鹽水可以顯著減少血小板聚集比例。隨後他們用動物實驗比較呼吸氫氣和靜脈注射氫氣生理鹽水，用膠原誘導血小板活化和聚集，結果發現無論呼吸氫氣還是注射氫氣生理鹽水，動物血小板聚集比例均顯著下降。研究結果表明，氫氣對動物和人血小板活化和聚集具有抑制作用。這一研究發表在 2012 年 6 月出版內科醫學雜誌上。儘管該研究只是效應觀察，缺乏必要的分子過程的描述和機制探討。但該效應的發現顯然給氫氣生物學效應領域注入新的研究熱點。這種效應對解釋氫氣對許多疾病的治療效果具有重要意義，給對氫氣生物學效應機制研究提供了一種新的視角，預計將有大量相關研究不斷湧現。例如關於受體相關的研究,信號系統的研究.這個報導不由讓我想起一些氫氣水公司作的氫氣對微循環的一些演示實驗.許多人喝氫氣水後,

指甲血液迴圈速度明顯加快.血液中紅細胞的聚集明顯減少.過去一直沒有明白怎麼原因.看來有類似的現象,也許氫氣對凝血系統也會產生重要影響.那麼作為一種抗血液粘稠度增加的手段將十分具有前景.

關於血小板的網路公開資料

血小板是由巨核細胞脫落的直徑為 2~5 微米的小聲胞質構成，無細胞核，表面覆有細胞膜。血小板只見於哺乳動物體內。人血液中血小板的數量變化很大，正常值為 15~30 萬個/微升。血小板內含三種類型的顆粒（緻密顆粒、 α 顆粒和溶酶體顆粒）。血小板在血液中的平均壽命約 10 天，其主要功能是使血液凝固；也能夠生成、儲存和釋放生物活性介質，如在花生四烯酸代謝產物（PGG₂、PGH₂ 和促血栓素 A₂）、生長因數、生物活性胺及中性和酸性水解酶等。

血小板有止血功能。在小血管破裂處，血小板聚集成血小板栓，堵住破裂口，並釋放腎上腺素、5-羥色胺等具有收縮血管作用的物質，是促進血液凝固的重要因數之一。血小板還有營養和支持毛細血管內皮細胞的作用，使毛細血管的脆性減少。如果血小板數量顯著減少或功能有障礙，都會導致出血傾向。如血小板減少到每微升 7 萬個以下時，如遇傷破出血將不易止血，若少於 4 萬個，就有自發性出血的可能。但在有些疾病如血友病、壞血症等雖也有出血症狀，但血小板總數多為正常。故檢查血液中血小板數量有助於對出血性疾病的鑒別診斷。

血小板有吞噬病毒、細菌和其他顆粒物的功能。血小板表面有 IgGFc 受體，也有低親和性 IgEFc 受體(Fc ϵ R II)。Fc ϵ R II 可使血小板與 IgE 包被的寄生蟲結合，並釋放細胞毒性產物，例如過氧化氫或其他氧化代謝產物；抗原與 IgE 結合也可通過 Fc ϵ R II 誘導血小板啟動因數生成。血小板因能吞噬病毒而引人注目，在血小板內沒有核遺傳物質，被血小板吞噬的病毒將失去增殖的可能。臨床上也見到患病毒性疾病時總出現血小板減少症。因此血小板有可能與皮膚、粘膜和白細胞一樣是構成機體對抗病毒的一道防線。

Hydrogen May Inhibit Collagen-Induced Platelet Aggregation An ex vivo and in vivo Study.pdf

Hydrogen May Inhibit Collagen-Induced Platelet Aggregation: An *ex vivo* and *in vivo* Study

Satoru Takeuchi, Kojiro Wada, Kimihiro Nagatani, Hideo Osada, Naoki Otani and Hiroshi Nawashiro

Objective Hydrogen selectively reduces hydroxyl radicals and peroxynitrite, and numerous experimental and clinical studies suggest that hydrogen can exert potent cellular protective effects against a wide variety of diseases. Furthermore, there is increasing evidence that antioxidants can modulate platelet activation. The aim of the present study was to investigate the relationship between hydrogen and collagen-induced platelet aggregation.

Methods For human *ex vivo* studies, we collected blood samples from six healthy humans and added normal saline or hydrogen-rich saline to blood and platelet-rich plasma. We found that collagen (1 µg/mL)- induced platelet aggregation was significantly inhibited by hydrogen-rich saline compared with a normal saline group ($p=0.044$). For rat *in vivo* studies, animals ($n=17$) were exposed to either nitrogen-based mixed gas with hydrogen (H₂ gas group; $n=9$) or without hydrogen (non-H₂ gas group; $n=8$). Additionally, another animals ($n=13$) administered either normal (NS group; $n=7$) or hydrogen-rich saline (HS group; $n=6$) (5 ml/ kg) via intravenous infusion. Blood samples were drawn from the vena cava before treatment and from the right ventricle after treatment. Collagen (12 µg/mL)-induced platelet aggregation was then measured.

Results Collagen-induced platelet aggregation was significantly decreased in H₂ gas and HS group rats ($p= 0.042, 0.018$, respectively), while there was no difference in non-H₂ gas and NS group rats before and after treatment.

Conclusion In summary, these data suggest that hydrogen may inhibit collagen-induced platelet aggregation.

正好有這個報導: 阿司匹林治療成為美國管理保健系統的負擔

2012-06-12 17:04 來源: [丁香園](#) 作者: lily13947

聖地牙哥電-根據 2012 年消化疾病週刊發佈的結果,應用抗血小板藥物預防繼發心血管病時經常發生嚴重的胃腸道事件。阿司匹林聯合或不聯合應用氯吡格雷是預防繼發心血管病的主要抗血小板治療措施。

Hind 博士是 HindT.Hatoum 公司的所有人,並且是美國伊利諾伊大學的兼職副教授。他和同事將應用抗血小板藥物預防心血管病的初診患者作為研究物件,評估了與住院治療和急診就診相關的嚴重胃腸道事件發生的可能性。需要住院或急診治療的嚴重胃腸道事件包括:胃潰瘍、十二指腸潰瘍等消化性潰瘍(合併或不合併出血或穿孔)、腸穿孔和胃腸道出血。

該研究的資料來源於 2001 年至 2010 年美國處方藥索費資料庫的處方藥索費資料。該資料庫包括 2,470,371 例患者,每例患者至少診斷一項心血管疾病相關事件,例如需要住院或急診治療的卒中、急性心肌梗死、冠狀動脈搭橋術、血管造影術等。在這些患者中,54,215 例患者為首次應用抗血小板藥物,其中 376 例患者應用阿司匹林,1,741 例患者應用阿司匹林或潘生丁,52,098 例患者應用氯吡格雷(聯合或不聯合應用阿司匹林)。關於胃腸道事件的平均隨訪期,截止到最近一次索費的時間為 733 日,截止到該項研究的時間為 580 日。

該研究結果顯示,在既往無胃腸道事件病史的患者中,平均 3.6%的患者在應用抗血小板藥物預防繼發心血管病的兩年內將發生嚴重胃腸道事件。單藥應用阿司匹林、高齡、女性、高查爾森合併症指數、既往胃腸道疾病史、應用低劑量的胃粘膜保護劑和應用非甾體抗炎類藥物(NSAIDs)是胃腸道事件的高危因素。在

246,777 份胃粘膜保護劑的索費單中，86.8%為質子泵抑制劑。在 96,375 份 NSAIDs 藥物的索費單中，25.2%為環氧合酶-2 抑制劑。

該研究的並列作者、POZEN 公司的負責人 Fort 博士說：“我們的研究結果顯示，應用阿司匹林等抗血小板藥物導致的胃腸道事件是美國管理保健系統的沉重負擔。因此，有必要選擇其他治療方式預防繼發心血管疾病，從而降低現行方案導致的高胃腸道事件發生率。”

另外，研究人員提示，該研究的資料分析沒有包括非處方藥途徑購買的阿司匹林、NSAID 藥物和胃粘膜保護劑，這可能會影響研究的處方率。通過管理患者的抗血小板藥物、NSAID 藥物和胃粘膜保護劑來預測和避免胃腸道事件，處方藥索費資料庫在提供資訊方面存在一定的局限性。

該項研究經費由 POZEN 公司支持。POZEN 公司是一家北卡羅萊納州的製藥公司，由於消化性潰瘍的增多，該公司正致力於研發 PA32540 藥物來預防繼發心血管疾病。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-582496.html>

第 11 章 氫分子治療肝臟疾病

11-1 氫氣治療肝臟疾病的研究進展



精選

已有 1320 次閱讀 2012-6-23 11:01 |個人分類:氫氣效應基礎|系統分類:論文交流|關鍵字:肝臟 氫氣 office style

氫氣治療肝臟病的研究進展

孫學軍，根據相關綜述改編

氫氣生物學進展迅速，現在很難用單篇論文來簡單介紹各方面的情況。比較可行的手段是對某一類疾病進行進展綜述。最近看到國內不少同行發表許多氫氣在各類不同類型疾病中的研究進展，這值得提倡，有利於不同領域的學者瞭解和全面把握各自領域的進展，當然對擴大氫氣生物學效應研究的影響非常有幫助。此後我將選擇一些比較好的文獻綜述進行部分摘要，以方便更廣泛的讀者閱讀和掌握有關資訊。（這類文章主要參考國內外相關綜述，為簡潔實用，只在正文中明確作者來源，沒有直接標注文獻來源，在正式出版時將進行修訂）

一、氫氣在肝臟疾病方面的早期研究

氫氣在肝臟領域的應用研究十分突出，是早在 2001 年，法國潛水醫學領域就有學者希望證明氫氣的抗氧化作用，在馬賽法國著名飽和潛水設備公司 COMEX SA 的設備、技術和人員說明下，他們開展了這一研究。讓感染了肝日本曼氏血吸蟲病的小鼠連續 14 天呼吸氫氧混合氣（氫氣濃度為 87.5%，分壓為 0.7 Mpa），觀察對小鼠肝臟功能、肝組織氧化損傷、纖維化和血液炎症反應等方面的影響，研究結果證明，連續呼吸高壓氫氣對肝臟血吸蟲病動物的肝組織損傷、炎症反應和後期的肝纖維化均有非常顯著的保護作用。可以說，這一研究具有一定的開創性意義，因為這是最早證明氫氣具有抗炎症、抗肝纖維化作用的文獻。但是該研究仍存在兩個比較明顯的不足或缺陷。首先是劑量太大。這一研究無法取代 2007 年日本學者發表在 Nature Med 上文章的學術地位。因為後者證明呼吸 2% 的氫氣具有生物學效應，2% 的氫氣分壓只有 2 kPa，呼吸時間是 35 分鐘，而法國 2001 年的研究是 700 kPa(0.7MPa)，呼吸時間是 14 天。兩者的濃度相差 350 倍，暴露持續時間相差 567 倍。也正是由於對設備條件的過高要求，法國的研究並沒有引起學術領域的關注。第二是關於機制的解釋無法讓人信服。他們認為氫氣的作用是決定於其抗氧化作用。但在同篇文章作者也發現，動物呼吸同樣濃度的氮氣也具有和氫氣幾乎完全類似的效果，如果從抗氧化角度，氮氣幾乎沒有任何還原性，因此氫氣的還原性並不能合理地解釋高壓下持續暴露的抗氧化抗炎症治療效果。由於該研究條件要求苛刻，對結果又沒有合理的理論解釋，這導致該研究沒

有引起其他學者的關注。

二、氫氣對肝臟疾病治療效果研究

日本學者在發表首篇關於小劑量氫氣治療腦缺血再灌注損傷的研究後，隨後就發表了呼吸氫氣治療肝臟缺血再灌注損傷的文章。Fukuda 等在 2007 年製作了大鼠肝臟缺血再灌注的模型，通過對組織標本的 HE 染色加 MDA 加肝功能酶學檢測，發現氫氣療法對肝臟的缺血損傷有非常明顯的治療效果。2009 年時，哈佛大學口腔醫院的學者 Kajiya 等在實驗中讓大老鼠喝下能產生氫氣的細菌，發現對伴刀豆球蛋白誘導的肝炎具有預防作用，如果用抗生素殺滅這些細菌，則抗肝炎的作用消失，這顯示了氫氣對肝炎的預防與治療作用。他們還證明，飲用氫氣飽和水對伴刀豆球蛋白誘導的肝炎具有類似的治療效果。同年，Tsai 等發現飲用富氫電解水可以保護小鼠四氯化碳誘導的肝臟損傷。中國學者孫漢勇等採用 GalN/LPS，CCl₄ 和 DEN 3 種肝損傷動物模型，通過檢測氫氣、活性氧水準，評價氧化損傷、細胞凋亡和炎症反應程度，發現腹腔注射氫氣生理鹽水對急性肝臟損傷、肝纖維化和肝臟細胞增生均具有顯著的抑制作用，同時細胞凋亡相關分子如 JNK 和 caspase-3 活性下降，研究結果證明氫氣不僅能治療急性肝臟損傷，而且能治療肝硬化。劉渠等研究認為，腹腔注射氫氣生理鹽水通過提高肝臟抗氧化能力，抑制肝臟炎症反應能治療膽管阻塞後黃疸和肝損傷，這對臨床上的指導意義很大。

關於脂肪肝的研究，有人曾經報導電解水對酒精性肝損傷具有保護作用，也許提示氫氣具有解酒的作用。日本學者最近對非酒精性脂肪肝的研究證明，長時間飲用氫氣水可以對抗高脂飲食引起的脂肪肝，不僅對肝臟功能、肝形態學如纖維化，而且對脂肪肝相關細胞內信號通路均有明顯的阻斷效應，該效果可以和傳統的治療脂肪肝的藥物吡格列酮（促進胰島素受體敏感性，降血脂）治療效果相媲美。考慮到藥物昂貴的價格和長期使用的副作用，氫氣顯然存在更大優勢，因此如果氫氣對人類脂肪肝也存在同樣的治療和預防效果，在當前脂肪肝成為一種新型的生活習慣流行病的發展背景下，氫氣的巨大應用價值將是十分顯然的。在該研究中，作者還證明，長期飲用氫氣水不僅可以對抗脂肪肝，而且可以顯著減少這種脂肪肝晚期轉化成肝癌的比例，也就是說可以減少脂肪肝發生肝癌的可能性。這將具有更大的意義。也是氫氣在預防腫瘤發生方面最直接的證據。

和脂肪肝研究相關的另外一項研究是日本太田教授小組關於肥胖治療效果的研究，該研究也主要專注於肥胖後肝臟代謝的研究，並證明氫氣可以通過促進一種重要的信號分子 FGF 21 發揮減肥和治療脂肪肝的效果，FGF 21 的啟動物被譽為下一代糖尿病治療的新型藥物靶分子，氫氣具有治療糖尿病的作用目前已經有初步的臨床效果報導，儘管對肥胖和脂肪肝缺乏臨床證據，但動物試驗也有大量證據。許多氫氣產品的廠家有關於對脂肪肝治療效果的描述，雖然無法作為客觀證據，也提示對這一疾病的治療效果值得關注。下一步的重點是關於對該疾病的臨床觀察資料。

氫氣在肝臟疾病的臨床研究十分缺乏，最近韓國學者 Kang 等對 49 例接受放射治療的惡性肝癌病人，採用隨機安慰劑對照方法，給病人在放射治療期間飲用一定量的金屬鎂製備的氫氣水，通過對生活品質進行評價，發現該氫氣水可顯著提高肝癌病人放射治療後的生活量，同時可以降低血液中氧化應激指標。

上述研究表明，作為一種選擇性抗氧化物質，氫對肝臟缺血、藥物性肝炎、膽管阻塞引起的肝硬化、脂肪肝等多種類型的肝臟疾病具有有效和明顯的治療作用，說明氫氣在肝臟疾病的治療方面具有十分廣泛的應用前景。

三、氫氣在肝臟疾病研究的展望

雖然氫氣在肝臟疾病領域的研究有一定規模，但仍有許多研究盲區。1、器官移植。首先是在肝臟器官移植方面目前仍屬於空白。例如關於器官移植的研究，腎臟、心臟、小腸和肺都有相應研究，而肝臟移植在臨床上已經廣泛使用，氫氣在肝臟移植方面目前沒有任何研究報導。本人認為，借鑒其他器官移植損傷的研究模式，氫氣作為器官移植體外保護液對冷缺血再灌注損傷的保護作用，對肝臟移植在體的急性損傷效應的保護作用，對肝臟移植後期的肝臟功能的長期保護作用，都值得探索。2、病毒性肝炎。氫氣對各類病毒性肝炎治療作用的研究也沒有任何報導。雖然氫氣很難說具有直接抗病毒的作用，但病毒性肝炎誘導的肝臟免疫炎症反應可以作為氫氣治療的重要依據。3、臨床研究。當然更重要的，也是氫氣生物學領域普遍存在的問題，就是缺乏臨床研究證據的支持。特別是脂肪肝、肥胖、腫瘤治療副作用等非常值得開展相關臨床醫學研究。

參考資料:關於肝臟和肝臟疾病的基本知識

肝臟是身體內以代謝功能為主的一個器官，並在身體裡面扮演著去氧化，儲存肝糖，分泌性蛋白質的合成等等。肝臟也製造消化系統中之膽汁。在醫學用字上，常以拉丁語字首 hepato-或 hepatic 來描述肝臟或肝臟的(希臘 hēpar)。肝臟是人體內臟裡最大的器官，位於人體中的腹部位置，在右側橫隔膜之下，位於膽囊之前端且於右邊腎臟的前方，胃的上方。肝臟是人體消化系統中最大的消化腺，成人肝臟平均重達 1.5 公斤，為一紅棕色的 V 字形器官。肝臟又是新陳代謝的重要器官。

肝臟對來自體內和體外的許多非營養性物質如各種藥物、毒物以及體內某些代謝產物，具有生物轉化作用。通過新陳代謝將它們徹底分解或以原形排出體外。這種作用也被稱作“解毒功能”，某些毒物經過生物轉化，可以轉變為無毒或毒性較小，易於排泄的物質；但也有一些物質恰巧相反，毒性增強（如假神經遞質形成），溶解度降低（如某些磺胺類藥）。肝臟的生物轉化方式很多，一般水溶性物質，常以原形從尿和膽汁排出；脂溶性物質則易在體內積聚，並影響細胞代謝，必須通過肝臟一系列酶系統作用將其滅活，或轉化為水溶性物質，再予排出。肝臟的生物化學反應或解毒功能反應可分四種形式：①氧化作用。如乙醇在肝內氧化為乙醚、乙酸，再氧化為二氧化碳和水。②還原作用。某些藥物或毒物如氯黴素、硝基苯等可通過還原作用產生轉化。③水解作用。肝細胞含有多種水解酶，可將多種藥

物或毒物如普魯卡因、普魯卡因鹽胺等水解。④結合作用。是肝臟生物轉化的最重要方式，使藥物或毒物與葡萄糖醛酸、乙醯輔酶 A(乙醯化)、甘氨酸、3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸(PASA)、谷胱甘肽等結合。

常見肝臟疾病

1、各種病原體感染。包括病毒、細菌、寄生蟲等感染。2、肝臟占位性疾病。所謂占位，簡單地講就是指不正常的或非肝臟組織在正常肝臟組織內佔據了一定的位置，並可能在其中生長、擴大，大多數可引起肝臟或全身損害。比如，各種良惡性腫瘤、肝囊腫、肝膿腫、肝包蟲病、肝血管瘤、肝內膽管結石，等等。3、代謝障礙引起的肝臟疾病。最常見的也是大家最熟悉的是脂肪肝。4、酒精性肝病。是由於過度飲酒引起的以肝細胞損害為主的肝病。5、藥物以及其他原因引起的中毒性肝病。6、自身免疫性肝病。7、先天性或遺傳性肝病。8、肝硬化。它是各種原因長期損害肝臟後，肝臟病的晚期共同表現。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-585016.html>

11-2 氫氣水治療慢性乙肝的臨床研究

已有 640 次閱讀 2013-5-14 16:13 |個人分類:氫氣醫學臨床|系統分類:科研筆記|關鍵字:臨床 慢性 乙肝

剛剛收到通知，關於氫水治療慢性乙肝的臨床研究論文被 Clinical and Translational Science 接受，這是國際上首次關於氫氣治療病毒性肝炎的臨床研究論文，也是中國學者在國際上發表的第二篇關於氫水治療疾病的臨床研究，是我們小組和江蘇淮安第四人民醫院夏春祥醫師合作完成的。

該研究採用臨床對照研究，讓 60 名慢性乙肝患者分別飲含氫水（30 人）或對照無氫水（30 人），每天 1200-1800 ml/d，連續 6 周，通過檢測患者氧化應激、肝臟功能和病毒滴度等指標，結果發現，該治療方法對患者肝臟功能和病毒滴度沒有作用，但可以提高患者抗氧化能力，減少氧化損傷，提示氫氣水對慢性乙肝具有積極意義。

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒（HBV）引起的一種世界性疾病。發展中國家發病率高，據統計，全世界無症狀乙肝病毒攜帶者(HBsAg 攜帶者)超過 2.8 億，我國約占 1.3 億。多數無症狀，其中 1/3 出現肝損害的臨床表現。目前我國有乙肝患者 3000 萬。乙肝的特點為起病較緩，以亞臨床型及慢性型較常見，本病主要通過血液、母嬰和性接觸進行傳播。目前臨床上對這一疾病的治療並沒有理想的手

段，乙肝疫苗的應用是預防和控制乙型肝炎的根本措施。作為乙肝大國，尋找可能的治療方法一直是臨床醫學研究者渴望的目標。

炎症病毒性肝炎重要的病理生理學過程，氫氣是最近發現的一種新型抗氧化抗炎症分子，對多種氧化應激和炎症相關疾病具有理想的治療效果，但過去沒有任何關於對病毒性疾病治療的基礎和臨床研究。本研究是對這一疾病治療的首次嘗試，雖然研究中沒有發現對肝臟功能和病毒數量產生顯著的治療作用，但從氧化應激角度仍帶來令人激動的消息。

這一研究給我們許多啟示，首先，臨床研究雖然注重有效性，但仍對創新性比較重視，我們經過幾次投稿失敗中體會到這個問題，開始我們總希望強調無效的客觀原因，不注重本課題首次開展氫治療病毒性疾病的創新性，後來逐漸意識到這個問題，終於獲得了同行的認可。在專家意見中明確提出，儘管該研究沒有確認氫對病毒性肝炎的治療效果，但是這一領域的首次嘗試，仍具有發表的價值，並對我們的研究給以很不錯的評價。其次，關於臨床研究和基礎研究的區別，我們發現雖然氫對一些疾病動物模型中發現的效果非常好，但臨床研究往往並不理想，一般需要更長的治療時間，例如最少的觀察時間是8周，本研究是7周，而最近日本學者對巴金森病的研究中發現，連續治療6月沒有效果，但12個月則發現有明顯的效果。因此本研究雖然沒有觀察到治療效果，不等於長期治療沒有效果，仍值得繼續深入研究。再次，關於指標的選擇上，本研究雖然採用了多種分子生物學技術，選擇的研究內容也是乙肝重要的肝臟功能和病毒滴度等指標，但忽視了一個更為重要的炎症反應指標。由於臨床研究不象動物實驗，出現問題可以隨時補充修改。我們可以儘快補充一批動物，但人體實驗一旦完成，很難進行補充實驗。這給將來的臨床研究積累了重要經驗，就是需要在設計上反復推敲確認。

Effect of hydrogen rich water on oxidative stress, liver function and viral load in patients with chronic hepatitis B

Xia CX1, Liu WW3, Zeng DX1, Zhu LY2, Sun XL2, Sun XJ3

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the effects of hydrogen-rich water on oxidative stress, liver function and HBV DNA in patients with chronic hepatitis B (CHB).

Methods: A total of 60 patients with CHB were recruited and randomly assigned into routine treatment group and hydrogen treatment group. In the routine treatment group, patients received routine treatment alone; in the hydrogen treatment group, patients were orally given hydrogen rich water twice daily (1200-1800 ml/d) for consecutive 6 weeks. Serum was collected before and after treatment for the detection of the oxidative stress related parameters (SOD, GST, XOD, MDA, LOP). At the same

time, the liver function (ALT, Tbil, ChE) and HBV DNA level were detected before and after treatment. In addition, 30 healthy subjects served as controls.

Results: When compared with controls, oxidative stress was obvious in CHB patients, which was characterized by decrease in SOD and GST activities and increase in XOD activity, MDA and LOP, and the liver function was also significantly impaired. After treatment, the oxidative stress remained unchanged in the routine treatment group, but markedly improved in the hydrogen treatment group. The liver function was improved significantly and the HBV DNA reduced markedly after corresponding treatments. In addition, as compared to the routine treatment group, the oxidative stress was dramatically reduced after hydrogen treatment, but the liver function and HBV DNA level were comparable between two groups although there were improved tendencies.

Conclusion: Treatment with hydrogen rich water can significantly attenuate the oxidative stress in CHB patients, but further study with long-term treatment is required to confirm the effect of hydrogen-rich water on liver function and HBV DNA level.

Key words: Hydrogen rich water; oxidative stress; liver function; chronic hepatitis B
B 本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-689901.html>

11-3 氫氣（來自腸道細菌）可保護肝炎

已有 4176 次閱讀 2009-6-27 17:38 | 個人分類: 誘導氫氣 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 氫氣, 氫分子醫學, 論文

這個研究給我們一個非常重要的提示，內源性氫也是非常重要的，那麼在進行研究過程中，應該設法排除這個干擾，作者在實驗設計中提供了一種方法，希望能引起我們的重視。

我們在研究中也發現，有時候實驗結果不穩定，可能的原因之一是，內源性氫氣的干擾，特別是肝臟和心臟，內源性氫氣的干擾會更大，這需要引起我們重視，如何來解決這個問題，根本的手段是測定組織內氫氣的含量，如果部分動物組織內氫氣的含量比較高，那麼干擾就可以預先排除，另外一種手段就是借鑒美國的研究該一定的抗生素預先處理，以降低內源性氫氣的干擾。美國學者的處理方法是：(1) Animals were supplied with water containing an antibiotics cocktail (Sulfamethoxazole 磺胺甲基異噁唑, 4 mg/ml; Trimethoprim 甲氧苄氨嘧啶, 0.8 mg/ml; and Ampicillin 氨苄青黴素, 0.1 mg/ml) ad libitum for 3 days. (2) For three additional days, the animals were kept with drinking water containing Ampicillin 氨苄青黴素 (0.1 mg/ml) ad libitum. 實驗前 6 天通過在飲水開始給動物三種抗生素 3 天，實驗前 3 天開始給一種抗生素 3 天，這樣就可以排除內源性氫氣的干擾。

我們在 07 年日本發表文章後，我們查找文獻後發現，由於人類等高等生物大腸記憶體在大量可產生氫氣的細菌，這些氫也可以被機體所吸收，從其含量水準來看，已經達到具有抗氧化作用的濃度。因此我們提出，氫是一種內源性抗氧化物質的概念。這個思路如果被實驗所證明，將也是一個重要的貢獻。現在已經有了真實的證據。

這個方面也將會是氫分子醫學的一個熱點。

Mikihito Kajiya^a, Kimihiro Sato^b, Marcelo J.B. Silva^a, Kazuhisa Ouhara^a, Phi M. Do^c, K.T. Shanmugam^c and Toshihisa Kawai^{a,   }

^aDepartment of Immunology, The Forsyth Institute, Boston, MA, USA

^bSkyview Enterprises, New York, NY, USA

^cDepartment of Microbiology and Cell Science, University of Florida, Gainesville, FL, USA

Received 5 June 2009.

Available online 10 June 2009.

Abstract

It is well known that some intestinal bacteria, such as *Escherichia coli*, can produce a remarkable amount of molecular hydrogen (H_2). Although the antioxidant effects of H_2 are well documented, the present study examined whether H_2 released from intestinally colonized bacteria could affect Concanavalin A (ConA)-induced mouse hepatitis. Systemic antibiotics significantly decreased the level of H_2 in both liver and intestines along with suppression of intestinal bacteria. As determined by the levels of AST, ALT, TNF- α and IFN- γ in serum, suppression of intestinal bacterial flora by antibiotics increased the severity of ConA-induced hepatitis, while reconstitution of intestinal flora with H_2 -producing *E. coli*, but not H_2 -deficient mutant *E. coli*, down-regulated the ConA-induced liver inflammation. Furthermore, in vitro production of both TNF- α and IFN- γ by ConA-stimulated spleen lymphocytes was significantly inhibited by the introduction of H_2 . These results indicate that H_2 released from intestinal bacteria can suppress inflammation induced in liver by ConA.

Keywords: Hepatitis; Concanavalin A; Molecular hydrogen; Inflammation; Mouse model; Lymphocytes; Bacteria; Antibiotics; TNF- α ; IFN- γ

Article Outline

Introduction

Materials and methods

Animals

Establishment of GFP-expressing E. coli

Measurement of molecular hydrogen

Generation of H₂ dissolved water

Concanavalin A-induced acute hepatitis model

Measurement of liver inflammation biomarkers and proinflammatory cytokines

Analysis of liver histopathology

In vitro analyses of proliferation of spleen lymphocytes and their production of proinflammatory cytokines

Results

Discussion

Acknowledgements

Appendix A. Supplementary data

References

Introduction

The antioxidant effects of water dissolved with molecular hydrogen (H₂) was demonstrated in the mouse model of brain injury induced by ischemia reperfusion [1]. Following this study, several other reports also demonstrated that H₂ could suppress tissue injury in organs, such as liver, intestine and heart [2], [3] and [4], caused by oxidative stress following ischemia reperfusion. Since a close link between inflammation and oxidative stress is well recognized, as each one activates the other, an efficient antioxidant agent should also suppress the inflammation induced in tissue-destructive diseases. However, few reports documenting the anti-inflammatory aspects of H₂ can be found.

Importantly, in past studies using animal models, H₂ has been exogenously applied in the form of gas or dissolved in water supplied to the animals [1], [2], [3] and [4]. However, it is also true that some intestinal bacteria, such as Escherichia coli (E. coli), can produce H₂ as a result of their possession of hydrogenases [5]. If, indeed, H₂ is released by intestinal bacteria [6], such internally produced H₂ should affect the host's resistance to oxidative as well as inflammatory stresses. Again, however, no studies have thus far addressed the effects of H₂, as produced by intestinal bacteria, on the host's resistance to inflammatory stimuli.

Concanavalin A (ConA) is a hemagglutinin that agglutinates blood erythrocytes and a mitogen which predominantly stimulates T cells. Therefore, it causes acute inflammation by the infiltration of activated lymphocytes, which results in massive necrotic tissue injury of hepatocytes accompanied by intrasinusoidal hemostasis [7] and [8]. Accordingly, ConA-induced hepatitis has been used as an experimental murine model that mirrors most of the pathogenic properties of human autoimmune hepatitis [9]. The resistance to ConA-induced hepatitis by athymic nude mice and SCID mice clearly demonstrates the permissive role T cells play in the induction of hepatic injury induced by ConA [10] and [11]. Although the tissue injury caused by ConA is limited to the liver [11], the underlying mechanism that explains such organ specificity is still unclear. Nevertheless, ConA-mediated T cell activation also increases the blood level of proinflammatory cytokines, including tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interferon gamma (IFN- γ), which are released from activated T cells and considered to play critical roles in the development of ConA-induced hepatic inflammation [12], [13] and [14].

Using a mouse model of acute hepatitis induced by Concanavalin A, the present study examined (1) the amount of H₂ released from bacteria colonized in the intestines and (2) the effects of H₂ released from intestinal bacteria on the inflammation induced in liver.

Materials and methods

Animals

C57BL/6j mice (8- to 10-week-old males) were kept in a conventional room with a 12-h light-dark cycle at constant temperature. The experimental procedures employed in this study were approved by the Forsyth IACUC.

Establishment of GFP-expressing *E. coli*

Escherichia coli strain W3110 (ATCC 27325) and its hypF deletion mutant strain PMD23, which does not produce H₂, were used in this study ([Supplementary Material 1](#); accessible online). HypF is indispensable for the synthesis of active hydrogenase because its absence results in >95% decrease in hydrogenase activity [15] and [16]. Using electroporation, both strains of *E. coli* were transfected with pGFPuv-vector (Clontech, Mountain View, CA) possessing an Ampicillin-resistant gene (Amp^r) in the promoter. The resulting two strains, *E. coli* W3110^{gfp+} (Amp^r+/GFP+/HypF+) and *E. coli* PMD23^{gfp+} (Amp^r+/GFP+/HypF-) were cultured in Luria-Bertani (LB) broth containing Ampicillin (100 μ g/ml).

Measurement of molecular hydrogen

The molecular hydrogen (H₂) produced in organs of mice was measured using a needle-type Hydrogen Sensor (Unisense A/S, Aarhus, Denmark) following the method published by Hayashida et al. [3]. Immediately after mice were sacrificed under CO₂ inhalation, the needle-type Hydrogen Sensor was placed to the pilot paths prepared in organs by a 25-G needle. Otherwise, the Hydrogen Sensor was directly placed into

blood sampled by cardiac puncture. The standard positive concentration of H₂ was prepared by saturation of H₂ gas in water (781 μM at 25 °C or 721 μM at 37 °C) at an atmospheric pressure, while non-treated control water was used for H₂ amount 0 μM. The diffusion factor of H₂ was always taken into account and adjusted (e.g., 0.7 μM/min from sampled blood in a plastic tube).

Generation of H₂ dissolved water

High purity H₂ gas (Airgas, Salem, NH) was ejected into water or culture medium until H₂ concentration reached to saturation (780 μM, at 25 °C). Then, H₂ at appropriate concentration was prepared by dilution. The saturated H₂ in water showed pH 7.6 and very high redox potential (ORP level –511 mV).

Concanavalin A-induced acute hepatitis model

Experimental Protocol-A. (1) Animals were supplied with water containing an antibiotics cocktail (Sulfamethoxazole, 8 mg/ml, and Trimethoprim, 1.6 mg/ml) or control antibiotics-free water ad libitum for 3 days. (2) For two additional days, both groups of animals were rested with antibiotics-free water ad libitum. (3) ConA (Sigma, St. Louis, MO, 15 mg/kg; saline solution) was injected i.v. to both groups of mice, and ALT and AST in serum was monitored at 0, 2 and 10 h afterwards.

Experimental Protocol-B. (1) Animals were supplied with water containing an antibiotics cocktail (Sulfamethoxazole, 4 mg/ml; Trimethoprim, 0.8 mg/ml; and Ampicillin, 0.1 mg/ml) ad libitum for 3 days. (2) For three additional days, the animals were kept with drinking water containing Ampicillin (0.1 mg/ml) ad libitum. (3) ConA (15 mg/kg, saline solution) was injected to two groups of mice: (a) those receiving H₂-enriched water (780 μM, pH 7.6, 1 ml/mouse [p.o.], n = 5/group) or (b) those receiving control water (1 ml/mouse [p.o.], n = 5/group) at 12 h prior to ConA injection and 0 and 3 h after ConA injection. After ConA injection, both groups were still supplied with drinking water containing Ampicillin. The diagram of Experimental Protocol-B is shown in [Fig. 2A](#).

[Full-size image \(61K\)](#)

Fig. 1. Effects of systemic antibiotics treatment on the H₂ level in intestinal ducts and liver and the susceptibility of mice to ConA-induced hepatitis. (A) H₂ concentrations in different organs shown in the histogram were measured using a needle-type Hydrogen

Sensor (n = 3/group). (B) Fresh fecal samples collected from the mice treated with or without antibiotics for 3 days followed by a 2-day resting period (feces, 20 mg/10 ml of LB broth, n = 3/group) were incubated for 1 h or 12 h at 37 °C, followed by measurement of H₂ in the bacterial culture. (C and D) ConA (15 mg/kg) was injected i.v. to the mice which were pretreated with or without antibiotics (Sulfamethoxazole, 8 mg/ml, and Trimethoprim, 1.6 mg/ml) for 3 days followed by a 2-day resting period with antibiotics-free water. The levels of ALT (C) and AST (D) in blood serum were measured. Data are shown as the mean $\pm$ SD of five mice per group. * p < 0.05, ** p < 0.01: values differ significantly (t-test).

Full-size image (53K)

Fig. 2. Effects of exogenously applied H₂ on ConA-induced liver injury of C57BL/6j mice which were pretreated with antibiotics. (A) Diagram of Experimental Protocol-B: details are described in Materials and methods. The levels of ALT (C), AST (D), TNF- α (E) and IFN- γ (F) collected from mice at 0, 2 and 6 h after ConA injection were measured and presented in histograms. Columns and bars in each histogram (C, D, E and F) indicate mean $\pm$ SD of respective values (n = 5/group). * p < 0.05, ** p < 0.01: values differ significantly (t-test).

Experimental Protocol-C. (1) Animals were supplied with water containing the same cocktail of three antibiotics as indicated in Protocol-B for 3 days. (2) For three additional days, the animals were kept with water containing Ampicillin (1 mg/ml) ad libitum. (3) ConA (15 mg/kg, saline solution) was injected to two groups of mice: (a) those reconstituted with *E. coli* W3110^{gfp+} (n = 5/group) or (b) those colonized with PMD23^{gfp+} (n = 5/group). The two strains of *E. coli* growing in the mid-log phase were harvested and applied (10⁹ bacteria/100 μ l saline with 5% carboxymethyl cellulose/mouse [p.o.]) using a Popper feeding needle at 2 days prior to ConA injection. Even after ConA injection, both groups were supplied with drinking water containing Ampicillin. The diagram of Experimental Protocol-C is shown in Fig. 3A.

Full-size image (69K)

Fig. 3. Reconstitution of intestinal duct with H₂-producing *E. coli*, but not H₂-deficient *E. coli*, can down-regulate the ConA-induced liver injury in C57BL/6 mice pretreated with antibiotics. (A) Experimental Protocol-C: details are described in Materials and methods. (B) Level of H₂ production by *E. coli* strain PMD23 (Amp^r+/GFP+/HypF⁻) or W3110 (Amp^r+/GFP+/HypF⁺), as cultured in LB broth supplemented with Ampicillin (100 µg/ml) for 12 h. The levels of ALT (B), AST (C), TNF-α (D) and IFN-γ (E) collected from mice at 0, 2 and 6 h after ConA injection were measured and are shown in histograms as mean ± SD of respective values (n = 5/group). * p < 0.05, ** p < 0.01: Significantly different by t-test.

Measurement of liver inflammation biomarkers and proinflammatory cytokines

The extent of liver injury was analyzed by determining the serum levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) using detection kits and following the manufacturer's instructions (Biotron Diagnostics, Hemet, CA). Quantification of proinflammatory cytokines, TNF-α and IFN-γ, was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (PeproTech, Rocky Hill, NJ).

Analysis of liver histopathology

The left lobes of the livers sampled from sacrificed mice 10 h following ConA injection were processed for histological analysis by hematoxylin and eosin (H&E)-staining.

In vitro analyses of proliferation of spleen lymphocytes and their production of proinflammatory cytokines

The mononuclear lymphocytes were isolated from the spleen of C57BL/6j mice by a density gradient centrifugation using Histopaque (Sigma). In a 96-well plate, the lymphocytes (2 × 10⁵/well) were pretreated with H₂ dissolved in RPMI medium supplemented with 10% FBS, l-glutamine and antibiotics (H₂ at concentrations of 175, 350 and 700 µM). The cells in the 96-well plate were then reacted with or without ConA (1 µg/ml) for 24 h, and the culture supernatants were subjected to ELISA for detection of TNF-α and IFN-γ. The spleen lymphocytes in the 96-well plate were further incubated with [³H] thymidine (0.5 µCi) for the last 16 h of a total 48 h culture,

and the radioactivity incorporated in the cells under proliferation (cpm) was monitored by a radio scintillation counter.

Results

H₂ is produced in the intestine of animals as a byproduct of carbohydrate fermentation [17]. It was also demonstrated that H₂ concentrations in live mouse stomach or livers (about 20–80 μM) are over 20 times greater than the apparent whole-cell K_m for hydrogen [6] and [18]. Based on this evidence, we hypothesized that such elevated level of H₂ in abdominal organs is derived from intestinal bacteria. To test this premise, mice were treated with or without antibiotics (Sulfamethoxazole and Trimethoprim) for 3 days, followed by a 2-day resting period with antibiotics-free water. Thereafter, the effect of antibiotics in suppressing intestinal flora was confirmed by the culture of fresh feces in red blood agar plate (control non-treated mice, $1.6 \pm 0.5 \times \text{Log}_{10} 9 \text{ CFU/g}$; antibiotics-treated mice, $7.0 \pm 6.1 \times \text{Log}_{10} 7 \text{ CFU/g}$). Fig. 1A shows the amount of H₂ in different organs. The amount of H₂ detected in the caecum was highest, followed, in descending order, by small intestine, large intestine, liver, spleen and blood. A trace level of H₂ was detected in the brain. The systemic treatment of mice with antibiotics (Sulfamethoxazole and Trimethoprim) significantly decreased the amount of H₂ detected in all organs tested. The ex vivo culture of fresh fecal matter sampled from the mice treated with antibiotics also showed significantly lower H₂ production than the sample collected from control non-treated mice (Fig. 1B). These data demonstrate the antibiotics-dependent change of H₂, as measured in situ of mouse organs and by ex vivo feces culture, and indicate that H₂ in intestinal ducts, as well as liver and spleen, is directly derived from resident bacteria.

To explore whether the presence of commensal bacteria, which produce H₂ in intestinal ducts, affects the susceptibility of mice to ConA-induced liver injury, ConA (15 mg/kg) was injected i.v. to the mice which were pretreated with or without antibiotics (Experimental Protocol-A). Baseline levels of ALT and AST showed no difference between the mouse groups pretreated with or without antibiotics (Fig. 1C and D), indicating that antibiotics did not cause liver damage. The levels of ALT and AST in blood serum measured at 2 h were significantly elevated in mice receiving antibiotics, but did not differ from the control baseline level measured at 0 h (Fig. 1C and D). Histo-morphological analysis of liver also demonstrated that the level of tissue damage was worse in antibiotics-treated mice compared to control non-treated mice (see [Supplementary Data 1](#)), suggesting that antibiotics treatment increased the susceptibility of mice to ConA-induced hepatitis. In other words, without antibiotics, the presence of intestinal bacterial flora seems to give sufficient protection against the development of ConA-induced hepatitis.

If H₂ produced by intestinal bacteria is responsible for the protection of liver from ConA-induced inflammation, then the exogenous supplement of antibiotics-treated mice with H₂ should down-regulate the level of inflammatory responses to ConA challenge in the antibiotics-treated mice. To test this premise, the antibiotics-treated mice received water dissolved with H₂ (p.o.) (Experimental Protocol-B). As expected, exogenously

applied H₂ by the oral route significantly suppressed the inflammatory ALT and AST biomarkers in antibiotics-treated mice measured at 6 h from ConA injection (Fig. 2B and C). Importantly, the proinflammatory cytokines in serum, TNF- α and IFN- γ , which are produced by activated T cells, were also significantly down-regulated by application of H₂ in antibiotics-treated mice (Fig. 2D and E).

In order to examine the effects of H₂ derived from intestinal bacteria on ConA-induced liver injury, mice pretreated with antibiotics were reconstituted by two different strains of *E. coli*, i.e., (1) H₂-producing *E. coli* strain W3110^{gfp+} or (2) H₂-deficient *E. coli* strain PMD23^{gfp+}; then, ConA was injected i.v. (Fig. 3A, Experimental Protocol-C; Fig. 3B, H₂ production by W3110^{gfp+} and PMD23^{gfp+}). The colonization of both strains of *E. coli* in the mice which received the drinking water with Ampicillin was confirmed by the recovery of GFP+ bacteria from the feces of mice as cultured on agar plate containing Ampicillin. An elevated amount of H₂ was detected in the small and large intestines, caecum and liver of mice that were colonized with W3110^{gfp+}, whereas mice colonized with the PMD23^{gfp+} retained a low level of H₂ in those organs (see [Supplementary Data 2](#); accessible online). Compared to the PMD23^{gfp+}-harboring- or control-mice, the levels of ALT and AST in the sera collected at 6 h after ConA injection were significantly lower in the W3110 strain mice (Fig. 3C and D). The serum levels of TNF- α and IFN- γ were also significantly suppressed in the mice harboring the W3110^{gfp+} compared to the PMD23^{gfp+}-harboring- or control-mice (Fig. 3E and F). Therefore, based on the results from Experimental Protocols-A, -B, and -C, H₂ released from intestinal bacteria seems to play a role in the suppression of the inflammation induced in liver by ConA injection.

It is thought that TNF- α and IFN- γ released from activated T cells cause hepatic tissue damage in the ConA-induced hepatitis model [12], [13] and [14]. Therefore, to address whether H₂ can affect TNF- α and IFN- γ production in ConA-stimulated T cells, spleen mononuclear lymphocytes (MNL) were stimulated in vitro with ConA in the presence or absence of H₂. As shown in Fig. 4, the presence of H₂ in the culture medium significantly suppressed the proliferation of MNL (Fig. 4A), as well as the production of TNF- α and IFN- γ (Fig. 4B and C, respectively), compared to the stimulation of MNL with ConA in the absence of H₂. It is noteworthy that H₂ alone neither affected the proliferation nor the production of IFN- γ by non-stimulated MNL. Consequently, this in vitro study strongly supported the premise that H₂ can suppress ConA-mediated T cell activation which results in the tissue-destructive production of TNF- α and IFN- γ .

[Full-size image \(45K\)](#)

Fig. 4. In vitro effects of H₂ on the inflammatory responses by lymphocytes stimulated with ConA. Mononuclear lymphocytes isolated from C57BL/6 mouse spleen were pretreated with medium dissolved with H₂ at concentrations of 175, 350 and 700 μ M for 1 h in a 96-well plate. The cells were then reacted with or without ConA (1 μ g/ml) for 24 h to measure the expressions of proinflammatory cytokines using ELISA or for 48 h to assess the proliferation by [³H] thymidine incorporation assay. Proliferation of lymphocytes (A) and production of TNF- α and IFN- γ in culture supernatant (B and C) are shown in histograms. SI (Stimulation Index): ratio of cpm for stimulated cells to the cpm for unstimulated cells. Columns and bars indicate mean $\pm$ SD of respective values of three different cultures. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: values differ significantly (t-test).

Discussion

Accumulated lines of evidence have suggested that intestinal resident bacteria possess a host protective function in the context of their commensal host relationship [19] and [20]. However, the underlying mechanism supporting such bacteria-mediated host protective function has been unclear. Some studies revealed that the intestinal blood system of germ-free mice is poorly vasculated compared to that of conventional mice, suggesting that intestinal commensal bacteria can affect the host development of homeostatic angiogenesis [21]. Since, however, H₂ produced from intestinal resident bacteria was shown to elicit an anti-inflammatory effect on Concanavalin A-induced hepatitis in mice, the present study demonstrated a novel anti-inflammatory mechanism mediated by intestinally colonized bacteria. If H₂ released from intestinal bacteria does play a role in the suppression of inflammation induced in liver by ConA injection, as demonstrated in our Protocols-A, -B, and -C, then it is plausible that the micro-capillary network promoted by commensal bacteria facilitates the transportation of H₂ through the blood stream.

It is noteworthy that the anti-inflammatory effect of H₂ administered orally was higher than that of H₂ released from intestinal bacteria. The reverse is normally true since H₂ is constantly released from bacteria present in intestinal digestive content (about 1 g/mouse), whereas total water consumption is about 2 ml/day/mouse, and all H₂ from drinking water is immediately diffused from the stomach. Therefore, the relatively low anti-inflammatory potency of H₂ released from intestinal bacteria in our study might be most plausibly attributed to the scavenging of H₂ by other bacteria present deep inside the intestinal mucosa or in the stomach, such as *Helicobacter hepaticus* which is reported to consume significant amounts of H₂ [6]. To prove this hypothesis, detailed profiling of bacteria that either produce or consume H₂ in the oral gastrointestinal mucosa is required.

Although most previous studies examining the biological effects of H₂ addressed the oxidative tissue injury caused by ischemia reperfusion of organs, such as liver and

brain[1], [2], [3] and [4], it has been unclear if H₂ can also affect the inflammation elicited by the activation of lymphocytes. Therefore, the novelty of this study derives from the finding that molecular hydrogen (H₂) produced from commensal bacteria seemed to suppress the tissue-destructive production of proinflammatory cytokines, TNF- α and IFN- γ , from the ConA-stimulated lymphocytes. Moreover, ROS can activate TNF- α expression by up-regulation of the NF- κ B signaling pathway [22], while, at the same time, it can activate NADPH-Oxygenase (NOX) expression that generates ROS from NADPH [23]. Thus, both inflammation and oxidation processes are reciprocally related. Such multiplicity of cross reactions between ROS and inflammation indicates that the H₂-mediated suppression of TNF- α and IFN- γ from ConA-stimulated lymphocytes may also involve antioxidant effects by H₂.

In summary, the present study indicates that H₂ released from intestinally colonized bacteria can suppress inflammation induced in liver by Concanavalin A and that systemic antibiotics treatment may alter the number of host protective commensal bacterial flora in the intestines, ultimately resulting in a reduced concentration of H₂ present in the liver. Since most mammals lack the catabolic enzyme to generate H₂, intestinal bacteria are the only possible source of protective H₂ in the liver. In fact, one of the roles of commensal bacteria in host defense may be defined by the ability of resident flora to produce anti-inflammatory H₂. Thus, exogenous factors, such as the introduction of antibiotics, may affect the functional amount of H₂ and, consequently, the organism's susceptibility to disease.

Acknowledgment

This study was supported by a research grant from Skyview Enterprises.

References

- [1] I. Ohsawa, M. Ishikawa, K. Takahashi, M. Watanabe, K. Nishimaki, K. Yamagata, K. Katsura, Y. Katayama, S. Asoh and S. Ohta, Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals, *Nat. Med.* 13 (2007), pp. 688–694. Full Text [via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(24\)](#)

- [2] K. Fukuda, S. Asoh, M. Ishikawa, Y. Yamamoto, I. Ohsawa and S. Ohta, Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 361 (2007), pp. 670–674. Article |  [PDF \(1974 K\)](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(10\)](#)

- [3] K. Hayashida, M. Sano, I. Ohsawa, K. Shinmura, K. Tamaki, K. Kimura, J. Endo, T. Katayama, A. Kawamura, S. Kohsaka, S. Makino, S. Ohta, S. Ogawa and K. Fukuda, Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia–reperfusion injury, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 373 (2008), pp.

[4] B.M. Buchholz, D.J. Kaczorowski, R. Sugimoto, R. Yang, Y. Wang, T.R. Billiar, K.R. McCurry, A.J. Bauer and A. Nakao, Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury, *Am. J. Transplant.* 8 (2008), pp. 2015–2024. Full Text [via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(6\)](#)

[5] P. Sankar and K.T. Shanmugam, Hydrogen metabolism in *Escherichia coli*: biochemical and genetic evidence for a *hydF* gene, *J. Bacteriol.* 170 (1988), pp. 5446–5451. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(2\)](#)

[6] R.J. Maier, J. Olson and A. Olczak, Hydrogen-oxidizing capabilities of *Helicobacter hepaticus* and in vivo availability of the substrate, *J. Bacteriol.* 185 (2003), pp. 2680–2682. Full Text [via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(14\)](#)

[7] A. Massaguer, S. Perez-Del-Pulgar, P. Engel, J. Serratosa, J. Bosch and P. Pizcueta, Concanavalin-A-induced liver injury is severely impaired in mice deficient in P-selectin, *J. Leukoc. Biol.* 72 (2002), pp. 262–270. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(11\)](#)

[8] Y. Miyazawa, H. Tsutsui, H. Mizuhara, H. Fujiwara and K. Kaneda, Involvement of intrasinusoidal hemostasis in the development of concanavalin A-induced hepatic injury in mice, *Hepatology* 27 (1998), pp. 497–506. Full Text [via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(27\)](#)

[9] G. Tiegs, Experimental hepatitis and role of cytokines, *Acta Gastroenterol. Belg.* 60(1997), pp. 176–179. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(43\)](#)

[10] K. Seino, N. Kayagaki, K. Takeda, K. Fukao, K. Okumura and H. Yagita, Contribution of Fas ligand to T cell-mediated hepatic injury in mice, *Gastroenterology* 113 (1997), pp. 1315–1322. [Abstract](#) |  [PDF \(1226 K\)](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(91\)](#)

[11] G. Tiegs, J. Hentschel and A. Wendel, A T cell-dependent experimental liver injury in mice inducible by concanavalin A, *J. Clin. Invest.* 90 (1992), pp. 196–203. Full Text [via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(345\)](#)

[12] R. Ksontini, D.B. Colagiovanni, M.D. Josephs, C.K. Edwards 3rd, C.L. Tannahill, C.C. Solorzano, J. Norman, W. Denham, M. Clare-Salzler, S.L. MacKay and L.L. Moldawer, Disparate roles for TNF-alpha and Fas ligand in concanavalin A-induced hepatitis, *J. Immunol.* 160(1998), pp. 4082–4089. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(109\)](#)

[13] J. Siebler, S. Wirtz, S. Klein, M. Protschka, M. Blessing, P.R. Galle and M.F. Neurath, A key pathogenic role for the STAT1/T-bet signaling pathway in T-cell-mediated liver inflammation, *Hepatology* 38 (2003), pp. 1573–1580. [Abstract](#) | Full Text [via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(23\)](#)

[14] R. Fayad, J.A. Sennello, S.H. Kim, M. Pini, C.A. Dinarello and G. Fantuzzi, Induction of thymocyte apoptosis by systemic administration of concanavalin A in mice: role of TNF-alpha, IFN-gamma and glucocorticoids, *Eur. J. Immunol.* 35 (2005), pp. 2304–2312. Full Text [via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(6\)](#)

[15] T. Buhrke, B. Bleijlevens, S.P. Albracht and B. Friedrich, Involvement of hyp gene products in maturation of the H(2)-sensing [NiFe] hydrogenase of *Ralstonia eutropha*, *J. Bacteriol.* 183 (2001), pp. 7087–7093. Full Text [via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(20\)](#)

[16] T. Maier, U. Binder and A. Bock, Analysis of the *hydA* locus of *Escherichia coli*: two genes (*hydN* and *hypF*) involved in formate and hydrogen metabolism, *Arch. Microbiol.* 165(1996), pp. 333–341. Full Text [via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(30\)](#)

[17] P.M. Vignais and B. Billoud, Occurrence, classification, and biological function of hydrogenases: an overview, *Chem. Rev.* 107 (2007), pp. 4206–4272. Full Text [via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(45\)](#)

[18] J.W. Olson and R.J. Maier, Molecular hydrogen as an energy source for *Helicobacter pylori*, *Science* 298 (2002), pp. 1788–1790. Full Text [via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(64\)](#)

[19] U. Hentschel, U. Dobrindt and M. Steinert, Commensal bacteria make a difference, *Trends Microbiol.* 11 (2003), pp. 148–150. Article |  [PDF \(81 K\)](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(9\)](#)

[20] L.V. Hooper and J.I. Gordon, Commensal host-bacterial relationships in the gut, *Science* 292 (2001), pp. 1115–1118. Full Text [via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(411\)](#)

[21] L.V. Hooper, T.S. Stappenbeck, C.V. Hong and J.I. Gordon, Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity, *Nat. Immunol.* 4 (2003), pp. 269–273. Full Text [via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(212\)](#)

[22] G. Gloire, S. Legrand-Poels and J. Piette, NF-kappaB activation by reactive oxygen species: fifteen years later, *Biochem. Pharmacol.* 72 (2006), pp. 1493–1505. Article |  [PDF \(978 K\)](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(111\)](#)

[23] K.T. Moe, S. Aulia, F. Jiang, Y.L. Chua, T.H. Koh, M.C. Wong and G.J. Dusting, Differential upregulation of Nox homologues of NADPH oxidase by tumor necrosis factor-alpha in human aortic smooth muscle and embryonic kidney cells, *J. Cell. Mol. Med.* 10 (2006), pp. 231–239. Full Text [via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(20\)](#)

Appendix A. Supplementary data

[Full-size image \(92K\)](#)

Supplementary data. Histological evaluation of mouse livers. Livers sampled from; (A) a normal mouse that did not receive antibiotics, (B) antibiotics-treated mouse 10 h after Con A injection, and (E) control non-treated mouse 10 h after Con A injection, were sectioned and stained with hematoxylin–eosin (HE) (original magnification 200×).

[Full-size image \(29K\)](#)

Supplementary data. Effects of reconstituted *E. coli* strains on the H₂ concentration in different organs. Mice pretreated with antibiotics were reconstituted by two different strains of *E. coli*, i.e., (1) H₂-producing *E. coli* strain W3110^{gfp+} or (2) H₂-deficient *E. coli* strain PMD23^{gfp+} (Experimental Protocol-C). H₂ concentrations in different organs were measured at Day-1 using a needle-type Hydrogen Sensor (n = 3/group). * p < 0.05: values differ significantly between the columns indicated by a bracket (t-test) .



[Help](#)

[Download this File \(33 K\)](#)

[Supplementary data.](#)

[1111Hydrogen from intestinal bacteria is protective for Concanavalin A-induced hepatitis](#)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-240680.html>

11-4 氫氣對內毒素誘導的肝損傷的保護作用

已有 856 次閱讀 2013-8-23 20:44 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:論文交流

內毒素誘導的肝臟功能障礙是膿毒症等全身細菌感染合併的常見表現，目前缺乏特異性治療手段，氫氣在各類炎症等氧化損傷相關疾病中具有治療作用，但氫氣是否在內毒素誘導的急性肝臟功能障礙中具有保護作用過去沒有見報道。最近來自中國醫科大學盛京醫院麻醉科的一項研究發表在 *Physiol Res* 上。作者對肝臟功能、細胞凋亡、氧化指標、炎症因數以及相關細胞內信號調節分子進行了全

面分析，結果發現氫氣生理鹽水注射對內毒素誘導的肝臟急性炎症反應、氧化應激和細胞凋亡具有理想的保護作用，上述作用和 MAPK、NF-kappaB, 和 Smac 關係密切。提示氫氣對細菌感染引起的肝臟損傷具有潛在的治療價值。這是中國醫科大學發表的第三篇關於氫氣生物學的研究論文，過去該學校曾經發表 2 篇關於氫氣治療老年性癡呆治療方面的研究。

氫氣對肝臟疾病治療的研究目前包括脂肪肝、脂肪肝病、原發性肝癌、各類肝硬化、肝臟缺血再關注、寄生蟲感染肝炎、膿毒症肝損傷以及人類病毒性肝炎。

研究表明，氫氣對各類肝臟疾病具有理想的治療效果，根據目前掌握的研究結果，特別值得推薦的是目前常見的脂肪肝和非酒精性肝硬化，這對於預防原發性肝癌具有潛在的價值。不過，目前除我國曾經開展病毒性肝炎氫水治療的研究外，國際上並沒有臨床研究的報導，這是該領域需要重視的研究方向。研究的重點是中期（3 月—1 年左右）對肝臟功能、影像學（超聲、CT 等）改變的影響，長期（2 年以上）對原發性肝癌的預防價值。目前國內已經有企業開發出可以供人飲用的氫水，具備開展這類臨床研究的條件。希望臨床研究學者重點關注。

Saturated hydrogen saline attenuates endotoxin-induced acute liver dysfunction in rats.

Xu XF, Zhang J.

Department of Anesthesiology, Shengjing Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang City, P.R.C. 18940259646@163.com.

To determine the effect of saturated hydrogen saline on lipopolysaccharide (LPS)-induced acute liver dysfunction, rats were divided into control, LPS, and LPS plus saturated hydrogen saline (LPS+H₂) groups. Treatment with saturated

hydrogen saline prolonged the median survival time and reduced liver dysfunction. Moreover, saturated hydrogen saline significantly reduced pathological alterations in liver tissues, the number of ballooned hepatocytes, serum

tumor necrosis factor (TNF)-alpha and interleukin (IL)-6 levels, and myeloperoxidase (MPO) and malondialdehyde (MDA) levels in liver tissues (P<0.05). Cell apoptosis was detected in liver tissues after LPS treatment, and attenuated by saturated

hydrogen saline treatment. Saturated hydrogen saline also decreased phosphorylated extracellular signal-regulated kinase (p-ERK), phosphorylated Jun kinase (p-JNK),

nuclear factor-kappa B (NF-kappaB), and second mitochondria-derived activator of caspase (Smac) levels, and increased p38

activation ($P < 0.05$). Thus, saturated hydrogen saline may attenuate LPS-induced acute liver dysfunction in rats, possibly by reducing inflammation and cell apoptosis.

Mitogen-activated protein kinase (MAPK), NF-kappaB, and Smac may contribute to saturated hydrogen saline-mediated liver protection.

PMID:23961899 [PubMed - in process]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-719220.html>

11-5 氫氣呼吸對肝臟大部切除後損傷的治療作用

已有 837 次閱讀 2012-10-6 16:18 | 個人分類: 呼吸氫氣 | 系統分類: 論文交流 | 關鍵字: office 肝臟 style

Inhalation of hydrogen gas reduces liver injury during.pdf

《世界胃腸雜誌》發表來自解放軍總醫院動物中心 Xiang 等的文章，研究了呼吸氫氣對豬肝臟大部分切除後肝臟損傷的治療作用。

研究用 14 只雄性 Bama 豬，呼吸麻醉後，肝門血流阻斷法切除 70% 以上的肝臟，出血不超過 50 毫升，肝門結紮 20 分鐘，手術過程中檢測動物門靜脈壓和血液動力學指標。動物分成 2 組，一組呼吸氫氣，另一組對照。分別於手術前和手術後 1 和 3 小時採集血液和肝臟組織（手術前怎麼採集肝臟組織？），血液檢測 alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), hyaluronic acid (HA), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6)，肝臟組織檢測 malondialdehyde (MDA)。手術後 3 小時肝臟組織分別進行常規組織學、電子顯微鏡、內皮細胞、細胞凋亡和細胞增殖免疫組織學等形態學檢測方法。結果發現，無論是生化指標、氧化指標、形態學指標均顯示出呼吸氫氣的良好效果。儘管門靜脈壓變化沒有統計學意義，但仍存在很明顯的區別（ $p = 0.06$ ）。這一研究說明，在手術過程中呼吸少量氫氣，對肝臟切除手術引起的肝臟損傷具有良好的治療作用。氫氣在肝臟手術損傷中具有潛在的應用價值。

文章的審稿人來自義大利和日本的學者高度評價這一論文。

氫氣具有選擇性抗氧化作用，在許多疾病動物模型中都獲得驗證。但大部分研究都使用小動物，缺少象本研究採用的豬這樣的大動物（過去也有大動物的報導，甚至臨床研究），大動物更接近人類（這說法似乎並不妥當，除個頭接近，許多情況並不一樣），這樣的研究更有價值，本研究證明瞭氫氣對肝臟切除後小肝臟綜合

征有臨床應用潛力。

氧化應激是許多肝臟疾病的重要病理生理因素，但目前並沒有任何有效藥物用於臨床手術損傷。但氫氣最近作為一種新的抗氧化物質，可清除毒性自由基，維持正常自由基，提示可以作為一種手術損傷的治療手段。氧化應激是許多肝臟疾病的重要因數，氫氣或許作為抗氧化物質可廣泛用於臨床治療中。

儘管自由基清除物質對肝臟缺血再灌注損傷具有治療作用，但本研究首次發現氫氣可以降低肝門靜脈壓和肝臟超灌注損傷，氫氣作為一種治療氣體，在大動物疾病模型中也獲得驗證（並非首次，人類呼吸氫氣都沒有問題）。

全文可免費閱讀：<http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v18/i37/5197.htm>

World J Gastroenterol. 2012 October 7; 18(37): 5197-5204.

Published online 2012 October 7. doi: 10.3748/wjg.v18.i37.5197.

Inhalation of hydrogen gas reduces liver injury during major hepatectomy in swine

Lei Xiang, Jing-Wang Tan, Li-Jie Huang, Lin Jia, Ya-Qian Liu, Yu-Qiong Zhao, Kai Wang and Jia-Hong Dong.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-619744.html>

11-6 氫氣水可提高肝癌患者放射治療後的生活品質

已有 1389 次閱讀 2011-6-8 09:35 |個人分類:氫氣醫學臨床|系統分類:論文交流|關鍵字:style

這是氫氣生物學領域為數不多的臨床研究報導，過去只有關於糖尿病治療的 3 篇報導。本報導擴展了臨床效果報導的範圍。值得鼓勵。

這是《氣體醫學研究》第三期 剛發表的論文，是來自韓國的研究，採用飲用 Friender 公司的氫水棒製備的氫氣水，研究給肝癌患者放射治療後的生活品質。眾所周知，肝癌的最有意義的手段是預防，最佳臨床手段是早期發現，及時手術，如果無法手術，放射和化療就成為最後一項選擇。但是放射治療對腫瘤具有明確的殺傷和治療效果，但是放射治療本身對患者也會造成傷害，嚴重影響患者的生活品質。本研究發現，給患者在放射治療期間飲用一定量的氫氣水，可以有效改善患者生活品質，這一消息無疑給這類患者帶來一種新的選擇，可以在不影響其他治療手段的同時採用這個手段，提高生活品質。

研究背景，腫瘤患者接受放射治療常會感覺到疲勞，並明顯影響生活品質。放射治療的許多副作用都與放射線引起的氧化應激和炎症反應釋放大量活性氧有密切關係。氫氣能作為治療性氣體，具有抗氧化和降低炎症反應的作用。本研究觀察通過飲水供應氫氣是否能提高放射治療後患者的生活品質。

研究方法，對 49 例接受放射治療的惡性肝癌患者，採用隨機安慰劑對照方法。氫氣水採用金屬鎂與水反應製備，氫氣水氫氣濃度為 0.55-0.65 mM。採用腫瘤研究與治療歐洲組織 QLQ-C30 量表韓國版作為生活品質的評價方法。氧化損傷指標為患者外周血自由基代謝產物和抗氧化能力。

結果：飲用 6 周氫氣水能降低血液中活性氧代謝產物，維持血液抗氧化能力。在放射治療期間，與對照組比較，飲用氫氣水的患者生活品質評分顯著提高。兩組患者的腫瘤本身的反應未發現不同。

結論：日常飲用富氫氣水是可提高腫瘤患者放射治療期間生活品質的一種新的治療措施。氫氣水在降低放射治療引起的氧化應激的同時不影響腫瘤的放射治療效果。

本人評價：氫氣能提高放射治療患者的生活品質，是非常令人高興的發現，氫氣使用方便，副作用小。我個人有一些相關資料，有一些惡性腫瘤患者晚期因為身體問題無法承受放射和化學治療，氫氣治療一段時間後，能接受放射和化學治療的情況。當然這些不能作為科學證據。本研究至少從嚴密的臨床研究角度，給我們提供了一個比較客觀的證據。當然研究的患者數量少，只能是初步的結論，最終的結論需要大量患者資料的分析。

研究中讓人不放心的一個問題是，放射治療腫瘤的機制也是通過自由基，氫氣可以對抗自由基引起的氧化損傷，那麼對腫瘤細胞本身也應該具有保護作用，從這個角度考慮，氫氣也許具有降低放射治療效果的作用。當然，現在的放射治療方法對採用局部照射，一方面能減少全身副作用，另一方面能提高對腫瘤的殺傷效果，氫氣全身使用，對局部的“大劑量”放射線可能不具有防護效果。這個問題仍值得探討。我在審閱該論文的時候也提出這個問題。

Short communication

Effects of Drinking Hydrogen-Rich Water on the Quality of Life of Patients Treated with Radiotherapy for Liver Tumors

- For all author emails, please log on.

Medical Gas Research 2011, 1:11 doi:10.1186/2045-9912-1-11

Published: 7 June 2011

Abstract (provisional)

Background

Cancer patients receiving radiotherapy often experience fatigue and impaired quality of life (QOL). Many side effects of radiotherapy are believed to be associated with increased oxidative stress and inflammation due to the generation of reactive oxygen species during radiotherapy. Hydrogen can be administered as a therapeutic medical gas, has antioxidant properties and reduces inflammation in tissues. This study examined whether hydrogen administration, in the form of hydrogen-supplemented water, improved QOL in patients receiving radiotherapy.

Methods

A randomized, placebo-controlled study was performed to evaluate the effects of hydrogen-rich water on 49 patients receiving radiotherapy for malignant liver tumors. Hydrogen-rich water was produced, by placing a metallic magnesium stick into drinking water (final hydrogen concentration; 0.55~0.65 mM). The Korean version of the European Organization for Research and Treatment of Cancers QLQ-C30 instrument was used to evaluate a global health status and QOL. The concentration of derivatives of reactive oxidative metabolites and biological antioxidant power in the peripheral blood were assessed.

Results

The consumption of hydrogen-rich water for 6 weeks reduced reactive oxygen metabolites in the blood and maintained blood oxidation potential. QOL scores during radiotherapy were significantly improved in patients treated with hydrogen-rich water as compared with patients receiving placebo water. There was no difference in tumor response to radiotherapy between the two groups.

Conclusions

Daily consumption of hydrogen-rich water is a potentially novel, therapeutic strategy for improving QOL after radiation exposure. Consumption of hydrogen-rich water

reduces the biological reaction to radiation-induced oxidative stress without compromising anti-tumor effects.

The complete article is available as a provisional PDF. The fully formatted PDF and HTML versions are in production.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-452839.html>

11-7 氫氣治療非酒精性脂肪性肝病並可預防肝癌發生

已有 1235 次閱讀 2012-4-17 13:55 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:face 3 office style

25782_fta.pdf

最近在國際著名雜誌 Hepatology 剛剛接受來自日本岡山大學的文章，該文章研究發現飲氫氣水可以治療非酒精性脂肪肝病，並可以降低脂肪肝病後相關肝癌的發生。這是自 2007 年氫氣醫學研究以來，除第一篇自然醫學雜誌上發表論文後，氫氣生物學領域發表的最高檔次雜誌的論文之一。雖然在本質上，研究仍屬於典型的描述性研究，但文章首次證明氫氣可以治療非酒精性脂肪肝炎，並可以減少肝癌的發生，這對氫氣生物學研究來說，是相當激動人心的發現。預防癌症發生一直是醫學生物學領域夢寐以求的大事件，如果可以進行大規模人體試驗驗證，證明氫氣確實具有預防肝癌發生的作用，那麼氫氣的醫學價值將是非常巨大的。實際上，關於脂肪肝和預防肝癌的研究，國內有一些單位已經開展，這個文章的發表將對這些研究的發表是一個嚴重的障礙，至少再希望發表高檔次雜誌的難度增加許多。

文章摘要:氧化應激是脂肪肝發展成非酒精性脂肪性肝病非常重要的病理生理學基礎。分子氫氣是一種有效的抗氧化物質，可以降低毒性自由基，減少氧化應激損傷。本研究作者探討了氫氣水和吡格列酮（促進胰島素受體敏感性，降血脂）對小鼠脂肪肝發展成非酒精性脂肪性肝病的影響。使用蛋氨酸-膽鹼缺乏（MCD）飲食小鼠脂肪肝模型，動物被分成三個試驗組：對照水組；氫氣水組和吡格列酮組。（注：這是非常簡單的分組，是典型的描述性工作，使用一個陽性對照）。檢測了血清丙氨酸轉氨酶水準、肝組織表達 TNF α 、IL-6 和脂肪酸合成相關基因、氧化應激指標 8-OHdG、凋亡 TUNEL 陽性細胞等。氫氣水組和吡格列酮組比對照組上述指標均顯著下降。氫氣組肝臟膽固醇下降幅度比吡格列酮組小，但是在血清抗氧化指標和肝臟 PPAR α 表達均強於吡格列酮組。（要知道 PPAR γ 表達是吡格列

酮治療糖尿病的分點，從這個角度考慮，氫氣比吡格列酮更強，這個推測需要慎重考慮)。然後作者又探討了氫氣是否對脂肪性肝病相關肝癌發生是否具有預防作用。研究使用 STAMR 種系小鼠。STAMR 種系小鼠是一種脂肪性肝病相關肝癌發生的經典動物模型。8 周的 STAMR 種系小鼠分成 3 組：對照水組；氫氣水組和吡格列酮組（換動物模型，採用同樣的分組模式）。8 周（2 月）後，評價肝臟腫瘤。肝臟腫瘤發生的數量與對照組相比，氫氣水組和吡格列酮組均顯著下降。最大腫瘤體積氫氣水組顯著小於其他兩組（對照組和吡格列酮組）。結論：通過抗氧化、抗凋亡和抗炎症，氫氣水對脂肪性肝病有治療作用，並可減少脂肪性肝病相關肝癌的發生。

檢測指標：血清肝功相關的轉氨酶、血糖和胰島素抵抗指標、肝組織中總膽固醇和甘油三脂。病理學用渡邊 Azan 特殊染色（一種用苯胺藍顯示膠原纖維的特異性組織化學染色方法）觀察發現肝細胞 steatosis, ballooning, and scattered inflammatory cell infiltration with fibrosis at 8 weeks 這些都是脂肪性肝病的典型表現。凋亡、炎症和脂肪代謝相關蛋白的表達都採用 PCR 技術（沒有用 western?）。TUNEL 檢測細胞凋亡陽性細胞（這個顯然不如用壞死來染色給力）。氧化應激指標肝臟中 8-OHdG 水準檢測，也檢測了氧化指標 ROM、抗氧化 OXY 吸附試驗等（氧化指標比較常規）。電子顯微鏡只觀察了肝臟細胞線粒體形態學，觀察發現內外膜分離（治療組沒有這個改變）。兩類動物模型都進行了 NAS 評分（NAS(0-8 分）是脂肪變性、小葉炎症和氣球樣變評分的總和。如果 NAS 評分在 5 或以上診斷為 NASH；評分小於 3 通常歸為非 NASH；評分在 3-4 之間被認為是臨界狀態。）。PCNA 陽性細胞顯示增生情況。

整個研究的總體上可以說：使用兩個動物模型，三個分組，採用血清指標、mRNA 檢測、脂肪肝相關形態學（纖維化、脂肪變性、電鏡、免疫組化），除形態學提供圖片外，其他指標均採用統計圖表示。形態學的結果並不複雜，也不漂亮。但說明的問題比較有意思，研究的物件比較新穎，最終的結果是發表。

（網路資料：吡格列酮是噻唑烷二酮類抗糖尿病藥物，屬胰島素增敏劑，作用機制與胰島素的存在有關，可減少外周組織和肝臟的胰島素抵抗，增加依賴胰島素的葡萄糖的處理，並減少肝糖的輸出。與磺醯脲類不同，本品不是一個胰島素促分泌藥。其作用機制是高選擇性的激動過氧化物酶小體生長因數活化受體 γ -PPAR- γ 1，PPAR- γ 的活化可調節許多控制葡萄糖及脂類代謝的胰島素相關基因的轉錄。）

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-560353.html>

11-8 氫氣對非酒精性脂肪肝的治療價值

已有 772 次閱讀 2013-10-29 15:34 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:脂肪肝 價值

非酒精性脂肪肝(NAFLD)又稱非酒精性脂肪性肝病、假性酒精性肝病。是一種肝組織學改變與酒精性肝病相類似，但無過量飲酒史的臨床病理綜合征。其病理變化隨病程的進展而表現有單純性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纖維化和肝硬化。近年來 NAFLD 的發病率呈明顯的上升趨勢，已成為發達國家第一大慢性肝病及肝功能異常的首要病因，普通成年人 NAFLD 患病率為 17%~33%。

導致非酒精性脂肪肝病因很多，不僅有遺傳因素，也有環境代謝應激因素。代謝性因素如糖尿病、胰島素抵抗綜合征、高脂血症、妊娠、皮質醇增多症、甲狀腺功能亢進、高尿酸血症等。營養性因素包括營養過剩性脂肪肝及各種原因導致的營養不良性脂肪肝。也有藥物、理化、精神和生物因素。

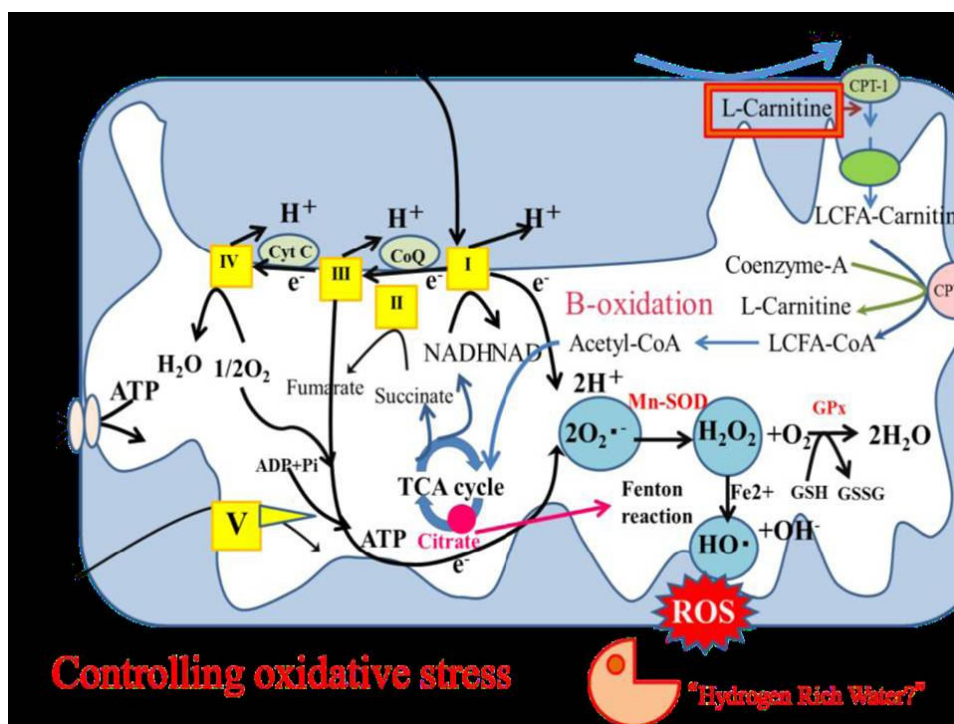
非酒精性脂肪肝病的發病機制主要包括胰島素抵抗、氧化應激、炎症反應和脂代謝紊亂。其中氧化應激在其中發揮核心和關鍵作用。

研究表明，幾乎所有的非酒精性脂肪肝患者都存在周圍組織和肝臟的胰島素抵抗，而且不一定伴有糖耐量異常或肥胖，但胰島素抵抗的嚴重程度與非酒精性脂肪肝的病情進展相關。

氧化應激引起的改變可能在非酒精性脂肪肝中起核心作用。氧應激在脂肪儲積的肝臟中增強，反應性氧產物隨非酒精性脂肪肝加重而增多。脂質過氧化在非酒精性脂肪肝中廣泛存在。因此，氧應激在非酒精性脂肪肝發病機制中的作用不可忽視。胰島素抵抗與腹內型肥胖可使血清游離脂肪酸增多，肝臟對游離脂肪酸攝取的增加使線粒體 β 氧化速度代償性增加，進而增加反應性氧產物的產出。反應性氧產物與膜磷脂的不飽和脂肪酸反應形成脂質過氧化，而產生的脂質過氧化產物又可改變線粒體 DNA，抑制呼吸鏈的電子傳遞，進一步增加反應性氧產物和脂質過氧化產物的生成，形成一個惡性循環。另一個反應性氧產物產生的場所是微粒體，游離脂肪酸是 CYP450-2E1 的誘導劑，後者在反應性氧產物和脂質過氧化產物的產生過程中具有重要作用。脂肪酸在微粒體內氧化形成二羥基脂肪酸，進一步被過氧化物酶降解，產生短鏈醯基輔酶 A 和醯基輔酶 A。醯基輔酶 A 可作為肝內脂肪酸氧化系統某些酶的配體，具有控制基因誘導的作用，也可促進肝內合成解鏈蛋白。解鏈蛋白可抑制肝細胞凋亡，增加肝細胞對“二次打擊物”如內毒素或腫瘤壞死因數的易感性。

既然氧化應激是脂肪肝的核心問題，那麼對抗氧化應激的手段就應該是治療該疾病的重要手段，但不幸地是，許多抗氧化物質儘管在短期使用有一定作用，但長期使用的效果欠佳。對腦血管疾病併發症的預防和減少腫瘤發生基本無效。導致抗氧化治療無效的可能原因是這些物質缺乏選擇性抗氧化特徵無法針對有毒

自由基清除，也可能是打破了內源性抗氧化系統的平衡。而分子氫是一種選擇性抗氧化物質，可針對性清除有毒自由基，並具有極強的擴散性，也不會打破內源性抗氧化系統平衡。甚至具有提高內源性抗氧化系統作用的可能。動物實驗結果表明，長期飲用氫氣水可以控制脂肪肝晚期的肝癌的發生。開展相應臨床研究，特別作為生活方式干預高危人群十分必要。



參考文獻

Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple Hits, Including Oxidative Stress, as Pathogenesis and Treatment Target in Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). Int J Mol Sci. 2013 Oct 15;14(10):20704-28. doi: 10.3390/ijms141020704.

[2013 Multiple Hits, Including Oxidative Stress, as Pathogenesis and Treatment Ta.pdf](#)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-737150.html>

11-9 氫鹽水對大鼠酒精性肝損傷的保護作用

已有 737 次閱讀 2013-2-11 00:46 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:論文交流|關鍵字:3 namespace office injury style

Protective effect of hydrogen-rich saline on alcohol-induced liver injury in rats

齊慧慧, 宋佳, 陳嶽祥, 中國人民解放軍第二軍醫大學附屬長征醫院消化內科 上海市 200003

齊慧慧, 在讀碩士, 主要從事消化系統疾病的研究.

作者貢獻分佈: 齊慧慧與宋佳對此文所作貢獻均等; 此課題由齊慧慧與陳嶽祥設計; 研究過程由齊慧慧與宋佳操作完成; 研究所用新試劑及分析工具由陳嶽祥提供; 資料分析由齊慧慧完成; 本論文寫作由齊慧慧完成.

通訊作者: 陳岳祥, 教授, 主任醫師, 200003, 上海市, 中國人民解放軍第二軍醫大學附屬長征醫院消化內科. chenyuex@sohu.com

電話: 021-81885343

收稿日期: 2012-02-20 修回日期: 2012-03-23

接受日期: 2012-04-19 線上出版日期: 2012-05-28

Hui-Hui Qi, Jia Song, Yue-Xiang Chen

Hui-Hui Qi, Jia Song, Yue-Xiang Chen, Department of Gastroenterology, Affiliated ChangzhengHospital, the SecondMilitary MedicalUniversity of Chinese PLA, Shanghai 200003, China

Correspondence to: Yue-Xiang Chen, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated ChangzhengHospital, the SecondMilitary MedicalUniversity of Chinese PLA, Shanghai 200003, China. chenyuex@sohu.com

Received: 2012-02-20 Revised: 2012-03-23

Accepted: 2012-04-19 Published online: 2012-05-28

Abstract

AIM: To investigate whether hydrogen-rich saline has a protective effect on alcohol-induced liver injury in rats.

METHODS: Male Sprague–Dawley rats (n = 40) were divided randomly into four groups: control group, model group, low-dose (5 mL/kg, i.p.) and high-dose (10 mL/kg, i.p.) hydrogen-rich saline treatment groups. Rats received intragastric administration of ethanol or isocaloric/isovolumetric maltose-dextrin solution. After 12 wk, these rats were sacrificed to take serum samples for biochemical measurements and liver samples for HE staining.

RESULTS: At week 12, serum levels of ALT, AST, TG, TBIL (65.82 ± 16.14 vs 36.43 ± 4.92 , 180.45 ± 35.51 vs 110.53 ± 18.43 , 0.92 ± 0.13 vs 0.35 ± 0.07 , 1.92 ± 0.34 vs 0.74 ± 0.12 , all $P < 0.01$) and MDA content (8.04 ± 1.12 vs 3.25 ± 0.83 , $P < 0.01$) significantly increased, and liver GSH content and SOD activity significantly decreased (78.56 ± 16.45 vs 135.43 ± 19.81 , 93.14 ± 21.05 vs 181.53 ± 30.13 , both $P < 0.01$) in the model group compared to the control group. In low and high-dose hydrogen-rich saline treatment groups, serum levels of ALT, AST, TG, TBIL decreased significantly

(43.26 ± 8.81 , 41.15 ± 8.89 vs 65.82 ± 16.14 ; 130.42 ± 11.64 , 125.81 ± 10.84 vs 180.45 ± 35.51 ; 0.44 ± 0.09 , 0.38 ± 0.08 vs 0.92 ± 0.13 ; 1.03 ± 0.21 , 0.89 ± 0.15 vs 1.92 ± 0.34 ; all $P < 0.01$), and SOD and GSH activity (162.51 ± 28.56 , 164.24 ± 30.07 vs 93.14 ± 21.05 ; 105.42 ± 17.32 , 110.67 ± 20.51 vs 78.56 ± 16.45 ; $P < 0.01$) and MDA content (4.56 ± 0.98 , 4.21 ± 1.05 vs 8.04 ± 1.12 ; both $P < 0.01$) increased significantly compared to the model group. Moderate to severe liver cell degeneration, presence of large and small lipid droplets in the cytoplasm, swelling of the sinus endothelial cells, and portal area inflammatory cell infiltration were seen in the model group. In the two treatment groups, steatosis and inflammatory cell infiltration lessened.

CONCLUSION: Hydrogen-rich saline can resist oxidative stress and lipid peroxidation, improve liver function, and thereby reduce alcohol-induced chronic liver injury.

Key Words: Hydrogen-rich saline; Alcohol-induced liver injury; Alcohol; Oxidative stress; Lipid peroxidation

Qi HH, Song J, Chen YX. Protective effect of hydrogen-rich saline on alcohol-induced liver injury in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(15): 1328-1332

摘要

目的: 研究肝臟病理形態學、肝功能、氧化應激因數的變化, 探討氫鹽水 (hydrogen-rich saline, HS) 對大鼠酒精性肝損傷的保護作用。

方法: 將 40 只 SD 大鼠隨機分為空白對照組、模型組、低劑量 HS 治療組、高劑量 HS 治療組; 採用梯度酒精灌胃方法建立大鼠慢性酒精性肝損傷模型, 模型組及治療組給予酒精灌胃 12 wk, 低劑量 HS 治療組和高劑量 HS 治療組同時分別給予 HS 5 g/kg、10 g/kg 體質量, 腹腔注射; 空白對照組給予等熱量、等體積的糖水灌胃。12 wk 後檢測大鼠血清穀丙轉氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、穀草轉氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、總膽紅素 (total bilirubin, TBIL)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、肝組織勻漿丙二醛 (malonyldialdehyde, MDA)、還原型谷胱甘肽 (reduced glutathione hormone, GSH)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的含量, 肝組織 HE 染色觀察肝組織形態學變化。

結果: 灌酒 12 wk 後模型組大鼠血清 ALT、AST、TG、TBIL 水平均明顯上升 (65.82 ± 16.14 vs 36.43 ± 4.92 , 180.45 ± 35.51 vs 110.53 ± 18.43 , 0.92 ± 0.13 vs 0.35 ± 0.07 , 1.92 ± 0.34 vs 0.74 ± 0.12 , $P < 0.01$); 肝臟 GSH 含量、SOD 活性下降 (78.56 ± 16.45 vs 135.43 ± 19.81 , 93.14 ± 21.05 vs 181.53 ± 30.13 , $P < 0.01$), 而 MDA 含量增加顯著 (8.04 ± 1.12 vs 3.25 ± 0.83 , $P < 0.01$); HS 低劑量組和高劑量組大鼠血清 ALT、AST、TG、TBIL 下降顯著 (43.26 ± 8.81 , 41.15 ± 8.89 vs 65.82 ± 16.14 ; 130.42 ± 11.64 , 125.81 ± 10.84 vs 180.45 ± 35.51 ; 0.44 ± 0.09 , 0.38 ± 0.08 vs 0.92 ± 0.13 ; 1.03 ± 0.21 , 0.89 ± 0.15 vs 1.92 ± 0.34 ; $P < 0.01$); SOD、GSH 活性明顯增加 (162.51 ± 28.56 , 164.24 ± 30.07 vs 93.14 ± 21.05 ; 105.42 ± 17.32 , 110.67 ± 20.51 vs 78.56 ± 16.45 ; $P < 0.01$), MDA 含量明顯上升 (4.56 ± 0.98 , 4.21 ± 1.05 vs 8.04 ± 1.12 ; $P < 0.01$)。HE 染色結果顯

示,模型組大鼠肝組織可見中重度肝細胞變性,胞質內見大小不一的脂滴空泡,竇內皮細胞腫脹,匯管區炎細胞浸潤;HS 低、高劑量組肝組織脂肪變性、炎細胞浸潤程度減輕。

結論:HS 可有效地抗氧化應激和脂質過氧化,改善肝功能,減輕酒精誘導的大鼠慢性肝損傷。

關鍵字:氫鹽水;酒精性肝病;乙醇;氧化應激;脂質過氧化

齊慧慧,宋佳,陳嶽祥.氫鹽水對大鼠酒精性肝損傷的保護作用.世界華人消化雜誌 2012; 20(15): 1328-1332

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1328.asp>

0 引言

在西方國家,酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)及其併發症是導致死亡的重要病因之一[1].在歐美國家的嗜酒人群中,ALD 的患病率高達 84%,其中 20%-30% 可進展為肝硬化[2].但關於 ALD 的發病機制尚不十分清楚,目前認為氧化應激、脂質過氧化在 ALD 早期發揮重要作用.研究表明氫分子可選擇性清除羥自由基和亞硝酸陰離子,有較強的抗氧化作用.但氫鹽水(hydrogen-rich saline, HS)對慢性酒精性肝損傷是否有保護作用尚不清楚.本文旨在通過建立大鼠慢性酒精性肝損傷模型,並給予 HS 干預,探討 HS 的保護作用及相關機制。

1 材料和方法

1.1 材料 40 只 SPF 級♂SD 大鼠,體質量 220-250 g,購自上海斯萊克實驗動物有限公司.實驗動物飼養於中國人民解放軍第二軍醫大學清潔級動物房,12 h 光照和黑夜迴圈,標準飼料,自由飲水,溫度 22℃±2℃,濕度 50%-60%.HS 由上海中國人民解放軍第二軍醫大學潛水教研室製備;大鼠 SOD、MDA、GSH 試劑盒購自南京建成公司;HE 染色相關試劑購自美國 Sigma 公司。

1.2 方法

1.2.1 分組及處置:40 只 SD 大鼠適應性飼養 1 wk 後,隨機分為空白對照組、模型組、低劑量 HS 治療組、高劑量 HS 治療組;採用梯度酒精灌胃方法建立大鼠慢性酒精性肝損傷模型.模型組和治療組給予 500 mL/L 的乙醇 8 mL/(kg·d) 2 wk, 10 mL/(kg·d) 2 wk, 12 mL/(kg·d) 8 wk,低劑量 HS 治療組和高劑量 HS 治療組同時分別給予 HS 5 g/kg、10 g/kg 體質量,腹腔注射;空白對照組給予等熱量、等體積的糖水灌胃,普通飼料、自由飲水.12 wk 後,禁食 12 h,稱重後麻醉,留取血液標本,肝臟稱重後部分液氮凍存,部分 4%多聚甲醛固定,進行生化、病理形態學等測定。

1.2.2 生化指標檢測:取血後靜置 30 min,離心 3 000 r/min×10 min,常規分離血清,運用自動生化分析儀檢測血清穀丙轉氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、穀草轉氨酶

(aspartate aminotransferase, AST)、總膽紅素(total bilirubin, TBIL)、甘油三酯(triglyceride, TG). 取一定量的肝組織, 加 10 倍重量預冷現配的生理鹽水, 在電動勻漿機內勻漿, 製成 10%肝勻漿, 所有操作均在冰浴中進行. 3 000 r/min 離心 10-15 min, 取上清液-20 ℃待檢, 肝勻漿每次操作前新鮮配置. 嚴格按照按試劑盒說明用 TBA 法檢測肝組織勻漿中肝臟丙二醛(malonyldialdehyde, MDA)、還原型谷胱甘肽(reduced glutathione hormone, GSH)的含量; 用黃嘌呤氧化酶法檢測肝組織勻漿中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量.

1.2.3 肝組織病理形態學: 肝組織石蠟切片行常規 HE 染色, 光鏡下觀察組織切片的變化.

統計學處理 統計軟體採用 SPSS18.0 統計套裝軟體分析, 統計結果用 mean±SD 表示. 兩組間比較先採用方差分析 F 檢驗進行方差齊性檢驗, 方差齊的採用非配對 t 檢驗, 不齊的採用非參方差分析. $P < 0.05$ 有統計學意義.

2 結果

2.1 一般情況空白組大鼠進食正常, 生長良好; 模型組大鼠造模後期進食較差; 但各組體質量變化無統計學差異.

2.2 血清 ALT、AST、TG、TBIL 與空白組相比, 模型組大鼠血清 ALT、AST、TG、TBIL 水平均明顯上升($P < 0.01$); 與模型組相比, 低劑量 HS 治療組、高劑量 HS 治療組大鼠血清 ALT、AST、TG、TBIL 均下降($P < 0.01$), 而高劑量組下降幅度稍大, 兩治療組間無明顯差異(表 1).

表 1 各組大鼠血清肝功能變化 ($n = 10$, mean±SD)

2.3 肝臟 MDA、SOD、GSH 模型組大鼠於灌酒 12 wk 後肝臟 GSH 含量、SOD 活性下降, 與空白組比有顯著統計學意義($P < 0.01$), 而 MDA 含量增加顯著($P < 0.01$); HS 低劑量組和高劑量組 GSH 含量、SOD 活性均增加, MDA 含量下降明顯, 與模型組相比均具有統計學意義($P < 0.01$), 兩治療組間差異不明顯(表 2).

表 2 各組大鼠肝臟 MDA、SOD、GSH 比較 ($n = 10$, mean±SD)

2.4 肝組織病理形態學檢測 HE 染色結果顯示: 空白組大鼠肝組織形態結構均正常; 模型組大鼠肝組織可見中重度肝細胞變性, 胞質內見大小不一的脂滴空泡, 竇內皮細胞腫脹, 匯管區炎細胞浸潤(圖 1). HS 低、高劑量組脂肪變性、炎細胞浸潤程度減輕.

圖 1 各組小鼠肝臟 HE 染色($\times 100$). A: 空白組; B: 模型組; C: 低劑量 HS 組; D: 高劑量 HS 組.

3 討論

ALD 的發病機制目前尚不明確,但氧化應激和脂質過氧化被認為與 ALD 的發生發展密切相關.乙醇進入體內後主要經肝細胞中乙醇脫氫酶(alcohol dehydrogenase, ADH)、乙醛脫氫酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)最終代謝為乙酸.乙醇在被氧化的過程中產生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),而 ROS 是造成氧化損傷的主要原因,可導致細胞膜脂質過氧化、細胞器功能異常、炎症反應、核氧化,從而加重肝損傷.而肝臟是合成多種抗氧化酶的主要器官,當肝細胞受損後,抗氧化酶合成減少,進一步加重機體的氧化應激. SOD 可催化超氧陰離子歧化反應的酶類,保護細胞、對抗氧自由基的侵害;谷胱甘肽過氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)以 GSH 為底物,與 SOD、過氧化氫酶(catalase, CAT)共同清除機體 ROS,從而減輕和阻止氧化損傷.同時肝庫普弗細胞合成酶產生的一氧化氮(NO)、肝臟鐵質沉積可加重酒精誘導的肝損傷[3,4]. MDA 是多不飽和脂肪酸發生脂質過氧化反應的最終產物.本實驗進一步證實酒精誘導的肝損傷 SOD、GSH 活性明顯下降,MDA 含量升高明顯.肝功能受損後表現為大鼠血清 ALT、AST、TG、TBIL 值較空白對照組明顯上升.

實驗證明動物呼吸 2% 的氫可有效清除自由基,顯著改善腦缺血再灌注損傷[3]. 隨後有研究表明呼吸 2% 的氫可治療動物心肌及肝臟缺血再灌注損傷、小腸移植引起的炎症損傷和新生兒腦缺血缺氧損傷[4,5]. 採用飲用飽和氫氣水可治療應激引起的神經損傷、2 型糖尿病,化療藥順鉑引起的腎損傷、帕金森病、小鼠基因缺陷慢性氧化應激損傷. HS 是將氫氣通過高壓溶解於生理鹽水中,研究表明腹腔注射 HS 能明顯提高大鼠腹部臟器肝、腎組織內的氫濃度,腹腔注射 HS 對腦、腸缺血再灌注損傷動物模型、結紮膽管造成的肝損傷及 Galn/LPS、CCl₄、DEN 肝損傷小鼠模型中和 CCl₄ 導致的肝纖維化都有很好的保護作用[4-20].

本研究發現 HS 治療組大鼠血清 ALT、AST、TG、TBIL 顯著下降; SOD、GSH 活性明顯增加,脂質過氧化產物 MDA 含量明顯上升. ALD 早期損傷多為可逆的,如能及時有針對性的治療可防止疾病向肝硬化、肝癌等不可逆病變發展. 目前除戒酒和支持性治療外,尚無令人滿意的治療藥物. 因此,尋找治療 ALD 的藥物具有重要的臨床意義. 目前臨床上應用的藥物包括:皮質激素、秋水仙碱、胰島素、胰高血糖素、丙基硫氧嘧啶、抗氧化劑、抗內毒素劑等,但對療效的報導不一. HS 可有效清除多餘自由基,抗氧化作用顯著,並被證實在很多肝損傷方面有治療作用. 本研究發現 HS 可明顯改善肝功能,拮抗氧化應激和脂質過氧化,提高肝臟抗氧化能力,從而有效保護肝臟. 下一步我們將深入研究 HS 對酒精性肝損傷對肝組織白介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、腫瘤壞死因數- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的影響.

背景資料 酒精性肝病的發病日益引起了人們的重視. 但其發病機制尚不清楚. 實驗研究表明抑制自由基的產生或清除過多的自由基可減輕肝損傷. 氫可有效清除自由基,而氫鹽水(HS)對酒精性肝損傷是否有保護作用尚未報導.

同行評議者 遲寶榮, 教授, 吉林大學第一醫院消化內科

研發前沿 研究表明呼吸 2% 的氫可治療動物心肌及肝臟缺血再灌注損傷、小腸移植引起的炎症損傷和新生兒腦缺血缺氧損傷。

相關報導 研究證實注射 HS 對腦、腸缺血再灌注損傷動物模型、結紮膽管造成的急性肝損傷及 Galn/LPS、CCl₄、DEN 急性肝損傷小鼠模型中和 CCl₄ 導致的肝纖維化都有很好的保護作用。

創新盤點 該文通過研究肝臟病理形態學、肝功能、氧化應激因數的變化, 探討 HS 對大鼠酒精性肝損傷的保護作用。

同行評價 本研究設計科學合理, 文章結構清晰, 結果、結論較明確。文章的科學性、創新性和可讀性能較好地反映我國該領域研究的先進水準。

4 參考文獻

1 Tome S, Lucey MR. Review article: current management of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 707-714PubMedDOI

2 Tilg H, Day CP. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 24-34PubMedDOI

3 Day CP. Treatment of alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007; 13: S69-S75PubMedDOI

4 Dey A, Cederbaum AI. Alcohol and oxidative liver injury. *Hepatology* 2006; 43: S63-S74PubMedDOI

5 Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism* 2000; 49: 3-8PubMedDOI

6 Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 2007; 13: 688-694PubMedDOI

7 Fukuda K, 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. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361: 670-674PubMedDOI

8 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: 30-35PubMedDOI

9 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: 1195-1198PubMedDOI

- 10 Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, Hosoda H, Fukui M, Nakamura N, Kitawaki J, Imai S, Nakano K, Ohta M, Adachi T, Obayashi H, Yoshikawa T. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Nutr Res* 2008; 28: 137-143PubMedDOI
- 11 Zheng X, Mao Y, Cai J, Li Y, Liu W, Sun P, Zhang JH, Sun X, Yuan H. Hydrogen-rich saline protects against intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. *Free Radic Res* 2009; 43: 478-484PubMedDOI
- 12 Sato Y, Kajiyama S, Amano A, Kondo Y, Sasaki T, Handa S, Takahashi R, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Fujinawa H, Mori T, Ohta M, Obayashi H, Maruyama N, Ishigami A. Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/GNL knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375: 346-350PubMedDOI
- 13 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. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 501-508PubMedDOI
- 14 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. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 753-761PubMedDOI
- 15 Fu Y, Ito M, Fujita Y, Ito M, Ichihara M, Masuda A, Suzuki Y, Maesawa S, Kajita Y, Hirayama M, Ohsawa I, Ohta S, Ohno K. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2009; 453: 81-85PubMedDOI
- 16 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: 2015-2024PubMedDOI
- 17 Cai J, Kang Z, Liu WW, Luo X, Qiang S, Zhang JH, Ohta S, Sun X, Xu W, Tao H, Li R. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Neurosci Lett* 2008; 441: 167-172 PubMedDOI
- 18 Cai J, Kang Z, Liu K, Liu W, Li R, Zhang JH, Luo X, Sun X. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Brain Res* 2009; 1256: 129-137 PubMedDOI
- 19 Mao YF, Zheng XF, Cai JM, You XM, Deng XM, Zhang JH, Jiang L, Sun XJ. Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381: 602-605 PubMedDOI
- 20 Sun H, Chen L, Zhou W, Hu L, Li L, Tu Q, Chang Y, Liu Q, Sun X, Wu M, Wang H.

The protective role of hydrogen-rich saline in experimental liver injury in mice. J Hepatol 2011; 54: 471-480 PubMedDOI

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-661062.html>

11-10 氫氣治療肝缺血再灌注損傷

已有 2837 次閱讀 2009-2-10 12:29 |個人分類:呼吸氫氣|系統分類:科研筆記|關鍵字: 氫氣,論文,氫分子醫學

日本學者隨後證明呼吸 2% 氫可治療肝缺血再灌注損傷(2007)

實驗採取的方法十分簡單，製備肝缺血動物模型，呼吸氫後，取組織觀察 HE 染色確定能改善組織損傷，測定血液中肝功能相關酶(臨床常規檢測手段)確定肝功能改善，採用 MDA(氧化損傷產物)確定具有抗氧化作用。發表在 BBRC 上。儘管文章不是非常全。如此簡單的研究能發表在這個雜誌上，強烈說明這個思路的新穎性。我看到 Nature 的文章的感覺是吃驚，看到這個文章的感覺是驚歎。這兩個文章直接引起我們強烈的興趣：氫真的有這樣好的效果嗎？為什麼？抗氧化的研究已經有很多。氫到底神奇在什麼地方？

我們隨後進行了跟蹤研究，結果證明確實十分意外：效果太好了!!!!!!

Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress.

[My paper] Kei-Ichi Fukuda, Sadamitsu Asoh, Masahiro Ishikawa, Yasuhiro Yamamoto, Ikuroh Ohsawa, Shigeo Ohta

We have recently showed that molecular hydrogen has great potential for selectively reducing cytotoxic reactive oxygen species, such as hydroxyl radicals, and that inhalation of hydrogen gas decreases cerebral infarction volume by reducing oxidative stress [I. Ohsawa, M. Ishikawa, K. Takahashi, M. Watanabe, K. Nishimaki, K. Yamagata, K.-I. Katsura, Y. Katayama, S. Asoh, S. Ohta, Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals, Nat. Med., 13 (2007) 688-694]. Here we show that the inhalation of hydrogen gas is applicable for hepatic injury caused by ischemia/reperfusion, using mice. The portal triad to the left lobe and the left middle lobe of the liver were completely occluded for 90min, followed by reperfusion for 180min. Inhalation of hydrogen gas (1-4%) during the last 190min suppressed hepatic cell death, and reduced levels of serum alanine aminotransferase and hepatic malondialdehyde. In contrast, helium gas showed no protective effect, suggesting that the protective effect by hydrogen gas is specific. Thus, we propose that inhalation of hydrogen gas is a widely applicable method to reduce oxidative stress.

11-11 氫氣可治療肝硬化

已有 2691 次閱讀 2010-10-1 20:37 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵詞:氫氣

東方肝膽外科醫院王紅陽院士課題組關於《氫氣治療肝臟損傷研究》，已經被國際著名雜誌 Journal of Hepatology 接受。這是中國學者在氫氣生物學研究方面首次在 5 分以上雜誌上發表論文。這一方面說明我們發展勢頭比較好，也說明我們與國際同行仍存在明顯差距。

活性氧引起的氧化損傷是許多肝臟損傷的共同病理生理學過程，抗氧化能減少肝臟損傷，氫氣的選擇性抗氧化是最近的研究熱點，但在肝臟損傷方面的研究仍不夠系統全面。本研究採用 GalN/LPS, CCl₄ 和 DEN 等三種肝損傷動物模型，通過檢測氫氣、活性氧水準，評價氧化損傷、細胞凋亡和炎症反應程度，觀察氫氣生理鹽水在各類肝臟損傷的治療作用並探討其機制。研究結果發現，氫氣生理鹽水對急性肝臟損傷、肝纖維化和肝臟細胞增生均具有顯著的抑制作用，同時細胞凋亡相關分子如 JNK 和 caspase-3 活性下降。研究結果證明氫氣不僅能治療急性肝臟損傷，而且能治療肝硬化。

07 年日本學者證明動物呼吸氫氣可治療肝臟缺血再灌注損傷，此後儘管在一些會議上日本曾報導過氫氣對脂肪肝治療方面的研究，但三年內沒有任何其他關於氫氣與肝臟疾病方面的研究論文。這一研究說明中國學者在氫氣與肝臟疾病研究上領先於國際水準。該研究在氫氣生物學研究領域將具有一定的地位，客觀地講應是中國學者唯一進入第一梯隊研究。

不過，本研究更多是以依靠工作量取勝，最典型的是採用了三種類動物模型，當然對說明問題有幫助，但把這個研究放在國際氫氣治療疾病研究領域看，並沒有真正意義上突破目前國際上的研究水準，仍是從氧化損傷、炎症和細胞凋亡這三個角度開展的研究。

[論文全文 pdf pdf](#)

The Protective Role of Hydrogen -Rich Saline in Experimental Liver Injury in Mice

HanYong Sun^{a, b}, Lei Chen^a, Weiping Zhou^b, Liang Hu^a, Liang Li^a, QianQian Tu^{a, b}, YanXin Chang^{a, b}, Qu Liu^b, XueJun Sun^d, MengChao Wu^b and HongYang Wang^{a, b, c, .}

^a International Co-operation Laboratory on Signal Transduction, Eastern Hepatobiliary Surgery Institute, Second Military Medical University, Shanghai 200438, PR China

^b Department of Surgery,
Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, PR China

^c National Laboratory for Oncogenes and Related Genes, Cancer Institute of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200441, PR China

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

Received 8 January 2010;

revised 18 August 2010;

accepted 31 August 2010.

Available online 25 September 2010.

Abstract

Background/Aims

Reactive oxygen species (ROS) are considered to play a prominent causative role in the development of various hepatic disorders. Antioxidants have been demonstrated effectively to protect against hepatic damage. Hydrogen (H_2), a new antioxidant, was reported to selectively reduce the strongest oxidants, such as hydroxyl radicals ($\cdot OH$) and peroxynitrite ($ONOO^-$), and did not disturb metabolic oxidation-reduction reactions or disrupt ROS involved in cell signaling. In contrast to H_2 gas, hydrogen-rich saline (HS) may be more suitable for clinical application. We here aim to verify its protective effects in experimental models of liver injury.

Methods

H_2 concentration in vivo was detected by hydrogen microelectrode for the first time. Liver damage, ROS accumulation, cytokine levels and apoptotic protein expression were respectively evaluated after GalN/LPS, CCl_4 and DEN challenge. Simultaneously, CCl_4 -induced hepatic cirrhosis and DEN-induced hepatocyte proliferation were measured.

Results

HS predominantly increased hydrogen concentration in liver and kidney tissues. Acute liver injury, hepatic cirrhosis and hepatocyte proliferation were reduced by quenching the detrimental ROS. Pro-apoptotic players such as JNK and caspase-3 activity were also inhibited.

Conclusions

HS could not only apparently protect against the liver injury but also inhibit the process of liver cirrhosis and hepatocyte compensatory proliferation.

Keywords: hydrogen-rich saline; acute hepatic failure; hepatic cirrhosis; hepatocyte proliferation; reactive oxygen species; inflammation; apoptosis; JNK

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-368876.html>

11-12 氫水對小鼠肝纖維化的作用

已有 487 次閱讀 2013-5-25 14:33 |個人分類:生活點滴|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣 肝

氫氣對脂肪肝、肝臟缺血再灌注損傷、膽管結紮引起的肝臟損傷、肝臟器官移植損傷等都發現具有理想的治療效果，但對慢性肝臟疾病的纖維化並沒有開展系統研究，本研究採用多種肝臟損傷模型，結合部分細胞血研究，證明氫氣對四氯化碳、硫代乙醯胺誘導的肝纖維化有明顯抑制作用，細胞血證據表明這種作用和氫氣對肝細胞內羥自由基的清除有關。這一研究來自日本京都大學醫學院外科學系，文章發表在 HepatologyResearch 上。

肝臟纖維化是慢性肝臟疾病的共同後果，持續的肝臟細胞損傷啟動炎症反應，隨後導致肝臟星狀細胞和成纖維細胞啟動。活性氧在肝臟損傷中發揮重要作用，也是治療肝纖維化的重要靶點。據報導，氫水對活性氧相關疾病具有理想的治療價值，本研究的目的是探討氫氣水對肝臟纖維化的作用，並嘗試研究其作用機制。

C57BL/6 小鼠分別餵養氫氣水或對照水，採用四氯化碳、硫代乙醯胺和膽管結紮誘導肝臟纖維化。從小鼠肝臟分離除肝細胞和星形細胞，通過加入氫氣培養基，觀察體外培養的肝臟細胞和肝星形細胞產生活性氧的變化。

結果發現，小鼠喝氫氣水可以顯著抑制四氯化碳、硫代乙醯胺誘導的肝臟纖維化，但是對膽管結紮誘導的肝臟纖維化沒有作用（這一報導和過去的報導不一致，需要進行深入分析和驗證），氫氣對體外培養的抗環黴素誘導的肝臟細胞羥自由基水準和細胞死亡有明顯的抑制作用，但對抗環黴素誘導的星形細胞啟動沒有影響。

研究結果表明，氫氣可以通過清除肝臟細胞內羥自由基治療肝纖維化。

Effectsof Oral Intake of Hydrogen Water on Liver Fibrogenesis in Mice

Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54
Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 6068507, Japan

Liver fibrosis is the universal consequence of chronic liver diseases. Sustained hepatocyte injury initiates an inflammatory response, thereby activating hepatic stellate cells, the principal fibrogenic cells in the liver. Reactive oxygen species are involved in liver injury and are a promising target for the treating liver fibrosis. Hydrogen water is reported to have potential as a therapeutic tool for the reactive oxygen species-associated disorders. This study aimed to investigate the effects of hydrogen water on liver fibrogenesis and the mechanisms underlying these effects.

Methods

C57BL/6 mice were fed with hydrogen water or control water, and subjected to carbon tetrachloride, thioacetamide and bile duct ligation treatments to induce liver fibrosis. Hepatocytes and hepatic stellate cells were isolated from mice and cultured with or without hydrogen to test the effects of hydrogen on reactive oxygen species-induced hepatocyte injuries or hepatic stellate cell activation.

Results

Oral intake of hydrogen water significantly suppressed liver fibrogenesis in the carbon tetrachloride and thioacetamide models, but these effects were not seen in the bile duct ligation model. Treatment of isolated hepatocyte with 1 $\mu\text{g/mL}$ antimycin A generated hydroxyl radicals. Culturing in the hydrogen-rich medium selectively suppressed the generation of hydroxyl radicals in hepatocytes and significantly suppressed hepatocyte death induced by antimycin A; however, it did not suppress hepatic stellate cell activation.

Conclusions

We conclude that hydrogen water protects hepatocytes from injury by scavenging hydroxyl radicals and thereby suppresses liver fibrogenesis in mice.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-693359.html>

11-13 含氫電解水治療四氯化碳誘導的肝臟損傷

已有 2944 次閱讀 2009-9-1 16:05 | 個人分類: 飲用氫氣水 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 氫氣, 氫分子醫學

這是來自臺灣中山醫科大學的研究，研究發現飲用電解水可以保護小鼠四氯化碳誘導的肝臟損傷。研究採用慢性損傷模型，每天給動物飲用 8 小時電解水。觀察了肝功能有關的轉氨酶，幾種與抗氧化酶和組織形態學改變。研究結果表明，含氫電解水可減輕四氯化碳誘導的肝臟損傷。研究還有一個肝保護的陽性對照組水飛薊組 Silymarin 200 mg/kg)。

過去電解水方面的研究都提出“活性氫”的概念，這個文章用氫氣來解釋，是一個進步。因此把這篇文章也在這裡討論。

從研究方法上看，這個文章比較一般，臺灣這個學者過去一直研究天然抗氧化物質，有非常多高水準的文章，這個文章很一般，國內許多實驗事都可以很容易實現。而且研究費用也比較少。

Food and Chemical Toxicology

Volume 47, Issue 8, August 2009, Pages 2031-2036

Hepatoprotective effect of electrolyzed reduced water against carbon tetrachloride-induced liver damage in mice

Chia-Fang Tsai^{a, 1}, Yu-Wen Hsu^{a, 1}, Wen-Kang Chen^b, Wen-Huei Chang^c, Cheng-Chieh Yen^d, Yung-Chyuan Ho^c and Fung-Jou Lu^{a, c, e},  

^aInstitute of Medicine, College of Medicine, Chung Shan Medical University, No. 110, Sec. 1, Jianguo N. Rd., Taichung 402, Taiwan

^bNational Tainan Institute of Nursing, No. 78, Sec. 2, Minzu Rd., Tainan, Taiwan

^cSchool of Applied Chemistry, Chung Shan Medical University, No. 110, Sec. 1, Jianguo N. Rd., Taichung 402, Taiwan

^dSchool of Occupational Safety and Health, Chung Shan Medical University, No. 110, Sec. 1, Jianguo N. Rd., Taichung 402, Taiwan

^eDepartment of Nutrition, Chung Shan Medical University Hospital, No. 110, Sec. 1, Jianguo N. Rd., Taichung 402, Taiwan

Received 26 December 2008;

accepted 18 May 2009.

Available online 27 May 2009.

Abstract

The study investigated the protective effect of electrolyzed reduced water (ERW) against carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver damage. Male ICR mice were

randomly divided into control, CCl₄, CCl₄ + silymarin, and CCl₄ + ERW groups. CCl₄-induced liver lesions include leukocytes infiltration, hepatocyte necrosis, ballooning degeneration, mitosis, calcification, fibrosis and an increase of serum alanine aminotransferase (ALT), and aminotransferase (AST) activity. In addition, CCl₄ also significantly decreased the activities of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px). By contrast, ERW or silymarin supplement significantly ameliorated the CCl₄-induced liver lesions, lowered the serum levels of hepatic enzyme markers (ALT and AST) and increased the activities of SOD, catalase, and GSH-Px in liver. Therefore, the results of this study show that ERW can be proposed to protect the liver against CCl₄-induced oxidative damage in mice, and the hepatoprotective effect might be correlated with its antioxidant and free radical scavenging effect.

作者臺灣呂鋒洲教授介紹：

<http://medicine.csmu.edu.tw/front/bin/ptdetail.phtml?Part=914&Category=23>

11111

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-252646.html>

11-15 高壓氫氣治療肝寄生蟲的研究

已有 3031 次閱讀 2009-2-10 11:56 | 個人分類:呼吸氫氣 | 系統分類:科研筆記 | 關鍵字: 氫氣, 論文, 氫分子醫學

法國潛水醫學領域繼續針對高壓氫的抗氧化作用進行研究, 採用 8 個大氣壓的氫治療肝寄生蟲曼森血吸蟲感染感染引起的肝炎症損傷, 仍從抗氧化的角度去分析, 研究表明呼吸一定時間的氫具有抗炎症作用。

到這個時期, 人們考慮到氫的溶解度低, 抗氧化需要比較高的分壓。思路上沒有什麼問題。而且沒有從選擇性上考慮問題是非常遺憾的。

Anti-inflammatory properties of molecular
hydrogen: investigation on parasite-induced liver
inflammation

Bouchra Ghariba, Stéphane Hannaa, Ould M.S. Abdallahia, Hubert Lepidib, Bernard Gardettec,

Max De Reggia*

a U399 Inserm, université de la Méditerranée, 27, boulevard Jean-Moulin, 13005
Marseille, France

b Laboratoire d'histologie, université de la Méditerranée, 27, boulevard Jean-Moulin,
13005 Marseille, France

c Comex SA, 36, boulevard des océans, 13009 Marseille, France

Received 12 January 2001; accepted 25 April 2001

Communicated by Jean Rosa

Abstract – Molecular hydrogen reacts with the hydroxyl radical, a highly cytotoxic species produced in inflamed tissues. It has been suggested therefore to use gaseous hydrogen in a new anti-inflammatory strategy. We tested this idea, with the aid of the equipment and skills of COMEX SA in Marseille, a group who experiments with oxygen–hydrogen breathing mixtures for professional deep-sea diving. The model used was schistosomiasis-associated chronic liver inflammation. Infected animals stayed 2 weeks in an hyperbaric chamber in a normal atmosphere supplemented with 0.7 MPa hydrogen. The treatment had significant protective effects towards liver injury, namely decreased fibrosis, improvement of hemodynamics, increased NOSII activity, increased antioxidant enzyme activity, decreased lipid peroxide levels and decreased circulating TNF- α levels. Under the same conditions, helium exerted also some protective effects, indicating that hydroxyl radical scavenging is not the only protective mechanism. These findings indicate that the proposed anti-inflammatory strategy deserves further attention. © 2001 Académie des sciences/Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS
inflammation / molecular hydrogen / hydroxyl radical / hyperbaric medicine

全文下

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-214052.html>

11-16 氫氣可治療膽管阻塞引起的肝損傷

已有 2891 次閱讀 2010-3-28 20:42 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 論文交流 | 關鍵字: 氫氣

膽管阻塞可引起膽汁淤積，不僅對肝臟可造成嚴重損傷，引起肝臟急性損傷和纖維化，長期膽汁淤積可導致肝硬化和肝昏迷。而且由於可導致嚴重黃疸，容易引起全身性系統性症狀。是肝膽外科長期關注的重點課題。膽管阻塞引起肝損傷的機制比較複雜，但氧化損傷是其中比較重要的環節。根據最近國內外發現氫氣具有抗氧化作用，能治療氧化應激性疾病。東方肝膽外科醫院楊甲梅課題組，利用大鼠動物模型，首次在國際上證明，氫氣生理鹽水能通過提高肝臟抗氧化能力，抑制肝臟炎症反應，從而具有明顯治療膽管阻塞後肝損傷的作用。該研究擴展了氫氣治療疾病的研究範圍，為氫氣在肝硬化的臨床應用奠定了重要基礎。

氫氣可選擇性清除羥基自由基礎，在許多氧化損傷動物模型中證明有治療效果。氫氣生理鹽水是用氫氣飽和的生理鹽水，能提供高濃度的含氫氣液體，使用安全方便，是一種比較理想的給氫氣方式。本研究目的是證明氫氣生理鹽水是否能保護膽管阻塞引起的肝臟損傷。採用雄性 SD 大鼠，膽總管接紮後腹腔注射 5 或

10ml/kg 氫氣生理鹽水。結果發現，與對照組相比，膽總管接紮 10 天后，血清 ALT、AST，組織 MDA 含量和 MPO 活性、TNF- α , IL-1 β , IL-6, 和 HMGB1 水平均明顯升高。氫氣生理鹽水治療組上述指標明顯下降，肝臟組織學指標明顯改善，同時肝臟抗氧化酶 SOD 和 CAT 活性明顯升高，而 ERK1/2 明顯下降。結果表明，氫氣生理鹽水對膽總管接紮後肝損傷具有明顯治療效果，其原因可能與氫氣的抗氧化和抗炎症作用有密切關係。據悉，3 月 28 日該研究已經被 Liver International 肝臟國際雜誌接受。

Abstract: Background Hydrogen selectively reduces levels of hydroxyl radicals and alleviates acute oxidative stress in many models. Hydrogen-rich saline provides a high concentration of hydrogen that can be easily and safely applied. Aims In this study, we investigated the effects of hydrogen-rich saline on the prevention of liver injury induced by obstructive jaundice in rats. Methods Male Sprague–Dawley rats (n = 56) were divided randomly into four experimental groups: sham operated, bile duct ligation (BDL) plus saline treatment (5 ml/kg, i.p.), BDL plus low-dose hydrogen-rich saline treatment (5 ml/kg, i.p.), and BDL plus highdose hydrogen-rich saline treatment (10 ml/kg, i.p.). Results The liver damage was evaluated microscopically 10 days after BDL. Serum ALT and AST levels, tissue MDA content, MPO activity, TNF- α , IL-1 β , IL-6, and HMGB1 levels were all increased significantly by BDL. Hydrogen-rich saline reduced levels of these markers and relieved morphological liver injury. Additionally, hydrogen-rich saline markedly increased the activities of antioxidant enzymes SOD and CAT and downregulated ERK1/2 activation. Conclusions Hydrogen-rich saline attenuates BDL-induced liver damage, possibly by reduction of inflammation and oxidative stress and inhibition of the ERK1/2 pathway.

全文快報 本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-306943.html>

第 12 章 氫對胰臟疾病的治療

12-1 氫氣治療牛磺酸膽酸誘導的急性胰腺炎

已有 977 次閱讀 2013-8-5 09:57 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 胰腺炎

急性胰腺炎急性胰腺炎是多種病因導致胰酶在胰腺內被啟動後引起胰腺組織自身消化、水腫、出血甚至壞死的炎症反應。臨床以急性上腹痛、噁心、嘔吐、發熱和血胰酶增高等為特點。病變程度輕重不等，輕者以胰腺水腫為主，臨床多見，病情常呈自限性，預後良好，又稱為輕症急性胰腺炎。少數重者的胰腺出血壞死，常繼發感染、腹膜炎和休克等，病死率高，稱為重症急性胰腺炎。臨床病理常把急性胰腺炎分為水腫型和出血壞死型兩種。

氧化應激是各種炎症性疾病共同的機制，在急性胰腺炎也必然十分重要。過去曾經有大量研究證明氫氣對各類炎症和氧化應激損傷相關疾病具有理想的治療作用，也有學者曾經報導氫氣對精氨酸誘導的急性胰腺炎的治療作用，但沒有人觀察和探討過對牛磺酸膽酸誘導的急性胰腺炎的治療效果。最近來自四川大學華西醫院的學者開展了這方面的研究，文章發表在 Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine。



研究通過血清炎症因數、胰腺組織病理學分析、組織炎症因數基因表達和氧化應激相關指標，證明氫氣生理鹽水對這種疾病具有保護作用。研究提示氫氣對急性胰腺炎具有潛在的治療價值。

 731932(2).pdf

<http://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/731932/>

Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of acute pancreatitis (AP). As an ideal exterminator of poisonous free radicals, hydrogen can clearly reduce the degree of oxidative damage caused by severe acute pancreatitis (SAP) and lessen the presence of inflammatory cytokines. The aim of this study was to investigate the effects and mechanism of hydrogen-rich saline on SAP in rats. Serum TNF- α , IL-6, and IL-18

and histopathological score in the pancreas were reduced after hydrogen-rich saline treatment. Malondialdehyde (MDA) and myeloperoxidase (MPO) contents were obviously reduced, while superoxide dismutase (SOD) and glutathione (GSH) contents were increased after hydrogen-rich saline treatment. The expression of mRNA of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pancreas was reduced in hydrogen-rich saline treated group. In conclusion, intravenous hydrogen-rich saline injections could attenuate the severity of AP, probably via inhibiting the oxidative stress and reducing the presence of inflammatory mediators.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-714245.html>

12-2 氫氣生理鹽水治療創傷性胰腺炎

已有 1096 次閱讀 2012-6-17 15:57 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 氫氣 治療 office 胰腺炎 style

Hydrogen-rich saline reduces the oxidative stress and relieves the severity of t.pdf

胰腺炎是胰腺因胰蛋白酶的自身消化作用而引起的疾病。常見類型有急性膽源性胰腺炎、蛔蟲性急性胰腺炎、膽源性急性胰腺炎、急性出血壞死型胰腺炎等急性胰腺炎，自身免疫性胰腺炎、膽源性慢性胰腺炎等慢性胰腺炎。治療原則是手術和對症支持治療。

胰腺是人體第二大消化腺體，是消化作用最強的器官。胰腺分泌的胰液是人體最重要的消化液。正常情況下，胰液在其腺體組織中含有不活動即無活性的胰酶原。胰液沿胰腺管道不斷地經膽總管奧狄氏括約肌流入十二指腸，由於十二指腸內有膽汁存在，加上十二指腸壁粘膜分泌一種腸激酶，在二者的作用下，胰酶原開始轉變成活性很強的消化酶。一般情況下，胰管和膽管雖然都經過一條通道流入十二指腸，但由於胰管內的壓力高於膽管內的壓力，膽汁不會反流入胰管內。只有當奧狄氏括約肌痙攣或膽管內壓力升高，如結石，腫瘤阻塞，膽汁才會反流入胰管並進入胰腺組織，此時，膽汁內所含的卵磷脂被胰液內所含的卵磷脂酶 A 分解為溶血卵磷脂，可對胰腺產生毒害作用。或者膽道感染時，細菌可釋放出激酶將胰酶啟動，同樣可變成能損害和溶解胰腺組織的活性物質。這些物質將胰液中所含的胰酶原轉化成胰蛋白酶，此酶消化活性強，滲透入胰腺組織引起自身消化，亦可引起胰腺炎。

胰腺炎發病原因有膽道系統疾病、酒精或藥物引起、傳染病併發胰腺炎，家族性高脂血症患者、動脈粥樣硬化及結節性動脈周圍炎、十二指腸克羅恩病波及胰腺容易發生胰腺炎，胰管阻塞，胰管結石、狹窄、腫瘤等可引起胰液分泌旺盛，胰管內壓增高，胰管小分支和胰腺腺泡破裂，胰液與消化酶滲入間質，引起急性胰腺炎。低蛋白飲食可導致慢性胰腺炎，多見於東南亞、非洲及拉丁美洲各國。遺傳性胰腺炎(hereditary pancreatitis)較少見，屬染色體顯性遺傳。外傷與手術是急性胰腺炎的常見原因，只有在創傷嚴重或損傷主胰管後方可能引起慢性胰腺炎。

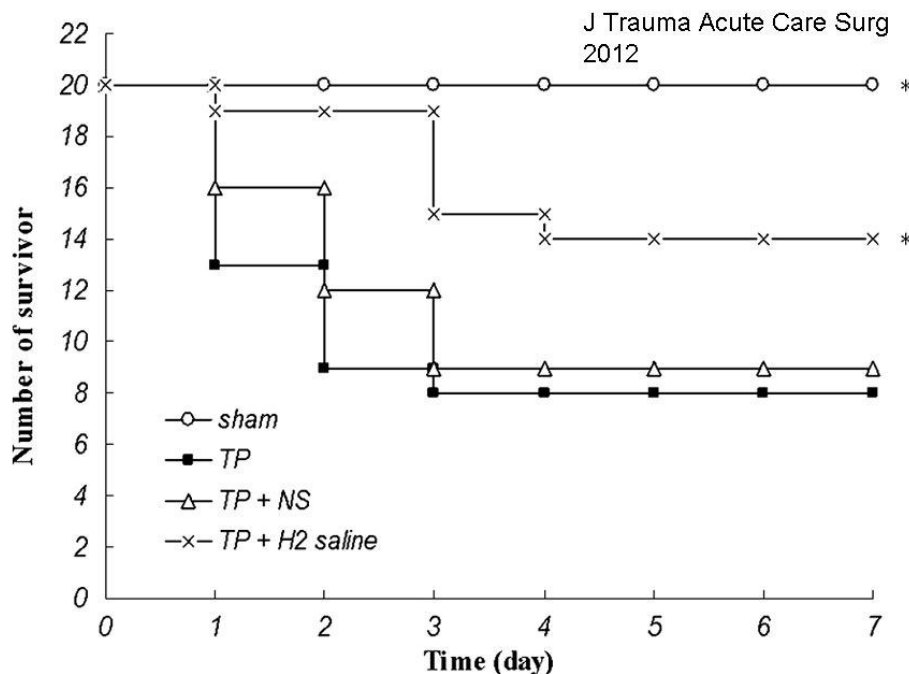
胰腺炎該病主要由胰腺組織受胰蛋白酶的自身消化作用。胰腺炎時因某些因素（下述）啟動了胰蛋白酶，後者又啟動了其它酶反應，如彈性硬蛋白酶（elastase）及磷脂酶 A（phospholipase A），對胰腺發生自身消化作用，促進了其壞死溶解。另外，胰蛋白酶對由脂蛋白構成的細胞膜及線粒體膜並無作用，而胰液中的磷脂酶 A 被去氧膽酸啟動後，作用於細胞膜和線粒體膜的甘油磷脂，使之分解變為脫脂酸卵磷脂，亦稱溶血卵磷脂（lysolecithin），後者對細胞膜有強烈的溶解作用，可溶解、破壞胰腺細胞膜和線粒體膜的脂蛋白結構，致細胞壞死。脂肪壞死也同樣先由胰液中的脫脂酸卵磷脂溶解、破壞了脂肪細胞膜後，胰脂酶才能發揮作用。

急性胰腺炎是胰酶消化胰腺及其周圍組織所引起的急性炎症，主要表現為胰腺呈炎性水腫、出血及壞死，故又稱急性出血性胰腺壞死

（acute hemorrhagic necrosis of pancreas），好發於中年男性，發作前多有暴飲暴食或膽道疾病史。臨床表現為突然發作的上腹部劇烈疼痛並可出現休克。按病變表現不同，可將本病分為急性水腫性（或間質性）胰腺炎及急性出血性胰腺炎二型。壞死出血型較少見，但病情嚴重，死亡率高。

急性胰腺炎非手術治療除常規支持療法，如禁食鼻胃管減壓、補充體液防治休克、解痙止痛、抗生素、中藥和腹腔滲出液的處理外，比較特異的方法是抑制胰腺外分泌及胰酶抑制劑，胃管減壓、H₂ 受體阻滯劑（如西咪替丁）、抗膽鹼能藥（如山莨菪碱、阿托品）、生長抑素等，但後者價格昂貴，一般用於病情比較嚴重的病人。胰蛋白酶抑制劑如抑肽酶、加貝酯等具有一定的抑制胰蛋白酶的作用。

曾經有報導氫氣生理鹽水可以治療精氨酸誘導的急性胰腺炎，最近 J Trauma Acute Care Surg. 發表來自成都軍區總醫院的文章，證明氫氣生理鹽水注射可以治療創傷性急性胰腺炎，研究發現氫氣生理鹽水注射後，儘管創傷性急性胰腺炎血漿中澱粉酶、脂酶活性未見明顯改變，但治療組動物死亡率明顯下降，血漿炎症因數、胰腺組織丙二醛顯著下降，胰腺組織谷胱甘肽和超氧化物歧化酶（SOD）顯著增高。研究結果表明，氫氣對創傷性急性胰腺炎後全身炎症反應、局部組織抗氧化能力和氧化應激等均有改善作用。提示氫氣對創傷性急性胰腺炎具有治療價值。



氢气生理盐水对创伤性急性胰腺炎大鼠存活数量的影响

Ren J, Luo Z, Tian F, Wang Q, Li K, Wang C. Hydrogen-rich saline reduces the oxidative stress and relieves the severity of trauma-induced acute pancreatitis in rats. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 Jun;72(6):1555-61.

Currently, little evidence exists to support whether the therapeutic approaches for treating ordinary acute pancreatitis (AP) are effective in trauma-induced pancreatitis. Hydrogen-rich (H₂) saline is an antioxidant treatment capable of ameliorating the severity of L-arginine-induced AP. In this study, we attempted to validate its protective role against traumatic pancreatitis (TP).

A previously established experimental rat model of TP was generated by controlled delivery of high pressure air impact. The protective effects of H₂ saline against TP were evaluated in this model system by measuring survival rate and determining changes in histopathology, plasma enzymes, cytokines, and oxidative stress-associated molecules.

Intraperitoneal administration of H₂-rich saline produced a pronounced protection against TP in rats. Significant improvements were observed in survival rate and histopathological findings. In addition, plasma cytokines concentrations were reduced in H₂ saline-treated TP rats. Although no marked inhibitory effect on plasma amylase and lipase activities was observed, H₂ saline caused considerable suppression of pancreatic malondialdehyde level and recruitment of endogenous pancreatic antioxidants, such as glutathione and superoxide dismutase.

H₂-rich saline has beneficial effects on TP, presumably because of its detoxification

activities against excessive reactive oxygen species. Our findings highlight the potential of H₂-rich saline as a therapeutic agent of trauma-induced AP.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-583062.html>

12-3 氫氣治療急性胰腺炎

已有 4572 次閱讀 2010-2-3 15:19 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣

國外新聞報導 <http://www.newsrx.com/article.php?articleID=1878595>

詳細資料請下載全文：全文下載

本文來自長征醫院普通外科王強主任課題組，被 BBRC 接受。

急性胰腺炎目前最有效的治療方法是用胰酶抑制劑，但費用非常昂貴，尋找更好的廉價治療方法仍是臨床關注的研究熱點。本研究用含氫生理鹽水治療動物急性胰腺炎，用形態學方法證明能減輕胰腺組織損傷，減少 NFκB 的水準，減少細胞凋亡數量，並能促進胰腺腺細胞的增殖，採用澱粉酶和氧化損傷指標分別證明對胰腺功能和氧化損傷均有明顯的改善作用，雖然研究的指標比較單薄。但本文首次在國際上證明氫氣能有效治療急性胰腺炎，為這一重要疾病的治療提供了新有效手段的前景。希望將來在臨床上能實現，將造福患者，降低費用。

Hydrogen-rich saline ameliorates the severity of L-arginine-induced acute pancreatitis in rats

ABSTRACT

Background and Aims: Acute pancreatitis is an inflammatory process involving pancreatic tissue edema, acinar cell damage, neutrophil infiltration and the rapid production and release of inflammatory cytokines, which play a dominant role in local pancreatic inflammation and systemic complications. Molecular hydrogen, which reacts with the hydroxyl radical, a highly cytotoxic species produced in inflamed tissues, has been considered as a novel antioxidant. The study was to evaluate the therapeutic effects of hydrogen-rich saline on the L-arginine(Arg)-induced acute pancreatitis.

Methods: Acute pancreatitis was induced in Sprague-Dawley rats by giving two intraperitoneal injections of Arg, each at concentrations of 250 mg/100 g body weight, with a 1 h interval between injections. Rats were divided randomly into three groups: Normal, Arg plus saline treatment, and Arg plus hydrogen-rich saline treatment groups. Hydrogen-rich saline (> 0.6 mM, 6 ml/kg) or saline (6 ml/kg) was administered

respectively via tail vein in 15 minutes after each Arg administration. Pancreatitis severity was assessed by analysis of serum amylase, pancreatic water content, and histology. Samples of pancreas were also taken for measuring malondialdehyde and myeloperoxidase. Apoptosis in pancreatic acinar cell was determined with terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick-end labeling technique (TUNEL). Expression and distribution of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and nuclear factor kappa B (NF- κ B) were detected with immunohistochemistry.

Results: Hydrogen-rich saline treatment significantly attenuated the severity of Arg-induced acute pancreatitis with inhibiting Arg-induced apoptosis, pancreatic tissue edema, activation of NF- κ B and promoting acinar cells proliferation. Moreover, Hydrogen-rich saline treatment significantly limited the neutrophil infiltration, lipid oxidation and ameliorated the increased serum amylase.

Conclusions: These results indicate that hydrogen treatment has a protective effect against acute pancreatitis. This protective effect is possibly due to its ability to inhibit oxidative stress, apoptosis and to promote acinar cell proliferation.

Keywords: Hydrogen, Acute pancreatitis, Antioxidant, Oxidative stress, Apoptosis

目前已經發表的氫氣生物學效應的論著統計，紅色為中國論文，蘭色為日本，黑色為美國

1. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*, 2007; 13: 688-94. pdf
2. Fukuda KI, Asoh S, Ishikawa M, et al. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007; 361: 670-4 pdf
3. Buchholz BM, Kaczorowski DJ, Sugimoto R, et al. Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury. *Am J Transplant*. 2008; 8(10):2015-24 pdf
4. Cai JM, Kang ZM, Liu W, et al. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Neurosci lett* 2008;441(2):167-72 pdf
5. Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008;373(1):30-5.pdf
6. Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, 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;28:137-43 pdf
7. Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, et al. Consumption of hydrogen water

prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377(4):1195-8 pdf

8. Sato Y, Kajiyama S, Amano A, et al. Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/GNL knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008; 375(3):346-50. pdf
9. Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T, et al. Consumption of Molecular Hydrogen Prevents the Stress-Induced Impairments in Hippocampus-Dependent Learning Tasks during Chronic Physical Restraint in Mice. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(2):501-8. pdf
10. Cai JM, Kang ZM, Liu K, et al. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Brain Res*. 2009;1256:129-37.pdf
11. 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. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009; 64(4):753-61. pdf
12. Zheng XF, Mao YF, Cai JM, Li YH, Liu WW, Sun PL, Zhang JH, Sun XJ, Yuan HB. Hydrogen-Rich Saline Protects against Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Free Radical Res*. 2009; 43(5):478-84. pdf
13. Fu Y, Ito M, Fujita Y, et al. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2009; 453(2):81-5. pdf
14. Matchett GA, Fathali N, Hasegawa Y, et al. Hydrogen gas is ineffective in moderate and severe neonatal hypoxia-ischemia rat models. *Brain Res*. 2009; 1259:90-7. pdf
15. Mao YF, Zheng XF, Cai JM, et al. Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 381(4):602-5. pdf
16. Kikkawa YS, Nakagawa T, Horie RT, Ito J. Hydrogen protects auditory hair cells from free radicals. *Neuroreport*. 2009; 20(7):689-94. pdf
17. Kajiya M, Sato K, Silva MJ, Ouhara K, Do PM, Shanmugam KT, Kawai T. Hydrogen from intestinal bacteria is protective for Concanavalin A-induced hepatitis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 386(2):316-21. pdf
18. Kajiya M, Silva MJ, Sato K, Ouhara K, Kawai T. Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran sodium sulfate. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Aug 14; 386(1):11-5. 2009; 386(1):11-5. pdf
19. Sun Q, Kang ZM, Cai JM, Liu WW, Liu Y, Zhang JH, Denoblec PJ, Tao HY, Sun XJ. Hydrogen-rich saline protects myocardium against ischemia/reperfusion injury in

rats Exp Biol Med.2009; in press pdf

20. Chen H, Sun YP, Hu PF, Liu WW, Xiang HG, Li Y, Yan RL, Su N, Ruan CP, Sun XJ, Wang Q. The effects of hydrogen-rich saline on the contractile and structural changes of intestine induced by ischemia-reperfusion in rats. J Surg Res. 2009; in press pdf
21. Oharazawa H et al. Rapid Diffusion of Hydrogen Protects the Retina: Administration to the Eye of Hydrogen-Containing Saline in Retinal Ischemia-Reperfusion Injury. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2010;51:487-492 pdf
22. Itoh T, et al. Molecular hydrogen suppresses FcεRI-mediated signal transduction and prevents degranulation of mast cells. Biochem Biophys Res Commun. 2009; 389: 651-656 pdf
23. Fujita K, Seike T, Yutsudo N, Ohno M, Yamada H, et al. Hydrogen in Drinking Water Reduces Dopaminergic Neuronal Loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Mouse Model of Parkinson's Disease. PLoS ONE. 2009; 4(9): e7247. doi:10.1371/journal.pone.0007247 pdf
24. Xie KL et al. Protective Effects of Hydrogen Gas on Murine Polymicrobial Sepsis via Reducing Oxidative Stress and HMGB1 Release. Shock 2009 pdf
25. Qian LR et al. Radioprotective effect of hydrogen in cultured cells and mice. Free Radical Res. 2009 pdf
26. Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, Sugimoto R, Tsung A, McCurry KR, Billiar TR, Nakao A. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats. Kidney Int. 2010;77(2):101-9. pdf
27. Y. Saitoh, Y. Yoshimura, K. Nakano, N. Miwa. Platinum nanocolloid-supplemented hydrogen dissolved water inhibits growth of human tongue carcinoma cells preferentially over normal cells. Experimental Oncology 31, 156–162, 2009 pdf
28. Nakao, A, Kaczorowski, D J, Wang, Y, Cardinal, J S, Buchholz, B M, Sugimoto, R, Tobita, K, Lee, S, Toyoda, Y, Billiar, T R, McCurry, K R. Amelioration of rat cardiac cold ischemia/reperfusion injury with inhaled hydrogen or carbon monoxide, or both. J Heart Lung Transplant. 2009; in press pdf

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-292354.html>

第 13 章 氫對腸胃疾病之治療

13-1 氫氣治療結腸炎

已有 2705 次閱讀 2009-6-26 20:21 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫分子醫學，結腸，炎症，氫氣

這個領域正像我 2 年前估計的那樣，開始快速發展了，這個研究是針對人類一個非常普遍的疾病：結腸炎，這個疾病不厲害，但嚴重困擾許多人的生活。有這個病的人都有體會。而且治療手段非常缺乏。主要是病因不清楚。但炎症反應是非常確定的。氫治療該疾病只針對炎症，雖然不能針對病因。但也提供了一個非常值得考慮的方法。這個研究非常值得重視。預示著氫分子醫學向更廣泛領域的發展。而且更具有實際意義。

Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran sodium sulfate



Mikihito Kaiya^a, Marcelo J.B. Silva^a, Kimihiro Sato^b, Kazuhisa Ouhara^a and Toshihisa Kawai^a, , 

^aDepartment of Immunology, The Forsyth Institute, Boston, MA, USA

^bSkyview Enterprises, New York, NY, USA

Received 18 May 2009.

Available online 30 May 2009.

Abstract

By its antioxidant effect, molecular hydrogen gas (H₂) was reported to protect organs from tissue damage induced by ischemia reperfusion. To evaluate its anti-inflammatory effects, we established a mouse model of human inflammatory bowel disease (IBD) by supplying mice with water containing (1) dextran sodium sulfate (DSS) (5%), (2) DSS (5%) and H₂, or (3) H₂ only ad libitum up to 7 days. At day-7, DSS-induced pathogenic

outcomes including, loss of body weight, increase of colitis score, pathogenic shortening of colon length, elevated level of IL-12, TNF- α and IL-1 β in colon lesion, were significantly suppressed by the addition of H₂ to DSS solution. Histological analysis also revealed that the DSS-mediated colonic tissue destruction accompanied by macrophage infiltration was remarkably suppressed by H₂. Therefore, the present study indicated that H₂ can prevent the development of DSS-induced colitis in mice.

Keywords: Molecular hydrogen; Colitis; Inflammation; Antioxidant; Colon; Dextran sodium sulfate; IL-12; TNF-alpha; IL-1-beta; Macrophages

Article Outline

Introduction

Materials and methods

Results

Discussion

Acknowledgements

References

Fig. 1. Effects of H₂ on the clinical features of DSS-induced colitis in BALB/c mice. Temporal change of H₂ concentration in stomach (A) and in colon (B) after the oral administration of H₂-saturated water to mice (n = 5/each time point) was monitored. Distilled water saturated with H₂ (0.78 mM, ORP = -511 mV, pH 7.67) was applied to mice using a Popper[®] feeding needle (1 ml/mouse). Immediately after the sacrifice of animals in each group, H₂ concentrations of liquid substance present in stomach and colon were measured. To examine the effects of H₂ on DSS-induced colitis, H₂ (0.78 mM) water alone or 5% DSS with or without H₂-water were administered to mice (8 w males, n = 6/group) ad libitum for 7 days. The percent of body weight change (C) and colitis score (D) were measured on a daily basis. Data points and bars of H₂-water alone (◆), 5% DSS water alone (□), and 5% DSS including H₂-water (▲) indicate means $\pm$ SD. * p < 0.05, ** p < 0.01: Value is significantly different from the control group receiving DSS alone in the same measurement day (t-test).

Fig. 2. H₂-mediated alleviation of colon contraction induced by DSS. To assess the severity of colitis, regular water, H₂ (0.78 mM) water alone, or 5% DSS with or without H₂-water were administered to mice for 7 days after which the colon length was measured. (A) Representative macroscopic features of the colons isolated from mice treated with regular water (Control), H₂-containing water (H₂), 5% DSS water (DSS) and 5% DSS containing H₂-water (H₂ + DSS) are shown. (B) The measurement of mean $\pm$ SD of colon length in each group at Day-7 is depicted. ** p < 0.01: Value differs significantly between the groups indicated by brackets (t-test).

全文 本文引用地址 : <http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-240483.html>

13-2 中國學者發現氫氣可治療潰瘍性結腸炎

已有 658 次閱讀 2013-6-18 15:43 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|關鍵字:結腸炎 中國

雖然早就有大量研究發現氫氣可以治療各類炎症性疾病，但過去沒有研究直接證明氫氣對潰瘍性結腸炎是否具有作用。考慮到該疾病病理生理學特點，氧化損傷和炎症是核心關鍵問題，而氫氣對氧化損傷和炎症具有明顯治療作用，從理論上分析，氫氣對潰瘍性結腸炎症應該具有理想效果。一些非學術資訊提示，飲用氫水對潰瘍性結腸炎有非常理想的效果，許多患者單純依靠這種方法完全糾正了長期困擾多年的病痛。最近來自第二軍醫大學解剖學教研室張傳森教授帶領的課題組賀敬虎博士等研究發現，氫氣生理鹽水對動物潰瘍性結腸炎有治療作用。該文章最近線上發表在《外科學研究》雜誌上。

一、潰瘍性結腸炎是一類常見疾病

潰瘍性結腸炎是在 1875 年首先由 Willks 和 Moxon 描述，1903 年 Willks 和 Boas 將其命名為潰瘍性結腸炎，1973 年世界衛生組織醫學科學國際組織委員會正式命名為慢性非特異性潰瘍性結腸炎。潰瘍性結腸炎病因尚未完全闡明，主要是侵及結腸黏膜的慢性非特異性炎症性疾病，常始自左半結腸，可向結腸近端乃至全結腸，以連續方式逐漸進展。臨床特點為有持續性或反復作粘液血便、腹痛伴有不同程度的全身症狀，但不應忽視少數只有便秘或無血便的患者。

認識潰瘍性結腸炎，必須注意與另一個類似疾病克羅恩病的區別，兩者都屬於炎症性腸病，都是以反復發生的腸道潰瘍為特徵，患者常表現為腹瀉、粘液血便及腹痛，並且症狀很相似，有時候醫生都很難明確對兩種疾病作出鑒別診斷。潰瘍性結腸炎與克羅恩病最大的不同是發病部位，克羅恩病可能影響到消化道的各個部分，如食管、胃、小腸、結腸，潰瘍性結腸炎的影響一般局限於結腸。

整個消化道從口腔開始，接下來是一段很長並且彎曲的部分，最後到達直腸。這中間有很多消化器官，起著傳遞並消化吸收食物的作用。首先是食道，它是一段狹長的管道，連接著嘴與胃。食道下面接著就是胃、小腸、結腸（大腸）、直腸。結腸又稱為大腸，靠近肛門的部分叫直腸，與其相連的依次為乙狀結腸、降結腸、橫結腸、盲腸。盲腸通過回盲瓣口與末端回腸相連，該部又統稱為回盲部。

胃腸道的管壁如同房子的牆壁有幾層結構，粘膜層靠近腸腔猶如牆壁的粉刷層，粘膜下層為粉刷層下的縫隙，再其下為固有肌層，是消化道的支撐結構，類似於牆壁的磚塊層。瞭解這些解剖結構就比較容易理解炎症性腸病了，潰瘍性結腸炎是牆壁的粉刷層壞了，由於粘膜層出現慢性彌漫性炎症，因此病變腸壁的粉刷層看不到正常的粘膜，多呈連續性病變，腸壁的固有肌層無明顯受累，因而潰瘍一般不深，不太會引起穿孔、瘻管或狹窄、梗阻。潰瘍性結腸炎猶如牆壁粉刷

層的破壞剝離，由於病變越近肛門病變越重，粘膜層的壞死滲出則表現為腹瀉、血便或大便中出現鼻涕樣的粘液。克羅恩病則為全腸壁的病變，也就是說整個腸壁多壞了，因此潰瘍很深，容易穿透腸壁引起穿孔、瘻管，全腸壁增厚或疤痕形成容易引起狹窄或梗阻。

藥物治療潰瘍性結腸炎並沒有特效方法，可通過藥物促使結腸病變癒合，也可以緩解腹瀉、直腸便血和腹痛等症狀。治療的兩個基本的目標就是消除症狀和維持無症狀的狀態。

二、氫氣是一種理想的抗炎物質

最近幾年，大量研究表明氫氣是一種非常優質的生物抗氧化物質，其特點是在不影響功能性活性氧的前提下，中和產生毒性的活性氧，學術界將這種作用稱為選擇性抗氧化物質。目前氫氣是唯一被證實具有選擇性抗氧化特徵的化學物質。隨著研究的深入，科學家們逐漸認識到氫氣具有更多生物學作用，例如可以對抗細胞壞死、細胞凋亡和炎症反應，例如對膿毒症、急性胰腺炎、肝炎等具有治療作用；可以影響各類細胞信號分子，對哮喘和皮膚過敏具有治療作用。到目前動物實驗已經證明對 50 多種疾病具有治療作用，初步臨床研究也證明對糖尿病、代謝綜合征、中風早期損傷、帕金森病、類風濕關節炎、惡性腫瘤放療副作用、血液透析副作用等 10 多種疾病具有治療價值。

三、最新研究給潰瘍性結腸炎患者帶來福音

在這一最新研究中，賀博士等採用經肛注射乙酸的方法製備潰瘍性結腸炎動物模型，然後通過腹腔注射氫氣生理鹽水進行治療，治療時間為 2 周。通過大便特徵、體重、大體解剖、組織病理學、免疫組織化學分別對潰瘍性結腸炎的典型改變進行觀察。研究結果發現，氫氣治療組動物和非治療對照組比較，潰瘍性結腸炎各類指標均顯著改善。說明氫氣可治療潰瘍性結腸炎。當然，這一研究僅屬於動物實驗，仍無法明確氫氣對人類這一疾病是否確實有效，回答這一問題需要繼續開展相關臨床研究來確定。

把氫氣用於人類疾病的治療擁有非常多的優點，例如這種氣體分子非常小，可以擴散到身體任何部位；氫氣非常容易經過皮膚和呼吸釋放，幾乎不會出現任何殘留；氫氣也沒有發現，理論上也不可能產生任何毒性作用。使用氫氣治療疾病，可行的方法包括通過喝氫氣水、呼吸含氫氣混合氣體、局部氣體擴散和注射氫氣溶液等方法。在這些方法中，喝氫氣水最為方便。

氫氣對潰瘍性結腸炎治療效果的研究將給這類患者帶來新的希望。考慮到氫氣的安全性，以及在許多疾病中的治療價值，潰瘍性結腸炎患者應該可以嘗試這種手段。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-700615.html>

13-3 氫氣治療新生兒壞死小腸結腸炎

已有 940 次閱讀 2013-8-16 22:18 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:論文交流

新生兒壞死小腸結腸炎是以腹脹、嘔吐和便血為主要臨床表現，腸壁囊樣積氣為 X 線特徵的一種嚴重疾病。90%發生於早產兒，同時伴有腸壁積氣和門靜脈積氣者死亡率高達 86%。好發部位為回腸遠端及近端升結腸，重者可累及全胃腸道，十二指腸較少受累。主要改變為腸腔充氣，黏膜呈斑片狀或大片壞死，腸壁不同程度積氣、出血及壞死，嚴重時腸壁全層壞死和穿孔。該病缺乏特異性藥物治療手段，臨床治療方法包括禁食、胃腸減壓、抗感染、支持療法和其他治療，有凝血機制障礙時可輸新鮮冰凍血漿，出現休克時給予抗休克治療。明顯腹膜炎時可考慮手術、腸穿孔時應立即手術治療。

由於該疾病存在系統炎症表現，氫氣被證明可以治療類似疾病，主要通過抗氧化、抗炎症等方式發揮作用，上海交通大學盛慶豐等最近研究發現氫氣生理鹽水注射後，新生兒壞死小腸結腸炎後動物結腸組織學、炎症因數、氧化損傷指標等均有明顯改善。研究結果提示，氫氣對該疾病具有潛在的應用價值。該文章最近線上發表在《小兒外科雜誌》。

Purpose

The aim of this study was to test the hypothesis that hydrogen-rich saline (HRS) might have protective effects on the development of necrotizing enterocolitis (NEC) in a neonatal rat model.

Methods

NEC was induced in male newborn Sprague–Dawley rats by formula feeding, exposure to asphyxia and cold stress. Sixty-four rat pups were divided randomly into four groups: C + NS (n = 11), C + H₂ (n = 11), NEC + NS (n = 20), and NEC + H₂ (n = 22). Rats in the former two groups were mother-fed. Pups received intra-peritoneal injection of HRS (10 ml/kg, 10 min before asphyxia stress twice a day) or the same dose of normal saline. Rats were monitored until 96 h after birth. Bodyweight, histological NEC score, survival time, malondialdehyde, antioxidant capacity, inflammatory mediators, and mucosal integrity were assessed.

Results

HRS treatment maintained the body weight, reduced the incidence of NEC from 85% (17/20) to 54.5% (12/22), increased the survival rate from 25% (5/20) to 68.2% (15/22), and attenuated the severity of NEC. In addition, HRS inhibited the mRNA expression of pro-inflammatory mediators (inducible nitric oxide synthase, tumor necrosis factor- α , and interleukin-6), down-regulated lipid peroxidation, enhanced total antioxidant capacity, and prevented the increase of diamine oxidase in serum. However, no significant influence of HRS on the interleukin-10 mRNA expression was observed.

Conclusions

HRS showed beneficial effects on neonatal rats with NEC via decreasing oxidative stress, increasing antioxidant capacity, suppressing inflammation, and preserving mucosal integrity.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-717445.html>

13-4 氫氣治療小腸缺血再灌注損傷

已有 3258 次閱讀 2009-2-10 18:18 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 科研筆記 |
關鍵字: 氫氣, 論文, 氫分子醫學

關於該文章的新聞報導

<http://www.newsrx.com/newsletters/Health-Risk-Factor-Week/2009-05-12/2905122009391HRW.html>

剛接到雜誌通知,

Dear Mr. Zheng:

I am pleased to inform you that your manuscript entitled "Hydrogen-Rich Saline Protects against Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury in Rats" has been accepted for publication in Free Radical Research. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included below.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of Free Radical Research, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Prof. Michael Davies

Editor, Free Radical Research

daviesm@hri.org.au

Reviewer(s)' Comments to Author:

Reviewer: 1

Comments to the Author

The authors have carried out the required additional experiments and analyses.

我們關於含氫鹽水治療小腸缺血的文章被"自由基研究"雜誌接受, 這個文章經過 4 次修回並補充了實驗, 經過 3 次大修, 1 次小修最後才被接受. 真的不容易. 這個文

章是氫分子醫學領域的第 13 篇論文. 是關於氫鹽水注射液的第 2 篇論文. 但目前為止,已經有 13 篇論文發表, 其中日本 8 篇,我們 4 篇(含與美國合作 1 篇),美國 2 篇. 初步顯示了我們在這個領域的發展勢頭.

這個論文是我們去年 6 月 30 日開始著手進行的, 用了這麼短的時間完成,實在是不容易.感謝小鄭博士和小毛兩位的研究工作,感謝袁教授的大力支持.

Hydrogen-Rich Saline Protects against Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury in Rats

Abstract

Hydrogen gas was reported to reduce reactive oxygen species and alleviate cerebral, myocardial and hepatic ischemia/reperfusion (I/R) injuries. We studied the effect of hydrogen-rich saline, which was easier for clinical application, on the intestinal I/R injury. In male Sprague–Dawley rats, intestinal injury was induced by clamping the superior mesenteric artery for 45 minutes, followed by 120 min reperfusion. Hydrogen-rich saline or vehicle physiological saline (5 ml/kg) was administered via intravenous infusion 10 minutes before reperfusion, respectively. The intestine damage was detected microscopically and was assessed by Chiu score system after I/R injury. In addition, serum DAO activity, tissue MDA and MPO activity, serum TNF- α , IL-1 β and IL-6 levels were all increased significantly by I/R injury. Hydrogen-rich saline reduced these tissue injury markers and relieved morphological intestinal injury. In conclusion, Hydrogen-rich saline protected the small intestine against I/R injury possibly by reduction of inflammation and oxidative stress.

最早的意見可是一大堆:

Dear Dr. Zheng:

The manuscript ID GFRR-2008-0266 entitled "Hydrogen-Rich Water Protects against Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury in Rats", which you submitted to Free Radical Research, has been reviewed by two external experts. The comments from these two reviewers are included below.

In view of the criticisms of the reviewers, I must decline the manuscript for publication in Free Radical Research at this time. Therefore, please feel free to submit your work to another journal.

However, we would be prepared to consider a NEW manuscript on this subject area which takes into consideration the comments made by the reviewers.

The submission of such a manuscript does not guarantee eventual acceptance, and any resubmission would be subject to re-review by the reviewers before a decision is rendered. As you will see both of the reviewers feel that considerable extra experimental work and details would be required to make the current work suitable for publication.

You will not be able to make alterations to the originally submitted version of your manuscript. Instead, write your manuscript using a word processing program and save

it on your computer. Please indicate the changes made to the old version item by item in a separate letter.

Once you have revised your manuscript, go to <http://mc.manuscriptcentral.com/gfrr>

and login to your Author Center. Click on "Manuscripts with Decisions," and then click on "Create a Resubmission" located next to the manuscript number. Then, follow the steps for resubmitting your manuscript.

Reviewer(s)' Comments to Author:

Reviewer: 1

Comments to the Author

The authors studied the effect of intravenous injection of hydrogen saline to ischemia/reperfusion injury of intestine. This is the first report showing the effect of intravenous injection of hydrogen saline. I think that this manuscript contains a very exciting result. This method has very high potential to be applied to an actual clinical use. However, I have some significant concerns.

(1) The authors did not describe details of how to inject hydrogen saline. Where did the authors inject hydrogen saline? How many minutes did the authors take to inject hydrogen saline? and so on. The authors should describe the details as much as possible.

(2) The authors used the term "H₂ water or physiological saline". The description may lead to unnecessary confusions. In previous reports, hydrogen water was used to let animals drink it. Since the authors did not use water but only saline, hydrogen saline should be right. Throughout the manuscript, the unnecessary confusion should be avoided.

(3) Did the authors measure the blood concentration of hydrogen after intravenous injection of hydrogen saline? It is very important to show the concentration of hydrogen. At least, the authors should discuss the issues by citing previous reports.

(4) In Figure 1, panel D is too small. None can read the letters in panel D.

(5) In references, the authors should cite a paper of Buchholz et al. Hydrogen Inhalation Ameliorates Oxidative Stress in Transplantation Induced Intestinal Graft Injury. Am J Transplant. 2008 Aug; 8:2015-24.

Reviewer: 2

Comments to the Author

The authors have cited a Nature medicine paper (ref#7) which was a very interesting study looking at hydrogen gas, not solutions of hydrogen gas which has been used in this current study yet the manuscript is written to imply the two studies are comparable. The study is largely observational and offers little mechanistic insight. The description of the methods is very poor and the majority of the work (on H₂ gas) from what I can tell has been done elsewhere. The results are essentially one figure.

The authors do not state how they made their 氢 hydrogen water? or how they keep the hydrogen in solution. If their H₂-saturated water is open to the air, the H₂ saturated solution will just start equilibrating with the air as soon as they stop bubbling H₂

through the water. Therefore, neither the concentration of H₂ added nor the effective concentrations of H₂ can be determined.

Additionally, what is the solubility of H₂? The authors dose of H₂-saturated (presumably, this has not been determined) water of 5ml/kg corresponds to about 1ml per rat. The total blood volume of an adult rat is in the region of 8ml. So what is the final concentration of H₂? What are the effects of adding this volume (of water) alone on cardiovascular function? What controls were performed? Bubbling the solutions with H₂ will remove O₂ present in the water, so a corresponding de-oxygenated sample would be required as a control (e.g. a solution subject to N₂ gassing).

The authors state that H₂ might work as an antioxidant because it reacts with hydroxyl radicals. However, so does everything. At least further mechanisms should be determined.

200901

2010.01

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-214181.html>

13-5 氫氣治療小腸缺血再灌注損傷後細胞凋亡

已有 3145 次閱讀 2009-8-3 09:41 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫分子醫學， 氫氣， hydrogen

終於等到全文和正式頁碼

The Effects of Hydrogen-Rich Saline on the Contractile and Structural Changes of.pdf

Journal of Surgical Research, Volume 167, Issue 2, 15 May 2011, Pages 316-322

Han Chen, Yan Ping Sun, Ping Fang Hu, Wen Wu Liu, Hong Gang Xiang, Yang Li, Rong Lin Yan, Ning Su, Can Ping Ruan, Xue Jun Sun, Qiang Wang

關於小腸缺血再灌注，我們已經發表了 3 篇論著，這是我們與長征醫院普外科王主任合作的研究，因為以前已經發表了 2 篇同一模型的論文，本研究儘管在研究深度上推進了一步，但發表仍是比較慢了一些。該論著是該領域的第 22 篇論著。

從 07 年的第一篇，到現在的 22 篇，平均每月 1 篇，估計 8 月仍應該有 2 篇發表。

Background. Hydrogen has been considered as a novel antioxidant that prevents injuries resulted from ischemia-reperfusion (I/R) injury in various tissues. The study was designed to determine the effect of hydrogen-rich saline on the smooth muscle contractile response to KCl, and on epithelial proliferation and apoptosis of intestine subjected to I/R.

Methods. Intestinal I/R injury was induced in Sprague-Dawley rats using bulldog clamps in superior mesenteric artery by 45 min ischemia followed by 1 h reperfusion. Rats were divided randomly into four groups: sham-operated, I/R, I/R plus saline treatment, and I/R plus hydrogen-rich saline treatment groups. Hydrogen-rich saline (> 0.6 mM, 6 ml/kg) or saline (6 ml/kg) was administered respectively via tail vein in 30 min prior to reperfusion. Following reperfusion, segments of terminal jejunum were rapidly taken and transferred into isolated organ bath and responses to KCl were recorded. Samples of terminal jejunum were also taken for measuring malondialdehyde and myeloperoxidase. Apoptosis in intestinal epithelium was determined with terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick-end labeling technique (TUNEL). Expression and distribution of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) were detected with immunohistochemistry.

Results. Hydrogen-rich saline treatment significantly attenuated the severity of intestinal I/R injury with inhibiting I/R-induced apoptosis and promoting enterocytes proliferation. Moreover, Hydrogen-rich saline treatment significantly limited the neutrophil infiltration, lipid oxidation and ameliorated the decreased contractility response to KCl in the intestine subjected to I/R.

Conclusions. These results suggest that hydrogen treatment has a protective effect against intestinal contractile dysfunction and damage induced by intestinal I/R. This protective effect is possibly due to its ability to inhibit I/R-induced oxidative stress, apoptosis and to promote epithelial cell proliferation.

Keywords: Hydrogen, Intestinal ischemia/reperfusion, Antioxidant, Oxidative stress, Contractility, Apoptosis

1234

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-247113.html>

13-6 直腸充氣療法

已有 1141 次閱讀 2012-9-4 19:49 | 個人分類: 醫學氣體雜誌 | 系統分類: 論文交流 | 關鍵字: 充氣 直腸 office

《醫學氣體研究》今天刊登一篇很有意思的文章，作者採用非常奇怪的一種通過肛門充氣給藥方式，要說經過肛門給藥物也不稀奇，例如可以通過注射甘油治療便秘，給兒童一些解熱鎮痛藥栓劑治療小孩發燒等。肛門充氣方法多用於腸鏡操作中，但肛門充氣治療過去沒有聽說過。

這個研究思路其實很有啟發性，我們在開展研究過程中，也應該敢於想像敢於創新。其實這種思路我3年前曾經和一個專科醫院的院長探討過，他說通過肛門

給患者充氣可作為一種治療手段，我當時就覺得有些可笑，看來是我自己有些可笑。

慢性復發性炎症性結腸病包括克隆病和潰瘍性結腸炎，這類疾病的發病機制複雜，儘管研究報導該疾病和遺傳、免疫、環境等因素的啟動有關係，但現在該疾病的具體機制仍不清楚。臨床上可採用氨基水楊酸鹽、激素、免疫抑制劑或腫瘤壞死因數抗體治療，但對部分患者沒有效果，而且大部分患者表現為反復發作。一氧化碳是一種毒性強大的氣體，人體吸收過量一氧化碳會中毒甚至死亡，也是一種工業污染氣體。最近幾年，人們逐漸認識到一氧化碳屬於免疫調節物質，具有抗炎症作用，也是一種重要的生理調節物質。一氧化碳的抗炎症作用已經在許多疾病模型中得到驗證，例如缺血再灌注損傷、器官移植、高氧和 LPS 誘導的膿毒症，在這些情況下，一氧化碳都可明顯抑制炎症因數釋放。一氧化碳對慢性結腸炎症疾病有一定效果。例如呼吸一氧化碳可以減輕三硝基苯磺酸誘導的結腸炎，同時可以減少 CD4+ T 細胞表達 TNF- α 。一氧化碳釋放分子 2 可以抑制硫酸葡聚糖誘導的小鼠結腸炎。另外，呼吸一氧化碳對 IL-10 基因缺乏和 T 細胞受體 α 基因缺乏小鼠結腸炎都有治療效果。根據這些研究，一氧化碳對結腸炎是一種潛在的治療藥物。

一氧化碳治療炎症性疾病和結腸炎症是被反復證明的現象，但從沒有人考慮過局部使用一氧化碳治療結腸炎。本研究主要是想通過局部用藥，通過肛門直腸給動物充氣，以達到治療結腸炎的目的，當然好處是可以減少一氧化碳的使用量，在產生有效作用的同時降低全身的可能副作用。其實這種方法可以作為一種氣體給藥的常規手段，途徑決定了對氣體的品質、消毒條件都要求不高。設想作一種氣體栓子，有一定漏氣性，材料可以被溶解，這個思路可以申請個專利。

研究的方法沒有太多值得解釋的，無非是建立動物模型，一氧化碳治療，通過檢測大體的潰瘍程度、病理學染色，炎症因數和氧化損傷檢測。

關於治療方法的描述，建立 TNBS 結腸炎模型後，動物每天兩次，連續 7 天充氣治療，充氣為 200 ppm 的一氧化碳（空氣）。動物在乙醚氣體輕度麻醉後，採用外直徑為 2 毫米的橡膠導管通過肛門，每次充氣體積為 8 毫升，對照組充同樣體積的空氣。治療 7 天后處死動物進行各種檢測。

Following administration, the animals were treated daily with 200 ppm of CO gas. Colonic CO gas insufflation (volume, 8 mL) was performed using a rubber catheter (outer diameter, 2 mm) via the anus under light anesthesia with diethyl ether (Wako Pure Chemicals, Osaka, Japan). The colonic insufflation with CO gas performed twice a day for 7 days after the induction of TNBS colitis in rats. All animals were randomized into groups treated with colonic CO gas insufflation or air insufflation. The rats were sacrificed 7 days after TNBS treatment.

文章開放獲取[Provisional PDF] [Abstract]

Colonic insufflation with carbon monoxide gas inhibits the development of intestinal inflammation in rats Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Okuda T, Suzuki T, Tsuboi H, Mizushima K, Handa O, Yagi N, Ichikawa H, Yoshikawa T Medical Gas Research 2012, 2:23 (3 September 2012)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-609230.html>

13-7 氫氣可以治療應激性潰瘍-急性胃炎

已有 982 次閱讀 2012-4-26 06:30 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:face 3 office

氫氣具有抗氧化損傷、抗炎症損傷的作用。也曾經有報導氫氣對束縛應激後腦損傷具有保護作用。

應激性潰瘍泛指休克、創傷、手術後和嚴重全身性感染時發生的急性胃炎，多伴有出血症狀，是最具有外科意義的一種急性胃黏膜病變。由於目前對此病的病理生理和發病機制有了較多的瞭解，在外界非特異性的突發強烈刺激下，機體各系統本能地做出功能上和結構上的劇烈反應，牽涉到神經、體液和諸多炎性介質以及細胞因數的介入問題，採用應激性一詞，可相對準確地概括病因的含義。

無論什麼原因，應激性潰瘍是一種急性胃炎，氫氣既然具有抗炎症損傷的作用，那麼是否也具有治療應激性潰瘍的作用。目前沒有任何研究證據證明存在這樣的效應，但仍值得探討。如果真的效果理想，使用氫氣水或氫氣生理鹽水進行灌胃將是治療給疾病的一種潛在手段。

最近長海醫院燒傷科發表一篇觀點論文具體分析了這個問題。全文下載。

後記:沒有想到早上剛寫了這個,中午就發現有人已經發表了文章,而且來自同一個單位的文章,證明氫鹽水具有治療應激性潰瘍,文章是來自整形外科,似乎整形外科對這個問題並不十分關注,不知道為什麼也做這個工作。文章中關於鹽水製備方法是說使用我們的設備,但我並沒有印象。文章採用多種方法證明氫鹽水,不僅可以治療潰瘍,而且和抗氧化抗炎症有關係,並檢測了 NF- κ B 的活性。具體內容不在描述,大家都是採用同一個套路。文章全文如下:

The protective of hydrogen on stress-induced gastric ulceration.pdf

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-563682.html>

第 14 章 氫對腎臟疾病及性功能障礙之治療

14-1 氫氣可治療人類糖尿病

已有 3943 次閱讀 2009-2-10 20:25 |個人分類:氫氣醫學臨床|系統分類:科研筆記|
關鍵字:論文, 氫氣, 抗氧化

氧化應激與糖尿病、高血壓和動脈硬化等都有關係，氫氣具有還原作用，該研究觀察飲用含氫氣水對二型糖尿病或糖耐量異常患者脂肪和葡萄糖代謝。採用隨機、雙盲和安慰劑對照，實驗物件包括 30 名二型糖尿病患者採用飲食和運動療法，6 名糖耐量異常患者。實驗物件連續飲用 900 毫升含氫氣水或者對照水(不含氫氣) 8 周，對各種氧化指標、血脂指標進行了檢測，結果發現含氫氣水可使血液中 LDL，尿液中 8-異構前列腺素顯著降低。6 名糖耐量異常患者，含氫氣水使其中 4 名糖耐量恢復正常。因此，該研究表明，含氫氣水對糖尿病具有一定治療效果。

這是目前唯一的人類為研究物件的論文。研究的方法比較簡單，嚴格講，不能算糖尿病，只是高血糖患者。飲用含氫水 8 周，2 月後。發現患者的血糖有明顯降低，胰島素有一定升高。很奇怪。

Oxidative stress is recognized widely as being associated with various disorders including diabetes, hypertension, and atherosclerosis. It is well established that hydrogen has a reducing action. We therefore investigated the effects of hydrogen-rich water intake on lipid and glucose metabolism in patients with either type 2 diabetes mellitus (T2DM) or impaired glucose tolerance (IGT). We performed a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in 30 patients with T2DM controlled by diet and exercise therapy and 6 patients with IGT. The patients consumed either 900 mL/d of hydrogen-rich pure water or 900 mL of placebo pure water for 8 weeks, with a 12-week washout period. Several biomarkers of oxidative stress, insulin resistance, and glucose metabolism, assessed by an oral glucose tolerance test, were evaluated at baseline and at 8 weeks. Intake of hydrogen-rich water was associated with significant decreases in the levels of modified low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (ie, modifications that increase the net negative charge of LDL), small dense LDL, and urinary 8-isoprostanes by 15.5% (P b .01), 5.7% (P b .05), and 6.6% (P b .05), respectively. Hydrogen-rich water intake was also associated with a trend of decreased serum concentrations of oxidized LDL and free fatty acids, and increased plasma levels of adiponectin and extracellular-superoxide dismutase. In 4 of 6 patients with IGT, intake of hydrogen-rich water normalized the oral glucose tolerance test. In conclusion, these results suggest that supplementation with hydrogen-rich water may have a beneficial role in prevention of T2DM and insulin resistance. © 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

全文 本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-214199.html>

14-2 氫氣對糖尿病腎病治療作用的機制研究

已有 1251 次閱讀 2012-7-10 14:47 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣 腎病 糖尿病 office style

最近來自日本 Shimane University Faculty of Medicine, Katakura M 最近發表在醫學氣體研究雜誌上的文章 Hydrogen-rich water inhibits glucose and alpha,beta – dicarbonyl compound-induced reactive oxygen species production in the SHR.Cg-Leprcp/NDmcr rat kidney 證明氫氣對葡萄糖、羰基化合物誘導的肥胖高血壓動物腎臟活性氧增加的抑制作用。

非酶糖基化蛋白和美拉德反應產生的血清糖基化終末產物(AGEs) (美拉德反應又稱為“非酶棕色化反應”，是法國化學家 L.C.Maillard 在 1912 年提出的。所謂美拉德反應是廣泛存在於食品工業的一種非酶褐變，是羰基化合物（還原糖類）和氨基化合物（氨基酸和蛋白質）間的反應，經過複雜的歷程最終生成棕色甚至是黑色的大分子物質類黑精或稱擬黑素，所以又稱羰胺反應。糖基化蛋白和 AGEs 是二型糖尿病的重要病理因素。在形成 AGEs 過程中，可產生羰基化合物如乙二醛、甲基乙二醛和 3 去氧醛酮等活性中間產物。二型糖尿病患者在血清中上述物質會明顯增高。AGEs 和羰基化合物活性中間產物可導致活性氧的增加。氧化應激是糖尿病腎病和終末性腎病的重要病理因素。

作為一種自由基清除物質，氫氣分子可選擇性降低羰基自由基和亞硝酸陰離子等導致細胞損傷的強毒性自由基。飲用飽和氫氣的水可以提高血液中氫氣的水準，減少化療藥順铂誘導的小鼠氧化應激腎臟毒性損傷，對大鼠慢性腎臟疾病和腎臟移植慢性腎臟損傷也具有治療作用。本文作者曾經報導氫氣水對 SHR.Cg-Leprcp/NDmcr 代謝異常動物的腎臟異常具有保護作用，對該模型腎小球硬化和肌酐清除率下降有顯著的治療作用。另外氫氣水可治療或推遲二型糖尿病的發病過程，對代謝綜合征也具有治療作用。但是，關於氫氣對糖尿病腎病治療的具體機制目前仍不十分清楚。考慮到氫氣的自由基清除作用，本研究推測氫氣水可減少糖基化蛋白和 AGEs 誘導的氧化應激。研究從在體和離體兩種方法證明上述假說。

研究方法。Wistar 大鼠腎臟組織勻漿離體和葡萄糖或羰基化合物共同孵育，然後檢測自由基水準(這是在氫氣醫學研究中第一次使用這樣的方法,值得嘗試)。觀察氫氣溶解在上述反應體系中對自由基產生的影響。活體實驗使用代謝綜合征動物模型 SHR.Cg-Leprcp/NDmcr，用氫氣水治療 16 周後檢測腎臟自由基，腎臟和血漿中羰基化合物活性中間產物含量。

研究結果發現，氫氣可以抑制葡萄糖和羰基化合物誘導的腎臟組織活性氧的產生。而動物實驗結果發現，氫氣水可腎臟活性氧的產生下降 34%，腎臟乙二醛、甲基乙二醛和 3 去氧醛酮含量分別下降 81%, 77%和 60%，而活性氧和乙二醛、甲基乙二醛水準呈正相關關係。

研究結果表明，氫氣對葡萄糖和羰基化合物誘導的腎臟組織活性氧的產生，因此氫氣對二型糖尿病和代謝綜合征導致的腎病具有潛在治療價值。

Hydrogen-rich water inhibits glucose and alpha,beta -dicarbonyl compound-induced reactive oxygen species production in the SHR.Cg-Leprcp/NDmcr rat kidney Katakura M, Hashimoto M, Tanabe Y, Shido O Medical Gas Research 2012, 2:18 (9 July 2012)
[Abstract] [Provisional PDF]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-590765.html>

14-3 日本日田天領水的抗糖尿病作用

<http://www.springerlink.com/content/w0j3750456214571/>

該資料來自非雜誌，可信度一般，可參考。沒有看全文。

這個水據說是來自日本日田的天然還原水，文章中沒有說是含氫氣水，但看該公司有這種說法，不知道具體細節。如果說這種水治療糖尿病是因為含有豐富的氫氣，那是有一定道理的。到目前已經有兩篇關於氫氣治療人類糖尿病有效的論文了，儘管都屬於初步臨床觀察，但仍有一定的可信度，也有關於電解含氫氣水對糖尿病腎臟損傷的治療作用報導。我們現在的研究和我瞭解的日本學者的研究都表明，氫氣對動物糖尿病和脂肪肝以及糖尿病引起的併發症都有很理想的治療效果（未發表）。但不知道這種水是否含有氫氣，含有氫氣的濃度是多少。患者需要每天多少水才能有這樣的作用？這些問題需要明確。無論如何，希望這個報導是真實的，能找到無副作用，簡單實用的治療藥物總是我們夢寐以求的。

日田市是天領時代的古城市，日田市是位於日本大分縣西北部的一個城市，雖然隸屬大分縣，但因為地形的關係，與福岡縣的築前地方和築後地方往來較為頻繁。日田的水非常的有名！這個研究是不僅採用小鼠，而且觀察了糖尿病患者，主要觀察指標是蛋白酪氨酸磷酸酶（Protein tyrosine phosphatase，PTP），PTP是一種氧化還原調節蛋白，該酶的啟動與胰島素受體抵抗關係密切。日本日田天領水具有抑制PTP活性，從而使胰島素受體敏感的作用，在動物實驗中觀察到具有促進肌肉攝取葡萄糖的能力，在臨床觀察中發現飲用該水具有控制血糖和血脂的作用。

Kazuhiro Osada, Yuping Li, Takeki Hamasaki, Masumi Abe, Noboru Nakamichi, Kiichiro Teruya, Yoshitoki Ishii, Ying Wang, Yoshinori Katakura and Sanetaka Shirahata

Abstract

It has been reported that a natural reduced water derived from a deep well in Japan (trademark, Hita Tenryousui water[®]; Nakanoshima, Hita city, Oita, Japan) scavenged intracellular reactive oxygen species (ROS) and protected a hamster pancreas β cell line HIT-T15 from oxidative damage by alloxan, a type 1 diabetes inducer. Here we demonstrated that the water also suppressed the fasted blood glucose levels of the alloxan-induced type 1-diabetes mice. Protein tyrosine phosphatase (PTP) is a redox-regulatable signal enzyme and activation of PTP in Type 2-diabetes patients is noted to be responsible to inactivation of insulin receptor. Hita Tenryousui water[®] suppressed the PTP activity, leading the activation of insulin receptor. This water stimulated glucose uptake into myotubes and showed a tendency to improve the impaired sugar tolerance of Type 2-diabetes model mice. An open clinical test of Hita Tenryousui water[®] against 65 patients with hyperglycemia and 50 patients with hyperlipemia for 2 months resulted in significant improvement of impaired blood sugar, plasma triglycerol and total cholesterol levels ($P < 0.05$). These facts suggest that daily intake of natural reduced water will be beneficial to prevent and improve diabetes mellitus.

Keywords Diabetes - Hita tenryosui water - Natural reduced water - Reactive oxygen species - Protein tyrosine phosphatase

Anti-Diabetes Effects of Hita Tenryou-Sui Water[®], a Natural Reduced Water

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-352975.html>

14-4 氫氣是電解水治療糖尿病的關鍵原因



精選

已有 4661 次閱讀 2010-11-14 18:22 | 個人分類: 飲用氫氣水 | 系統分類: 論文交流 | 關鍵字: 電解水

今天看到一篇最新關於電解水治療一型糖尿病的研究，雖然關於電解水的研究要比氫氣生物學的研究早許多年，但氫氣生物學與電解水仍是有很大關係的。對電解水治療疾病的研究早在上個世紀早期（30 年代）就開始了。如果說從 1975 年高壓氫氣治療惡性腫瘤開始研究算的話，關於氫氣的研究也有 35 年了，客觀上從實用和受到廣泛認可和關注角度來講，氫氣生物學研究只能說 2007 年才開始。

對還原電解水治療疾病的解釋最有代表性的觀點是認為還原性電解水具有強大的還原能力，其還原電位可以達到負 600mv，不過還原電位高低實際上與治療疾病並沒有直接聯繫，如果把水中溶解自空氣中的氧氣去掉，水的還原電位就可以下降許多，如果在水中溶解一點點還原性物質，例如氫氣、維生素 A/E/C 等，還原電位又可以下降到比還原水更低的程度，但還原性低不一定就能治療疾病。

也就是說，用還原電位來解釋還原水治療疾病的說法只是一個傳說，或者是能給出一個似乎合理的解釋而已。用還原電位來解釋電解水治療疾病的觀點是一種典型的用簡單邏輯推斷複雜系統錯誤，實際上，電解水的還原潛力是非常微弱的，因為這種水儘管還原性比較強，但水中還原性物質的當量非常少，不足於明顯影響機體本身的還原能力。機體本身還原性的最終來源是能量物質，如糖、蛋白質和脂肪等，而不是所謂的還原物質。

簡單直接也是錯誤解釋認為電解水治療疾病原因是因為它具有弱鹼性。該觀點認為，由於機體的成分本來屬於弱鹼性，而一般飲用水屬於弱酸性，與機體的成分的酸鹼性不匹配，更有甚者，有許多人包括科學網上的學者也有堅持“所謂的酸鹼體質，或者酸鹼食物等荒謬觀點來解釋鹼性水或食物對機體有利，甚至可治療疾病”的觀點。從這個角度出發，得出弱鹼性電解水對機體有利，並可以治療疾病的結論。這種觀點就非常經不起推敲，今年 315 就專門對鹼性水的這類虛假宣傳進行了揭露和打擊，因道理十分淺顯，這裡就不展開了。我在兩年前就曾對這個問題進行了分析，提出廣告應該講科學。不過有人認為：水就是水，不可能治療疾病，這種觀點我也是不認同的。

後來又有用活性氫原子來解釋電解水治療疾病的效應，活性氫原子還原性極強，能中和活性氧。實際上這種觀點也是站不住腳的，活性氫原子還原性確實非常強，強到可以直接與許多物質發生反應，一旦飲用到體內，會立刻與遇到的大部分生物分子發生反應，如果這類物質能產生生物學效應的話，應該是破壞性而不是保護性效應。而且也不能到達遠離腸道的部位就已經全部消失。因此這個解釋也是十分荒唐的觀點。

2007 年發現氫氣的生物學效應後，關於電解水的研究馬上就用氫氣來解釋電解水的效應，我覺得是真正的一次進步。這個文章也把氫氣作為電解水治療糖尿病的一個原因進行分析。用氫氣作為電解水治療疾病的道理，是有基礎的，首先電解水中確實存在氫氣，其中氫氣的濃度也能達到治療疾病的水準，雖然關於氫氣本身治療疾病的機制仍不十分清楚，但這個解釋無疑是一次很大的進步。

我這裡想強調另一個方面，開展氫氣研究的學者幾乎全部都不願意把電解水的效應作為氫氣的研究對待。證據如下：我與許多國際學者交流的時候，他們從來不認為電解水與氫氣沒有什麼關係，在氫氣研究的文獻中幾乎都不把電解水的研究作為參考文獻，在去年日本氫氣學術會議中，太田教授總結的氫氣文獻中沒有一篇電解水的文獻。

對這個現象，我開始也覺得奇怪。後來逐漸意識到可能的原因有這些：一是可能電解水的成分更複雜，不能單獨用氫氣來說明問題；二是電解水的研究比氫氣早，如果把電解水簡單地作為氫氣水來認識，顯然會降低氫氣生物學的學術地位，讓人覺得氫氣的生物學效應就是來自電解水的研究，似乎是降低了自己的身價（這方面我也有一些）；三是如果把電解水的研究排除在外，也可擴大研究領域，因為

即使有過電解水的效應研究從氫氣的角度可以進行同樣的研究而不會有重複別人研究的嫌疑。例如這個關於電解水治療糖尿病效應的研究，如果用氫氣水或者呼吸氫氣重新研究，國際同行不會認為是已經發表過。這樣科研工作的“創新性”不會有影響，確實對大家有很大好處。這也許就是學術領域的山頭主義或門戶之見的根源，多是人類的趨利性導致，無論如何，這種現象對正常學術交流和健康發展應該是沒有什麼好處的。在我所熟悉的領域，這類現象並不少，不知道在其他領域是否也是這樣。

文章摘要：電解水具有抗氧化損傷的作用，最近受到國際關注，已經有研究發現電解水對許多疾病保護糖尿病具有理想的治療作用。本研究採用四氧嘧啶誘導的一型糖尿病動物模型，讓動物飲用電解還原水，結果發現電解水不僅能顯著降低動物血糖，而且能減少動物胰腺 β 細胞發生細胞凋亡。

如果這個研究只簡單地把電解水換成氫氣水，只需要簡單換幾個詞，就可以發表論文，誰能說這是學術不端？

Cytotechnology. 2010 Nov 10. [Epub ahead of print] 全文：[pdf](#)

Suppressive effects of electrolyzed reduced water on alloxan-induced apoptosis and type 1 diabetes mellitus.

Li Y, Hamasaki T, Nakamichi N, Kashiwagi T, Komatsu T, Ye J, Teruya K, Abe M, Yan H, Kinjo T, Kabayama S, Kawamura M, Shirahata S.

Department of Bioscience and Biotechnology, Faculty of Agriculture, Kyushu University, 6-10-1 Hakozaki, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8581, Japan.

Abstract

Electrolyzed reduced water, which is capable of scavenging reactive oxygen species, is attracting recent attention because it has shown improved efficacy against several types of diseases including diabetes mellitus. Alloxan produces reactive oxygen species and causes type 1 diabetes mellitus in experimental animals by irreversible oxidative damage to insulin-producing β -cells. Here, we showed that electrolyzed reduced water prevented alloxan-induced DNA fragmentation and the production of cells in sub-G1 phase in HIT-T15 pancreatic β -cells. Blood glucose levels in alloxan-induced type 1 diabetes model mice were also significantly suppressed by feeding the mice with electrolyzed reduced water. These results suggest that electrolyzed reduced water can prevent apoptosis of pancreatic β -cells and the development of symptoms in type 1 diabetes model mice by alleviating the alloxan-derived generation of reactive oxygen species.

PMID: 21063772 [PubMed - as supplied by publisher]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-383731.html>

14-5 氫氣生理鹽水治療腎臟缺血再灌注損傷 精選

已有 5795 次閱讀 2010-11-3 17:09 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 論文交流 |
關鍵字: 氫氣, 科研

Hydrogen-Rich Saline Protects Against Renal Ischemia Reperfusion Injury in Rats.pdf

2007 年日本學者發現氫氣抗氧化生物效應時，最早的兩篇論著是關於呼吸氫氣治療腦缺血和肝臟缺血的研究。2008 年他們又發表呼吸氫氣治療心臟缺血的研究。當時我們分析，該實驗室應該有關於氫氣治療腎臟缺血的研究。我們在與對方交流過程中，日本學者透漏說有關於腎臟損傷方面的研究。後來他們發表了氫氣治療化療藥物順鉑腎臟毒性的研究，我猜測可能就是他們所謂的腎臟損傷方面的研究。考慮到當時沒有關於腎臟缺血的研究，2008 年我們首先製備了含氫氣生理鹽水，我們首先計畫採用氫氣生理鹽水治療腎臟缺血的研究，並希望用這個研究衝擊比較高檔的雜誌。由於這個研究與我們過去的研究方向出入比較大，我們與臨床上合作開展的這個研究。研究的結果非常理想，而且我們也發現了許多有意思的新的證據。非常可惜的是，主要負責這個項目的老師在中途出國開展其他研究項目，這個研究就被中途擱淺，實際上主要是在論文寫作過程中耽誤了。2010 年，美國學者發表了氫氣治療腎臟器官移植後腎病的研究，而日本另一個大學發表了氫氣治療腎臟缺血的研究。否則的話，關於氫氣治療腎臟缺血的研究顯然是我們首先報導。另外，四川大學華西醫院麻醉科有關於呼吸氫氣治療腎臟缺血的研究，該研究在 2008 年就已經在國際麻醉學年會上報導，可以說是國際上首先發表的研究。但是後來這個研究一直沒有全文發表。一直到 2010 年日本學者發表了氫氣治療腎臟缺血的研究，可以說當時我們兩家都在這個方面處於這種不發表就是死亡的尷尬局面。

不過，這類的學術研究故事總是不斷發生，我們不能因為出現了這種情況而放棄我們的工作。實際上，一個新的發現，至少需要三家以上的實驗室分別證實才能算是被國際同行公認。我們只能退而求其次，後來另一個合作單位也開展了這個研究，本來我們是希望這個研究等我們第一篇論文發表後在從另外的角度深入研究後在發表。但這個研究小組的文章很快完成並投稿，最後的結果是這個後來的研究先發表。該研究剛剛被 Journal of Surgical Research 接受。manuscript

該研究內容主要是採用氫氣生理鹽水治療腎臟缺血，通過檢測腎臟功能和形態學改變，確認治療效果，並通過一些炎症因數和氧化損傷指標的檢測說明氫氣能通過抗氧化和抗炎症治療腎臟缺血在灌注損傷。研究的設計仍沒有突破過去的一貫套路。不過畢竟我們把所有的器官缺血損傷基本全部完成。

Hydrogen-rich saline protects against renal ischemia/reperfusion injury in rats

Abstract

Hydrogen-rich saline (saline saturated with molecular hydrogen) has been demonstrated to reduce reactive oxygen species and alleviate myocardial, intestinal ischemia/reperfusion (I/R) injuries and lung injury induced by intestinal I/R. This study was designed to investigate the effect of hydrogen-rich saline on the renal I/R injury in rats. Renal I/R injury was induced by 45-min occlusion of the bilateral renal pedicles and 24-h reperfusion. Adult male Sprague-Dawley rats (n = 24, 200–220 g) were divided randomly into three experimental groups: sham-operated plus physiological saline treatment (8ml/kg, i.p.), I/R plus physiological saline treatment (8ml/kg, i.p.) and renal I/R plus hydrogen-rich saline treatment (8ml/kg, i.p.) groups. As a result, hydrogen-rich saline treatment significantly attenuated the severity of renal I/R injury and inhibited I/R-induced apoptosis. Moreover, hydrogen-rich saline treatment significantly decreased the neutrophil infiltration, lipid oxidation and the pro-inflammatory cytokine interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and TNF- α levels and increased superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) activities in the renal tissues compared with rats in I/R plus saline treatment group. In conclusion, hydrogen-rich saline attenuates the renal I/R injury, possibly by reduction of inflammation and oxidative stress.

Key words: renal ischemia/reperfusion; hydrogen; antioxidant; oxidative stress; apoptosis

投稿全文

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-379914.html>

14-6 氫氣器官保護液可保護腎臟冷缺血再灌注損傷

已有 1116 次閱讀 2012-6-12 14:35 | 個人分類: 氫氣細胞學研究 | 系統分類: 論文交流 | 關鍵字: 腎臟 的 器官移植 style 影響

腎臟器官移植是終末期腎臟疾病的最理想治療方法。但是腎臟器官移植過程中無法避免缺血再灌注損傷，而且在移植腎臟後期和長期功能改變中均發揮重要影響。另外，來自心臟死亡供體的器官要面臨冷缺血時間危及移植後腎臟存活的潛在危險因素。冷缺血時間 12 小時以內是移植腎臟存活的關鍵，但是大多數心臟死亡供體的器官都超過這個冷缺血時間。器官缺血時能量物質供應和需求不平衡導致組織缺氧和微血管功能異常，再灌注進一步增強固有/適應性免疫反應和細胞死亡過程。因此，優化體外器官保護手段能減少缺血再灌注損傷、提高移植器官存活率和長期治療效果。

缺血再灌注引起腎臟器官損傷的主要因素之一是毒性氧自由基的產生，毒性

氧自由基過度產生可以導致 DNA 受損、蛋白氧化和硝基化、脂質過氧化、細胞凋亡等細胞損傷。最近 Ohsawa 等證明氫氣通過減少細胞毒性氧自由基對腦缺血再灌注損傷產生保護作用。Shingu 等證明靜脈注射氫氣飽和生理鹽水可減輕大鼠腎臟缺血再灌注損傷。早期的研究發現，添加氣體可以改進器官保護液功能。Nakao 等證明一氧化碳溶解在威斯康星大學溶液中可保護大鼠心臟冷缺血再灌注損傷。本研究假設威斯康星大學溶液中溶解氫氣可以保護腎臟冷缺血再灌注損傷。

研究結果

1、製備氫氣器官保護液

這個研究提供了一種新型的氫氣溶解方法(技術模擬圖(Fig. 1A) MiZ Co., Ltd., Kanagawa, Japan, 曾有人使用這個技術製備給人注射用的氫氣飽和生理鹽水)。他們用灌滿器官保護液的離心管浸泡在氫氣飽和溶液中，溫度保持在 5 度，氫氣從氫氣飽和溶液 (1.60 mg/L) 通過管壁擴散到灌滿器官保護液，48 小時後保護液中氫氣濃度可以達到 1.32 mg/L(Fig. 1B)。然後把腎臟放入離心管，隨後將該離心管繼續浸泡在 5 度氫氣飽和溶液中 24 小時，氫氣濃度仍可以達到 1.39 mg/L (和放腎臟前 1.32 mg/L 無統計學差異(Fig. 1C))。在溶解氫氣的同時，不影響器官保護液內的氧氣濃度 (9.6 ± 0.3 vs. 9.5 ± 0.4 mg/L, 注意：這一點特別重要，如果採用氫氣加壓的技術，氧氣的濃度必然顯著下降)。

2、移植腎臟存活和腎臟功能改變

三組動物：直接移植(無冷缺血)、UW(無氫氣保護液)冷缺血組和 HRUW(氫氣保護液)冷缺血組。不同冷缺血時間：24 小時、36 小時和 48 小時。存活 100 天結果發現，無冷缺血組動物腎臟全部存活 1，24 小時冷缺血組 UW 和 HRUW 無統計學區別 (78.6% vs. 100%,)。36 小時冷缺血組 HRUW 存活 66.7%，遠超過 UW 的 20.0%。48 小時冷缺血組 UW 和 HRUW 無統計學區別。(這個設計非常值得學習，我們一般在進行設計的時候，往往是希望所有的指標整齊劃一，但在實際情況下，由於損傷程度不同，損傷太少的，看不到死亡率的區別，死亡太大的，看不到治療效果的差別，死亡率有明顯區別，機制研究帶來災難。作者進行三種不同程度的區分，只發現 36 小時死亡率的統計學改變，不影響進行後續的深入研究，精彩的在後面)。

儘管 24 小時沒有死亡率的統計學差異(其實 78.6% vs. 100%,也不錯，只要增加動物樣本數量，相信同樣可以有統計學差異的)，作者對這一組動物進行了腎臟功能的檢測，他們是在腎臟移植後 90 天進行的檢測。結果發現。肌酐、肌酐清除率和 24 小時蛋白尿等指標 HRUW 都顯著優於 UW。說明氫氣飽和保護液對長期的移植後腎臟功能影響是顯著的(這個處理非常聰明)。

3、氫氣保護液可以減少移植腎小管損傷和間質纖維化

前面的研究提示氫氣保護液可以對 24 小時冷缺血後的移植腎長期功能產生明

顯的保護。隨後他們對移植腎 100 天后的組織形態學進行了檢測，主要觀察到腎小管萎縮、擴張、刷狀緣丟失、炎症細胞浸潤和管型形成等。和普通的保護液相比，氫氣保護液可以顯著減少腎小管上述損傷（損傷評分下降）。間質纖維化用馬森三色染色定量，結果發現氫氣保護液可以顯著改善間質纖維化。

4、氫氣保護液可以減少氧化損傷（特別注意動物分組和取材的時間點）

氫氣生物學效應研究總無法排除氧化損傷的效應觀察。隨後作者對冷缺血 36 小時移植後 3 小時的移植腎臟組織 MDA 和血清中 8 羥基鳥嘌呤，結果發現移植腎臟組織 MDA 在氫氣保護液組明顯低於普通保護液組 53.8 [14.3] vs. 37.7 [7.3] KM/g。但血清中 8 羥基鳥嘌呤無顯著性改變 0.34[0.08] vs 0.29 [0.03]mg/L, P=0.524。

5、氫氣保護液對腎小管細胞凋亡和間質巨噬細胞浸潤的影響

因為氫氣保護液可降低氧化損傷，隨後作者對腎小管細胞凋亡和間質巨噬細胞浸潤。這個實驗是冷缺血 36 小時，移植後 24 小時取材（注意：這樣的設計決定於觀察指標細胞凋亡巨噬細胞浸潤）。Tunel 和 ED-1 免疫組織化學分別作為細胞凋亡和巨噬細胞浸潤的觀察指標）。研究結果顯示，氫氣飽和保護液的效果超過普通的保護液。（這個研究可說明為什麼氫氣可以增加存活率是因為減少了早期 24 小時的細胞凋亡和炎症反應。當然，Tunel 也不是單顯示細胞凋亡，這裡無法排除細胞死亡的情況，甚至死亡更多更重要。）

6、基因表達和蛋白水準的研究

（為了使研究達到分子水準，總需要這樣的點綴。）這個內容取材同實驗 5，也是冷缺血 36 小時，移植手術後 24 小時取腎臟組織。定量 PCR 結果顯示，幹擾素 γ 、白細胞介素 6、腫瘤壞死因數 α 、血紅素加氧酶 1 的 mRNA 沒有改變（儘管顯著高於正常組織）。不過趨化因數(C-C 基元)配體 2、誘導型一氧化氮合酶的 mRNA 都顯著下降，趨於正常。誘導型一氧化氮合酶的 Western Blot 結果符合 mRNA 的改變。

討論

1、氫氣可用於潛水作業，因此相當安全。

儘管容易爆炸，但濃度只要不超過 4.7% 就不燃燒，自從 Ohsawa 發現氫氣可以中和自由基治療腦缺血後，氫氣治療各類疾病成為研究熱點。

2、氫氣可以呼吸，已經證明呼吸氫氣可治療許多疾病。但呼吸的方法不方便日常使用，難以連續使用。喝氫氣飽和水是個辦法，研究也證明效果不凡。但喝水不容易確定劑量，給研究帶來一定麻煩。於是就有人開展注射氫氣鹽水，效果確實不錯。氫氣溶解的方法有通過加壓處理、通氣泡溶解的方法。我們的研究提供了一個新的技術，可以不影響包裝內成分的前提下製備出氫氣飽和溶液。這個方法作氫氣水牛，他們稱為“非破壞性溶解氫氣技術”。因為不需要打開包裝，可對

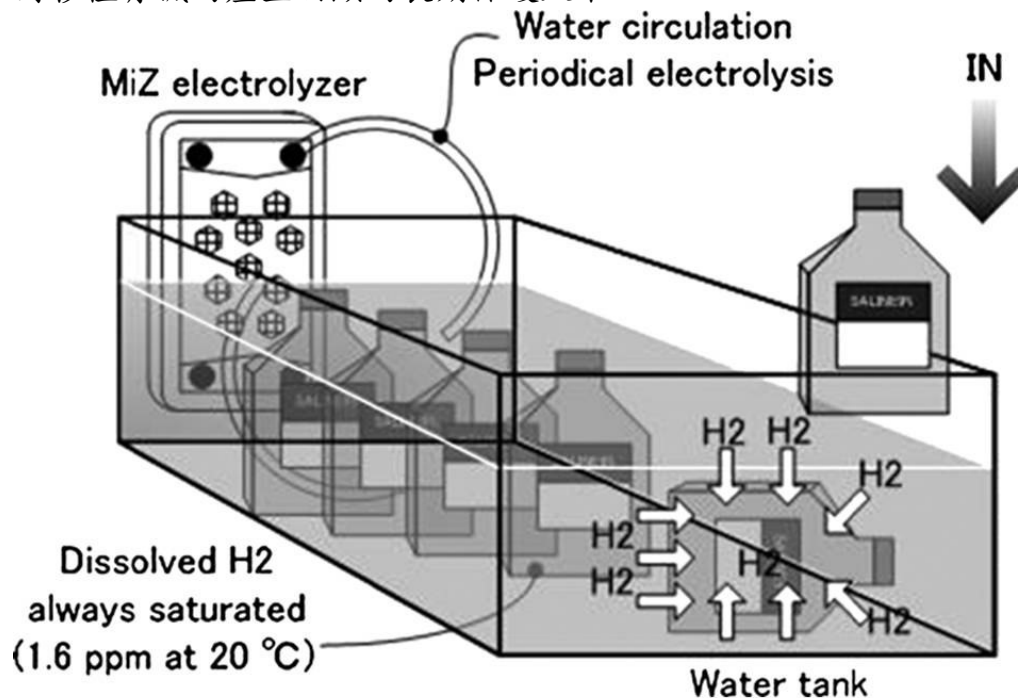
目前使用的臨床製劑進行加氫氣處理，不會使處理的溶液發生成分或微生物污染，就可以進入臨床使用（廣告？）。

3、本研究首先評價了氫氣保護液可更加有效地保護體外保護器官。其作用可能是具有抗氧化作用。其中特別注意的是可降低 iNos 這樣可能具有抗硝基化的作用。

基因蛋白表達的結果顯示該保護液體具有抗早期炎症的作用，雖然對一些因數的改變沒有明顯改善，但對巨噬細胞相關的炎症因數改變顯著，這正好符合巨噬細胞浸潤的結果。

研究中發現儘管器官移植後 HO-1 mRNA 增加，但氫氣沒有使之下降，說明這個模型中的效應和 HO-1 沒有關係。（不過只測定 mRNA，沒有蛋白和活性的分析，這個結論不夠嚴格。）

總之，這個研究發現，將氫氣溶解在器官保護液中，可以提高保護效果，主要是通過減少氧化損傷、降低炎症反應，減少早期細胞壞死和間質纖維化，從而對移植腎臟的產生明顯的長期保護效果。



Hydrogen-Rich University of Wisconsin Solution Attenuates Renal Cold Ischemia-Re.pdf

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-581394.html>

14-7 氫氣治療腎臟缺血再灌注損傷

已有 2818 次閱讀 2010-5-26 17:09 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:論文交流|
關鍵字:氫氣

這個工作我們早就做出了結果，可惜由於論文寫作相對比較慢，導致現在這種尷尬的局面，只能增加研究內容了。

實驗的內容比較簡單，缺血模型，一般病理染色，電子顯微鏡觀察，結合腎臟功能檢測和血液中氧化指標檢測，成文發表，雜誌分數 3 分。

Abstract

Purpose Renal ischemia–reperfusion (I/R), an important cause of acute kidney injury, is unavoidable during various types of operations, including renal transplantation, surgical revascularization of the renal artery, partial nephrectomy, and treatment of suprarenal aortic aneurysms.

Exacerbation of I/R injury is mediated by reactive oxygen species (ROS). A recent study has shown that hydrogen has antioxidant properties. In this study, we tested the hypothesis that a hydrogen-rich saline solution (HRSS) attenuates renal I/R injury in a rodent model.

Methods Rats were treated with an intravenous injection of HRSS or control saline solution followed by renal I/R. After 24 h of treatment, we performed a histological examination and transmission electron microscopy, and measured serum levels of 8-OHdG.

Results Histological analysis revealed a marked reduction of interstitial congestion, edema, inflammation, and hemorrhage in renal tissue harvested 24 h after HRSS treatment compared to saline administration. Renal I/R injury, which led to altered mitochondrial morphology, was also inhibited by HRSS. Furthermore, serum 8-OHdG levels were significantly lower in rats treated with HRSS and subjected to renal I/R.

全文下這裡

1

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-328944.html>

14-8 氫氣治療腎缺血再灌注損傷

已有 3114 次閱讀 2009-2-10 20:46 |個人分類:呼吸氫氣|系統分類:科研筆記|關鍵字:論文, 氫氣, 抗氧化

這是來自中國華西的一個論文，不過到目前沒有見到投稿，很奇怪。去年到成都開會想拜訪一下他們結果沒有找到。這個明顯是一個會議摘要。

網上地址：

<http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm;jsessionid=FE4BF6E7B423CD890CCB67F840D5938F?year=2008&index=9&absnum=354>

Protective Effects of Hydrogen Gas on Renal Ischemic/Reperfusion Injury in Rats Wei Huang, M.D., Kui Zeng, M.B. Anesthesiology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China Background Renal Ischemic/reperfusion injury was the main cause of renal dysfunction. Hydrogen gas can markedly reduce ischemic/reperfusion injury in liver and brain by inhibiting the products of oxygen free radical. This study was to determine whether inhalation of hydrogen gas could attenuate renal ischemic/reperfusion injury in rats. Methods Eighteen male Sprague-Dawley rats were randomized into sham group, control group and hydrogen gas group respectively. The right kidneys were removed in all subjects. There was no occlusion of left renal vessels in sham group. The left renal vessels were occluded for 40 min in control group. The left renal vessels were occluded for 40 min in hydrogen gas group. 2.5% hydrogen gas was inhaled 10 min before reperfusion and 120 min during reperfusion in hydrogen gas group. Plasma creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN) and left kidney histological examination were measured 24 h after operation in all subjects. Results Compared to the sham group, occlusion of the left renal artery for 40 min significantly increase blood urea nitrogen (10.30 ± 1.57 mmol/L vs. 17.0 ± 6.1 mmol/L and 38.53 ± 7.03 mmol/L) and plasma creatinine (26.32 ± 1.88 μ mol/L vs. 264.95 ± 16.55 μ mol/L and 54.55 ± 19.76 μ mol/L) in hydrogen gas group and control group. Compared to the control group, inhalation of hydrogen gas (2.5%) markedly reduced blood urea nitrogen (17.03 ± 6.13 mmol/L vs. 38.53 ± 7.03 mmol/L), and plasma creatinine (264.95 ± 16.55 μ mol/L vs. 54.55 ± 19.76 μ mol/L). There was no significant difference between sham group and hydrogen gas group in histological examination. The left kidney histological examination in sham group and hydrogen gas group both better than control group. Conclusion Inhalation of 2.5% hydrogen gas could attenuate renal ischemic/reperfusion injury in rats. [Key words] Kidney; Ischemic/reperfusion injury; Rats; Hydrogen gas. Anesthesiology 2008; 109 A312

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-214207.html>

14-9 氫氣對慶大黴素誘導的腎臟毒具有保護作用

已有 1184 次閱讀 2011-10-7 09:58 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:慶大黴素 white style class

這個小組前段時間剛發表了順鉑腎臟毒性的保護作用，採用血氧依賴的 MRI 技術研究，研究手段幾乎沒有什麼區別，只是換了一下動物模型，本來我開始以為是同一個研究，結果沒有注意，但仔細一看，原來是不同的研究。這個研究特別強調了一種避免氫氣從飼養瓶洩露的方法，就是在金屬管內放了兩個小球。大家不要被這個東西給糊弄了，因為氫氣在水中的溶解度只有 2%，濃度的降低並不是通過瓶口的釋放，而是在瓶子內釋放到氣墊中，如果希望減少氫氣濃度的降低，唯一的辦法是採用軟質包裝，避免氣泡形成。否則的話是沒有任何意義的。我想他們肯定沒有進行濃度的對比檢測，否則不會把這個內容寫到文章中，

http://www.jstage.jst.go.jp/article/mrms/10/3/169/_pdf

Magn Reson Med Sci. 2011;10(3):169-76.

Protective Effect of Hydrogen-rich Water against Gentamicin-induced Nephrotoxicity in Rats using Blood Oxygenation Level-dependent MR Imaging.

Matsushita T, Kusakabe Y, Kitamura A, Okada S, Murase K.

Source

Department of Medical Physics and Engineering, Division of Medical Technology and Science, Faculty of Health Science, Graduate School of Medicine, Osaka University.

Abstract

Purpose: We assessed intrarenal oxygenation in gentamicin-induced nephrotoxicity (GIN) and the protective effect of hydrogen-rich water (HW) against GIN using blood oxygenation level-dependent magnetic resonance (MR) imaging. Materials and Methods: We acquired $T(2)^*$ -weighted images ($T(2)^*WI$) of 21 rats on Days 0, 2, 4, and 7 using a 1.5-tesla MR imaging system. The rats were divided into 3 groups of seven each: control rats had free access to standard water and no gentamicin (GM) injection; rats designated the GM group had free access to standard water and were injected with GM (80 mg/kg/day) subcutaneously for 7 days; and the third group, designated the GM+HW group, had free access to HW and were injected with GM. $R(2)^* (=1/T(2)^*)$ was estimated from $T(2)^*WI$. Results: $R(2)^*$ values in the cortex were significantly decreased on Days 2, 4, and 7 compared with those on Day 0 in the GM group but not significantly changed in the control and GM+HW groups. $R(2)^*$ values in the medulla did not change significantly in any group. Conclusions: Our findings suggested reduced oxygen utility, mainly in the cortex, in gentamicin-induced nephrotoxicity and an ameliorative effect of hydrogen-rich water against GIN.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-494056.html>

14-10 氫氣對慢性腎臟病（CKD）的治療作用



精選

已有 4705 次閱讀 2011-1-5 09:07 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:論文交流|關鍵字:科研, 氫氣

相關背景介紹：全世界面臨著透析人群迅速增長的趨勢。透析人群由 1990 年 42 萬 6 仟人十年中增長至 2000 年 106 萬 5 仟人，預計 2010 年將達到 200 餘萬人。這一人數的增長，造成用於透析的醫療費用的迅速增長：由 80 年代 2000 億至 90 年代約 4500 億，預期新世紀的第一個十年中將達到萬餘億。這個迅速增長的經費對於發達的工業化國家也已成爲嚴重的負擔。需要腎臟替代治療的終末期腎病（ESRD）病人數目巨大，但潛在的患者——慢性腎臟病（CKD）數目更加驚人。因此，近些年來 CKD 的防治不僅成爲國際腎臟病學術界共同關注的重點；而且已成爲全球性的公共衛生事件。CKD 的防治對於我們經濟欠發達國家有著尤爲特殊的重要性。因爲，占全球人口 20% 的發達國家，卻占透析人群的 90%，表明廣大的發展中國家的 CKD 病人進入 ESRD 時得不到透析救治的機會。因此，在這些國家中對 CKD 病人的防治更有特殊重要的意義。關於 CKD 的詳細資料：
<http://www.cns120.com/nephrotic/common/386.html>

氫氣選擇性抗氧化發現以來，已經在各種各樣炎症和氧化損傷類疾病中證明瞭它的神奇效果，3 年來已經發表的論文達到將近 70 篇，在腎疾病方面，已有 2 篇關於腎臟缺血再灌注損傷的研究和 1 篇腎臟移植後腎病的研究。也有幾篇關於糖尿病腎臟損傷的臨床研究和關於在透析液中溶解氫氣的新型透析液的研究。但過去沒有關於慢性腎臟病治療的研究，剛剛收到一篇這方面研究的文章資訊，是來自日本的報導，證明給動物飲用含氫水對慢性腎臟病治療效果的研究。該文章 pdf2010 年 12 月 30 日發表在《腎臟病與透析腎移植雜誌》Nephrol. Dial. Transplant。

動物模型製備方法：7 周年齡雄性 Dahl 鹽敏感大鼠分成 2 組，一組 17 只給不含氫氣的水，另一組 18 只給含氫氣的水，所有動物的飲水中鹽濃度爲 0.5%，每天上午和下午換水（2 次），水容器爲 ad libitum 材料，通過一個金屬管給動物飲用（保持氫氣濃度），6 周後接紮一側腎動脈 45 分鐘後再灌注，造成一側腎臟損害，1 周後處死動物（這一週是否仍然給同樣的水？）進行組織學和血清學研究。

研究結果發現，對照組血清中炎症因數 MCP1、甲基乙二醛（methylglyoxal, MGO）、尿素氮都顯著升高（應該是與正常組比較），對側腎和心臟組織學發現腎小球細胞粘附（glomerular adhesion？）心臟纖維化 ED-1（CD68）和硝基酪氨酸陽性細胞顯著增加，治療組上述變化顯著減輕。結果提示，氫氣對慢性腎臟病有很好的治療作用。

Intake of water with high levels of dissolved hydrogen (H₂) suppresses ischemia-induced cardio-renal injury in Dahl salt-sensitive rats

Wan-Jun Zhu^{1,2}, Masaaki Nakayama^{3,4}, Takefumi Mori^{1,3}, Keisuke Nakayama¹, Junichiro Katoh¹, Yaeko Murata¹, Toshinobu Sato¹, Shigeru Kabayama^{2,3} and Sadayoshi Ito^{1,3}

Background. Hydrogen (H₂) reportedly produces an antioxidative effect by quenching cytotoxic oxygen radicals. We studied the biological effects of water with dissolved H₂ on ischemia-induced cardio-renal injury in a rat model of chronic kidney disease (CKD).

Methods. Dahl salt-sensitive rats (7 weeks old) were allowed ad libitum drinking of filtered water (FW: dissolved H₂, 0.00 ± 0.00 mg/L) or water with dissolved H₂ produced by electrolysis (EW: dissolved H₂, 0.35 ± 0.03 mg/L) for up to 6 weeks on a 0.5% salt diet. The rats then underwent ischemic reperfusion (I/R) of one kidney and were killed a week later for investigation of the contralateral kidney and the heart.

Results. In the rats given FW, unilateral kidney I/R induced significant increases in plasma monocyte chemoattractant protein-1, methylglyoxal and blood urea nitrogen. Histologically, significant increases were found in glomerular adhesion, cardiac fibrosis, number of ED-1 (CD68)-positive cells and nitrotyrosine staining in the contralateral kidney and the heart. In rats given EW, those findings were significantly ameliorated and there were significant histological differences between rats given FW and those given EW.

Conclusion. Consumption of EW by ad libitum drinking has the potential to ameliorate ischemia-induced cardio-renal injury in CKD model rats. This indicates a novel strategy of applying H₂ produced by water electrolysis technology for the prevention of CKD cardio-renal syndrome.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-401118.html>

14-11 氫氣治療輸尿管阻斷後腎損傷

已有 1020 次閱讀 2013-7-31 14:11 | 個人分類: 氫氣生理鹽水 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 輸尿管

輸尿管阻斷可以引起腎臟積水和組織受壓迫而萎縮，嚴重的甚至可以導致腎臟功能障礙或尿毒癥。有先天性也有後天性，先天性多見於畸形，後天則多見於結石，也有因炎症導致輸尿管狹窄。

治療這類疾病最理想的方法是減壓，但腎臟組織損傷往往無法完全避免，而且目前也缺乏有效的藥物治療手段。

哈爾濱醫科大學姜大鵬教授課題組最近開展氫氣對泌尿系統疾病的研究，已經先後發表3篇相關研究論文，過去發表的論文是睪丸扭轉和睪丸輻射損傷，最近剛發表一篇採用氫氣治療輸尿管阻斷引起的腎臟損傷的研究論文，論文發表在國際免疫藥理學雜誌上。研究採用大鼠單側輸尿管結紮模型，通過檢測腎臟組織細胞凋亡、間質纖維化、炎症細胞浸潤和氧化相關指標。研究結果發現注射氫氣生理鹽水可以對上述指標有改善作用。研究提示，氫氣對輸尿管阻塞引起的腎臟損傷具有治療作用。

134352eHO.pdf

IntImmunopharmacol. 2013 Jul 16. pii: S1567-5769(13)00288-9.
doi:10.1016/j.intimp.2013.06.033. [Epub ahead of print]

Hydrogen-rich saline ameliorates renal injury induced by unilateral ureteral obstruction in rats.

Xu B, Zhang YB, Li ZZ, Yang MW, Wang S, Jiang DP.

Department of Pediatric Surgery, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, 150086, Harbin, China.

Hydrogen has been demonstrated to have effective protection against tissue injuries caused by oxidative stress, inflammation, and apoptosis. This study investigated the efficacy of hydrogen-rich saline (HS) on the prevention of renal injury induced by unilateral ureteric obstruction (UUO) in rats. Male Sprague-Dawley rats were divided randomly into 4 groups: sham group, UUO group, UUO+saline group, and UUO+HS group. UUO was induced by ligation of the left ureter. 5ml/kg HRSS or saline was administered beginning 1 day after UUO and for 10 days thereafter. Rats were killed at 10 days after UUO. Left kidneys were excised immediately for the tissue histologic examinations and biochemical assays. Renal injury scores in the UUO group and the UUO+saline group were significantly higher compared with those in the sham group. However, administration of HS significantly reduced the injury score. Apoptosis index was significantly increased in UUO group and the UUO+saline group. HS treatment also reduced the apoptosis index. Interstitial fibrosis and macrophage infiltration were obvious in UUO kidneys. However, HS treatment significantly reduced the fibrosis and infiltration of macrophage in UUO kidneys. Significant increase in the MDA level and decrease in the SOD activity were observed in UUO group and the UUO+saline group. MDA level of UUO+HS group was significantly reduced. In addition, SOD activity of was significantly improved after treatment of HS. The data provide a biochemical and histologic basis for HS acting as a novel therapeutic strategy for preventing the renal injury induced by UUO.

該小組曾經發表氫氣研究相關論文

1. Jiang Z, Xu B, Yang M, Li Z, Zhang Y, Jiang D. Protection by hydrogen against gamma-ray-induced testicular damage in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013 Mar;112(3):186-91. doi: 10.1111/bcpt.12016. Epub 2012 Nov 1.
2. Jiang D, Wu D, Zhang Y, Xu B, Sun X, Li Z. Protective effects of hydrogen rich saline solution on experimental testicular ischemia-reperfusion injury in rats. *J Urol*. 2012 Jun;187(6):2249-53. doi: 10.1016/j.juro.2012.01.029. Epub 2012 Apr 13
3. Xu B, Zhang YB, Li ZZ, Yang MW, Wang S, Jiang DP. Hydrogen-rich saline ameliorates renal injury induced by unilateral ureteral obstruction in rats. *Int Immunopharmacol*. 2013 Jul 16. doi: pii: S1567-5769(13)00288-9. 10.1016/j.intimp.2013.06.033. [Epub ahead of print]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-712892.html>

14-12 氫氣保護腎臟的最新證據

已有 1173 次閱讀 2013-10-22 13:16 | 個人分類: 飲用氫氣水 | 系統分類: 論文交流

Nitrilotriacetate 次氮基三乙酸是溶於氨水和堿溶液，微溶於熱水，不溶於水和多數有機溶劑。次氮基三乙酸為金屬絡合劑，可絡合和分離金屬離子，廣泛用於紡織印染和制皂工業，電鍍行業。次氮基三乙酸鐵具有明顯的腎臟毒性，影響腎臟功能並可以誘導腎臟細胞發生癌變。次氮基三乙酸鐵釋放的遊離鐵離子可以和活性氧（過氧化氫）發生芬頓反應，產生毒性極強的羥基自由基，後者可以導致各類細胞內蛋白、脂肪和核酸等生物大分子可導致結構改變或破壞的氧化損傷。氧化損傷儘管和腫瘤發生關係密切，但使用普通抗氧化維生素並不能有效治療腫瘤。

早在 1975 年，美國學者就證明超高壓氫氣呼吸可以對抗皮膚鱗狀細胞惡性腫瘤的生長，該發現發表國際著名雜誌《科學》上，但由於這一作用需要氫氣潛水加壓艙這樣的特殊設備，一般的實驗室根本無法開展。而且這一手段從實用角度也存在很大的技術和安全性問題。因此一直沒有得到國際學術界的關注。2007 年，日本學者率先發現極小劑量氫氣的生物學效應，由於在技術上具有更強的經濟性、實用性和安全性，因此迅速引起國際學術界的廣泛關注和認可。到現在國際上已經發表相關學術論文接近 500 篇。中國學者更是具有十分的熱情，2010 年後僅僅國家自然科學基金就有 28 項，開展氫氣生物學研究畢業的碩士博士研究生超過 40 人。（個人樂觀估計）直接開展氫氣生物醫學相關研究的學術機構超過 100 家，參與人員超過 500 人。

氫氣作為一種新型的生物抗氧化物質，具有強大擴散性和選擇性等優點，對各類氧化損傷和炎症性疾病具有理想的治療效果。那麼氫氣是否也可以對次氮基三乙酸鐵誘導的腎臟毒性和致癌性有治療和預防效果。最近來自中國杭州浙江腫瘤醫院泌尿科學者針對這一問題開展了深入研究。他們的研究發現，氫氣水可以預防次氮基三乙酸鐵誘導的腎毒性，保護腎臟功能，減少炎症反應和巨噬細胞浸潤；對次氮基三乙酸鐵誘導的腎組織 VEGF 表達、STAT3 磷酸化和 PCNA 表達均有明顯抑制作用，並可以抑制腎臟腫瘤的生長。研究結果證明，氫氣對次氮基三乙酸鐵誘導的腎臟毒性和致癌性有治療和預防效果，結果提示，氫氣或氫氣相關健康產品或許可以作為腎臟保護的一種有價值的手段。該研究論文最近線上發表在 Food and Chemical Toxicology。

 [Consumption of hydrogen-rich water protects against ferric nitrilotriacetate-ind.pdf](#)

糖尿病和腎臟疾病已經逐漸成為我國衛生健康領域的最嚴峻的問題，最可怕的是這些疾病迅速增長的發病率和持續惡化帶來的沉重經濟負擔，將嚴重威脅著中國人的健康和中國衛生體系的安全。甚至說是衛生領域的災難都不為過。在充分發揮醫療手段的同時，尋找更加安全經濟的預防手段才可能是走出困境的唯一出路。考慮到氫氣對腎臟疾病和糖尿病早期幹預的有效性和極大安全性，氫氣生物學的研究在我們即將面臨的這場戰爭中或許可以發揮出意想不到的作用。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-735036.html>

14-13 新型含氫氣透析液

已有 2194 次閱讀 2010-5-20 17:59 | 個人分類:氫氣醫學臨床|系統分類:觀點評述|
關鍵字:氫氣，透析

加氫氣的新型血液透析的臨床研究

長期血液透析引起的慢性炎症是預後不良的重要原因。但是，治療長期血液透析引起的慢性炎症的手段非常有限。許多動物實驗結果發現，氫氣具有器官氧化和炎症損傷的良好保護作用。我們用含氫氣電解液開發出新型血液透析系統，並進行了臨床效應觀察。用電解方法製備氫氣並將氫氣溶解到反滲水中並和透析液混合，氫氣濃度可達到 48 ppb。受試物件為病情穩定使用常規透析液治療的 21 名患者，換用新含氫氣透析液 6 月，每週三次治療。結果發現，在治療過程中，沒有任何明顯的不良反應，比較突出的效果是，透析後血壓正常比例明顯增加，治療前只有 21%收縮壓低於 140 mmHg，而新透析後達到 62%，有顯著統計學區別。雖然透析相關指標沒有明顯變化（透析效果無區別？），但血液中代表炎症反

應的 MCP1 和 MPO 顯著下降。該研究表明，加氫氣新型透析液對血壓控制效果良好，並能有效控制炎症反應。該新型透析液給尿毒癥患者帶了福音。要知道，這種新型透析液成本並不增加多少。

Nephrol Dial Transplant. 2010 Apr 12. [Epub ahead of print]

A novel bioactive haemodialysis system using dissolved dihydrogen (H₂) produced by water electrolysis: a clinical trial.

Nakayama M, Nakano H, Hamada H, Itami N, Nakazawa R, Ito S.

1 Tohoku University Hospital, Department of Blood Purification (Sendai).

Abstract

Background. Chronic inflammation in haemodialysis (HD) patients indicates a poor prognosis. However, therapeutic approaches are limited. Hydrogen gas (H₂) ameliorates oxidative and inflammatory injuries to organs in animal models. We developed an HD system using a dialysis solution with high levels of dissolved H₂ and examined the clinical effects. **Methods.** Dialysis solution with H₂ (average of 48 ppb) was produced by mixing dialysate concentrates and reverse osmosis water containing dissolved H₂ generated by a water electrolysis technique. Subjects comprised 21 stable patients on standard HD who were switched to the test HD for 6 months at three sessions a week. **Results.** During the study period, no adverse clinical signs or symptoms were observed. A significant decrease in systolic blood pressure (SBP) before and after dialysis was observed during the study, and a significant number of patients achieved SBP <140 mmHg after HD (baseline, 21%; 6 months, 62%; $P < 0.05$). Changes in dialysis parameters were minimal, while significant decreases in levels of plasma monocyte chemoattractant protein 1 ($P < 0.01$) and myeloperoxidase ($P < 0.05$) were identified. **Conclusions.** Adding H₂ to haemodialysis solutions ameliorated inflammatory reactions and improved BP control. This system could offer a novel therapeutic option for control of uraemia.

PMID: 20388631 [PubMed - as supplied by publisher]

全文

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-326752.html>

14-14 氫氣可抑制腹膜透析引起的腹腔氧化應激

已有 789 次閱讀 2013-7-3 21:29 | 個人分類: 氫氣醫學臨床 | 系統分類: 論文交流 | 關鍵字: 腹膜透析

透析療法是利用半滲透膜來去除血液中的代謝廢物和多餘水分並維持酸鹼平衡的一種治療方法。透析療法並不能治癒尿毒癥或腎功能衰竭，它的作用是儘量以人工腎來取代已失去功能的腎臟，從而維繫生命。透析療法可分為血液透析[1]和腹膜透析兩種，它們各有利弊。

血液透析（hemodialysis，HD）是急慢性腎功能衰竭患者腎臟替代治療方式之一。它通過將體內血液引流至體外，經一個由無數根空心纖維組成的透析器中，血液與含機體濃度相似的電解質溶液（透析液）在一根根空心纖維內外，通過彌散/對流進行物質交換，清除體內的代謝廢物、維持電解質和酸鹼平衡；同時清除體內過多的水分。血液透析併發症包括急性併發症與遠期併發症。急性併發症是指在透析過程中發生的如凝血、低血壓等併發症，發生快，病情重，需急診處理；遠期併發症是在透析相當長一段時間後發生的併發症，起病緩慢，但病情重，危害更大，需加強防治。

腹膜透析是利用腹膜作半透膜，通過腹透管向腹腔注入腹透液，通過彌散原理清除毒素，糾正電解質及酸鹼平衡紊亂，通過滲透原理（向腹透液內加葡萄糖以提高腹透液的滲透壓）以達到超濾脫水，替代腎臟的排泄功能。

腹膜和血液透析是終末性腎病無法取代的治療方法，是尿毒癥患者維持生命最重要的生存依賴技術，但是無論是血液透析，還是腹膜透析，都會有一定的副作用，但目前對副作用缺乏有效的對抗手段。曾經有學者研究氫氣對血液透析引起的血壓和血液氧化應激具有很好的作用，最近有學者研究發現氫氣對腹膜透析引起的腹腔氧化應激也有理想的預防效果。研究選擇了6名透析患者，通過對透析前後的各種指標，特別是血液白蛋白氧化還原作為氧化應激指標，通過呼吸氣氫氣濃度監測觀察氫氣代謝情況，研究結果證明氫氣透析液（只一次）切實可以減少透析引起的氧化損傷。

文章發表在《醫學氣體研究》，本研究給尿毒癥透析患者帶來了福音，採用非常簡單的設備，操作簡單，只需要把透析袋放在氫氣飽和溶液內，依靠氫氣自身優越的擴散能力，氫氣通過跨越包裝袋進入透析液，在通過透析過程進入腹腔，由於這種方法可以給患者提供比較多的氫氣，而且作用在局部，也是一種非常理想的給氫氣手段。

相關文獻：<http://www.medicalgasresearch.com/content/3/1/14/abstract>

<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-326752.html>

Nakayama, M., Nakano, H., Hamada, H., Itami, N., Nakazawa, R., & Ito, S. (2010). A novel bioactive haemodialysis system using dissolved dihydrogen (H₂) produced by water electrolysis: a clinical trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(9), 3026-3033.

第 15 章 氫氣對於生殖系統、功能的治療

15-1 呼吸氫氣可以治療睪丸缺血再灌注損傷

已有 822 次閱讀 2012-4-11 22:42 | 個人分類:呼吸氫氣 | 系統分類:科研筆記 | 關鍵字:3 治療 office color style

2 月前我國學者剛剛有關於睪丸缺血再灌注損傷的文章被接受，最近，來自韓國建國大學獸醫學院的另一篇同類文章發表在 Journal of Pediatric Surgery。文章題目為 Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of testicular ischemia/reperfusion injury in rats。和我國學者採用注射氫氣鹽水不同的是採用呼吸氫氣。模型採用單側睪丸缺血 5 小時，分別觀察呼吸 2% 氫氣 30、60、120 分鐘後，形態學和生物化學指標，證明呼吸氫氣可以劑量依賴性減少細胞凋亡數量和氧化損傷程度。結果表明，呼吸氫氣可以通過抗凋亡和抗氧化作用治療睪丸缺血再灌注損傷。

· <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.09.035>, How to Cite or Link Using DOI

Abstract

Purpose

This study evaluated whether 2% hydrogen (H₂) gas therapy protects against testicular ischemia/reperfusion injury which results in increased formation of reactive oxygen species and/or reactive nitrogen species, leading to testicular apoptosis and impaired spermatogenesis.

Methods

Pubertal six-week-old Sprague-Dawley rats were assigned to 5 groups (10 animals/group) as follows: group A was a sham operated group; groups B, C, D, and E underwent 5 hours of left testicular ischemia followed by 0, 30, 60, and 120 minutes of 2% H₂ gas therapy, respectively. Histological analysis was performed to verify structure and morphology of the testes and to investigate Johnsen scores, mean seminiferous tubule diameter, and the number of germ cell layers to classify spermatogenesis. Germ cell apoptosis was evaluated by terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling assay and Bax/Bcl-2 ratio real-time polymerase chain reaction. We also investigated malondialdehyde levels as an indicator of lipid peroxidation.

Results

Compared to the sham group (A), germ cell apoptosis and lipid peroxidation in the ischemia group (B) were significantly increased with abnormal morphology and impaired spermatogenesis. In contrast, amelioration of testicular damages was evident

in the H₂ therapy groups (C, D, and E).

Conclusions

Our results showed that inhalation of 2% H₂ gas may be a promising therapy with anti-apoptotic and anti-oxidant properties in cases of testicular ischemia/reperfusion injury.

Figures and tables from this article:

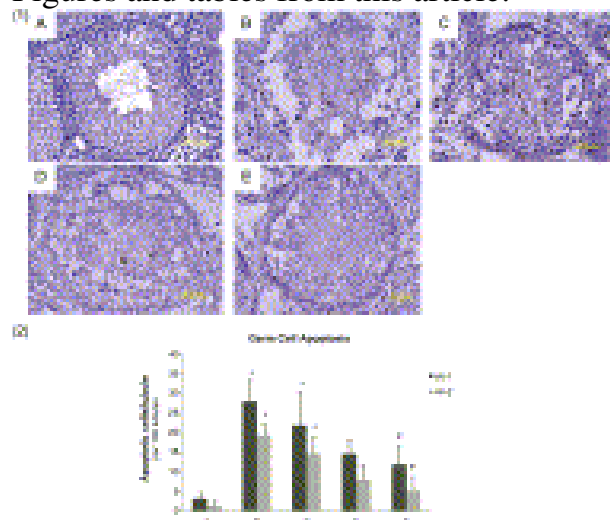


Fig. 1.. (1) Detection of TUNEL-positive apoptotic cells in left testis from five different groups (original magnification $\times 400$). (A) Sham group has few apoptotic cells. (B and C) The number of apoptotic cells increases significantly in groups B and C. (D and E) The number of apoptotic cells decreases significantly in groups D and E showing morphology similar to that of normal testis. (2) The number of apoptotic cell per tubule in each group, AI-1 and AI-2 are significantly increased in groups B and C, compared to the sham group, and they are significantly decreased in group E, compared to group B. $\square P < .05$ vs group A; $\#P < .05$ vs group B. AI-1(apoptotic index 1), the number of apoptotic cells per 100 tubules; AI-2(apoptotic index 2), the number of positive tubules per 100 tubules. Groups: A, control; B, IR; C, IR + 30 minutes 2% H₂; D, IR + 60 minutes 2% H₂; E, IR + 120 minutes 2% H₂.

View Within Article

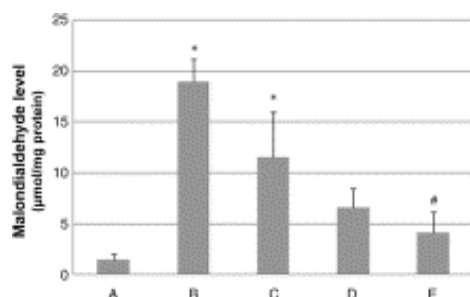


Fig. 2.. Effect of hydrogen (H₂) gas on malondialdehyde (MDA) levels in rat testicular tissue in each group. Data are mean $\pm$ SD. MDA values are expressed as micromoles of

MDA per mg of protein ($\mu\text{mol}/\text{mg protein}$) $\square P < .05$ vs group A; $\#P < .05$ vs group B; Groups: A, control; B, IR; C, IR + 30 minutes 2% H₂; D, IR + 60 minutes 2% H₂; E, IR + 120 minutes 2% H₂.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-558273.html>

15-2 氫氣對伽瑪射線誘導的睪丸損傷具有保護作用

已有 837 次閱讀 2012-9-29 10:01 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:氫氣 射線

人體持續暴露在輻射環境中，而且在一些特殊的作業環境和醫療手段中可能暴露于更高輻射劑量。輻射損傷不僅可以因為高劑量的急性損傷，也可以發生由於低劑量條件的慢性輻射損傷。人體對輻射的敏感性主要和組織細胞的更新速度有關係，因此造血、上皮和生殖細胞最容易受到輻射的影響。輻射損傷的機制比較複雜，但輻射引起的自由基增加導致的氧化損傷一直是確定的重要病理生理過程。

氫氣抗氧化研究的發現引起抗輻射損傷研究領域的關注，有許多採用氫氣抗輻射損傷的研究論文已經發表，美國航天局也對這一研究十分關注，並開展了一系列研究。最近來自中國哈爾濱醫科大學第二附屬醫院的一項研究表明，氫氣對輻射誘導的睪丸損傷具有保護作用。論文發表在 Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012 Sep 23. doi: 10.1111/bcpt.12016. [Epub ahead of print]。

該研究中使用了一種抗輻射的“標準”藥物 WR-2721 作為有效治療對照，檢測的指標包括，睪丸大小、品質、精子數量、運動能力和凋亡指數等，氫氣和 WR-2721 對上述指標均產生明顯的改善作用，同時可減少 MDA 水準和增加 SOD 活性。研究結果說明氫氣對輻射引起的睪丸損傷具有保護作用。從摘要中沒有看到和陽性對照之間的比較。

Protection by Hydrogen against Gamma Ray-Induced Testicular Damage in Rats.

Jiang Z, Xu B, Yang M, Li Z, Zhang Y, Jiang D.

Department of Pediatric Surgery, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical

University, Harbin, China.

Abstract

The aim of this study was to investigate the possible protective role of hydrogen-rich saline solution (HRSS) and WR-2721 on the testicular damage induced by irradiation. Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups. Group I served as control group. Rats in group II were exposed to the irradiation. The animals in group III and IV were injected intraperitoneally with HRSS (5ml/Kg) and WR-2721 (200mg/kg), respectively, 15 min. before the start of gamma irradiation. Testis weight, testis dimensions, sperm count, sperm motility, apoptosis index and biochemical assays were assessed after a 4-day initiation of irradiation. Testis weight, testis dimensions, sperm count, sperm motility in group II were significantly lower compared with those in the control group, whereas they were higher in the HRSS and WR-2721 group. Apoptosis index was significantly increased in group II. Treatment of rats with HRSS and WR-2721 significantly reduced the apoptosis index. On the other hand, irradiation markedly decreased activities of SOD. Activities of SOD were significantly improved when treated with HRSS and WR-2721. Significant increase in the MDA level was observed in group II. MDA levels of group III and IV were significantly lowered when compared with group II. HRSS also played a significant role in the recovery of serum testosterone levels. The results from this experimental study suggest that hydrogen has a possible protective effect against radiation-induced testicular damage.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-617765.html>

15-3 氫氣可以治療睪丸扭轉

已有 1595 次閱讀 2012-1-10 11:41 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵字:治療 睪丸 哈爾濱 Journal office

來自哈爾濱醫科大學附屬醫院的一項研究表明，氫氣對睪丸扭轉損傷具有保護效應。文章已經被國際著名雜誌 The Journal of Urology 接受。

過去沒有想到，氫氣治療疾病的範圍中會包括這個疾病。不過事後想想，這也沒有什麼奇怪的，睪丸扭轉本質是器官缺血再灌注損傷。另外一個想不到的是，這麼一個思路並不複雜，研究內容也比較簡單的工作，但能發表在世界 50 強的雜誌上。如果從正面考慮，這個研究第一次提出證據氫氣可以治療睪丸缺血損傷，雖然在醫學教材中沒有這個疾病的詳細介紹，而睪丸缺血並不是一個罕見的疾病，仍是一個需要重視的疾病。這個疾病的起因往往是先天性睪丸系帶過長，那麼說應該屬於一種先天性異常導致的併發疾病。對少數存在這類問題的患者，手術糾正是最重要的手段。一旦發生扭轉，及時復位是最重要的方法。如果救治不

及時，藥物治療就成為一種被動的方法。氫氣治療當屬於最後的迫不得已的一種手段的研究。

不過，這個疾病作為一種模型，有其特點和優勢。這個疾病模型的製備相對簡單，只要把睪丸扭 360-720 度，等一段時間就成。模型的穩定性應該是比較好的，這要比結紮冠狀動脈的心臟缺血模型、用線插的大腦中動脈阻斷的腦缺血模型要容易的多，而且穩定地多。這對證明一種藥物效應來講是非常重要的特點。

該研究製備模型後，給含氫氣的生理鹽水治療，通過觀察形態學和氧化指標，證明氫氣能治療睪丸扭轉引起的細胞凋亡。顯然，該研究的指標過於簡單。如果從凋亡角度，單從形態學證據不夠充分，至少應該做一些凋亡相關蛋白的檢測，如果從氧化角度，單進行 MDA 檢測也顯得過於簡單，最好能有多種指標共同顯示同樣效果。從效應角度，是否可以做一些功能學的研究，例如精子發育品質和數量等。不過，即使補充這些試驗，仍屬於描述性研究。證明治療有效，確實有效而已。如果從機制上分析，應該有更多分子途徑的研究。例如採用蛋白檢測分析一些蛋白，如 HO-1、cc16、Ask1、Nrf2 等。採用 PCR 檢測一些分子的基因表達。最好能用一些阻斷劑，看是否能阻斷一些分子逆轉氫氣的效應，如果可以，則證明這些通路在氫氣治療效應上確實通過這些途徑。另外，睪丸扭轉也應該存在炎症反應，也是一個研究內容。

Protective Effects of Hydrogen-rich Saline Solution on Experimental Testicular Ischemia-reperfusion Injury in Rats

Purpose: The aim of this study was to examine the effectiveness of hydrogen-rich saline solution (HRSS) on the prevention of testicular damage induced by ischemia/reperfusion (I/R) in rats.

Materials and Methods: Male Sprague–Dawley rats were divided randomly into 4 groups: sham group, torsion-detorsion (TD) group, TD + saline group, and TD + HRSS group. Testicular torsion was performed by rotating the left testis 720° clockwise for 4 hours, and reperfusion was allowed for 4 hours. 5ml/Kg HRSS was intraperitoneally injected into rats in TD + HRSS group 15 min before the start of detorsion. Animals were killed after a 4-hour initiation of detorsion. Left orchiotomies were performed for histopathological examinations and biochemical assays.

Results: Johnsen scores in the TD group and the TD + saline group were significantly lower compared with those in the Sham group, whereas they were higher in the TD + HRSS group compared with the TD group. Apoptosis index was significantly increased in TD group and the TD + saline group. Treatment of rats with HRSS significantly reduced the apoptosis index. Significant increase in the MDA level and decrease in the SOD activity were observed in TD group and the TD + saline group. MDA level of TD + HRSS group was significantly lowered and SOD activity of was significantly improved when compared with TD and the TD + saline group. **Conclusions:** The results

provide a biochemical and histopathologic basis for HRSS acting as a therapeutic agent for the testicular damage induced by I/R injury.

以下選自網路資料：

睪丸通過被稱為睪丸系膜的組織與陰囊相連，由睪丸系膜將睪丸固定於陰囊。有的胎兒在發育時就會產生一側或兩側睪丸系膜過長，出生後，睪丸與精索的活動度就很大，萬一遇上突然用力或猛烈震盪等情況，睪丸與精索就會發生 360 度以上的扭轉，也叫精索扭轉。

扭轉造成睪丸損傷的機制容易理解。迴圈障礙、靜脈閉塞導致睪丸充血、腫脹，如果拖延下去，靜脈血栓形成，最後動脈栓塞而組織壞死。睪丸受損害的程度與兩個因素有關，即扭轉的程度和持續的時間。

1961 年，Sonde 和 Lapides 動物試驗證明，精索完全旋轉 4 周，2h 即可產生睪丸組織的不可逆改變，而旋轉 1 周(360°)，12h 或更長時間未對睪丸產生不良影響。臨床病例證據證實：在扭轉持續 4h 後可以看到後期的睪丸萎縮。如果扭轉後 12h 沒有救治，多數睪丸將發生萎縮。但這種情況也有很大的不確定性。

有些病人是間隙性的和自愈性的扭轉，未造成睪丸損傷，而另一些病人可能迅速出現完全的血管梗死，並且很快出現睪丸的損傷和壞死。總之，在症狀初起後 4h 應儘快手術探查。睪丸缺血 12h 後，壞死幾乎不能倖免。

睪丸扭轉並不罕見，從新生兒到老年人均可發生，但以兒童和 20~25 歲的人發病率高。此扭斷可能因睪丸壞死被切除。拖延時間越長，睪丸喪失功能的可能性就越大，到時即使睪丸不被切除，也常因缺血過久導致睪丸產生的精子功能受到破壞而出現睪丸萎縮，扭轉的本質原因一般是生殖器官先天畸形。如果在運動、外傷、睡眠時刺激提睪肌，使之收縮增強，導致提睪肌纖維呈現螺旋狀，加上睪丸的重量，特別是只有一個睪丸外露的隱睪者更易發此病。睪丸扭轉易發生在夜晚或凌晨。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-527629.html>

15-4 氫氣可治療糖尿病男性性功能障礙

已有 1084 次閱讀 2012-12-6 12:44 | 個人分類:[飲用氫氣水](#) | 系統分類:[論文交流](#) | 關鍵字:性功能障礙 勃起功能 糖尿病

勃起功能障礙 (ED) 是男性性功能障礙的一種，指陰莖不能勃起或保持勃起

狀態來完成性交活動，但可能會射精的症狀。ED 產生原因有很多，而且大部分都可以進行治療。在男性糖尿病患者中，ED 的發生顯著高於健康男性。曾經有流行病學研究認為男性糖尿病患者超過 50% 存在不同程度的 ED 表現。磷酸二酯酶 V 型（PDE3）抑制劑（Viagra）通過 NO-cGMP 途徑鬆弛海綿體平滑肌促使陰莖勃起功能障礙，其改善勃起功能障礙功能達 78%，安慰劑為 20%，但會有頭暈、頭痛、潮紅、鼻塞、胃腸症狀、視力障礙等副作用；不能與 NO 製劑如硝酸甘油類合用。患有心臟病者應慎用。儘管使用磷酸二酯酶對許多 ED 有很好的治療效果。但對糖尿病合併 ED 的患者，Viagra 的有效率明顯下降。因此，尋找針對糖尿病合患者 ED 的治療方法仍是學術界關注的重點問題。

最近來自中國蘇州大學第三附屬醫院泌尿科 Fan Min 等線上發表在泌尿學美國泌尿學會旗艦雜誌《Journal of Urology》文章證明，給糖尿病動物飲用氫氣生理鹽水（5ml/kg/d），可以有效治療 ED。這是在國際上首次關於氫氣可對 ED 具有治療效果的研究報導。

為什麼糖尿病患者 ED 發生率高，為什麼 Viagra 對糖尿病患者 ED 治療效果差的原因有許多研究，但真正的機制目前仍不十分清楚。許多研究發現，組織內活性氧大量增加可能是重要原因之一。活性氧大量增加是糖尿病患者各類組織的共同表現，也是導致糖尿病患者各類併發症的重要原因，使用抗氧化治療可以對部分糖尿病併發症有一定治療效果。超氧陰離子是氧氣分子不完全還原的最主要產物，當超氧陰離子遇到一氧化氮時，可以迅速變成毒性更強亞硝酸陰離子，同時導致一氧化氮的濃度下降，血管平滑肌擴張受到限制。另外，活性氧也可以導致陰莖組織發生細胞損傷甚至死亡。因此，抗氧化治療可能對糖尿病 ED 有一定作用。

氫氣被證明具有理想的抗氧化作用，在許多氧化損傷和炎症相關疾病中具有理想的治療效果。如氫氣可以治療腦、心臟、肝臟缺血再灌注損傷。Kajiyama 等發現，給二型糖尿病患者飲用氫水可以有效降低氧化損傷，提高葡萄糖代謝。從這個角度考慮，氫有可能對糖尿病引起的 ED 具有治療作用。

Fan Min 等採用 SD 大鼠，通過腹腔注射 STZ 建立糖尿病模型。糖尿病動物分成兩組，治療組（8 只）每天通過灌胃 5ml/kg 氫飽和生理鹽水，對照組給正常生理鹽水。連續治療 8 周後，勃起功能通過檢測電刺激陰莖海綿體神經後海綿竇內壓確定。分別檢測組織一氧化氮合酶活性、丙二醛含量、8 羥基鳥嘌呤、亞硝酸鹽和硝酸鹽水準。一氧化氮合酶蛋白水準採用免疫組織化學檢測，一氧化氮合酶、Bcl-2 和 Bax 蛋白水準採用 western blot 檢測，一氧化氮合酶、Bcl-2 和 Bax 基因表達採用 RT-PCR 檢測。結果發現，氧化應激和 ED 病理生理學機制相關。和正常對照組相比，糖尿病動物海綿竇內壓顯著降低，經過氫治療後海綿竇內壓顯著升高。和對照組相比，糖尿病動物陰莖組織內 NOS 活性、NOx 和 eNOS 表達明顯降低，而 8 羥基鳥嘌呤、丙二醛含量明顯增加。經過氫治療後上述改變明顯恢復正常。海綿體細胞凋亡和相關蛋白基因表達和蛋白水平均符合上述改變。研究結果表明，氫對糖尿病動物的 ED 表現具有治療作用，該作用和氫的抗氧化減少細胞調亡

提高 eNOS 功能有關。

有意思的是，一氧化氮、硫化氫已經被證明和男性性功能關係密切，現在的研究又證明氫也存在類似效應。從分子機制上考慮，氫的作用途徑並不清楚，但從應用前景考慮，氫和另外兩種氣體的作用方式完全不同。氫本身並不能直接發揮作用，而是依靠慢性長期（8 周）作用。這需要引起注意。

Protective Effects of Hydrogen-rich Saline against Erectile Dysfunction in a Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Model

- Min Fan¹,
- Xianlin Xu¹,
- Xiaozhou He¹, , ,
- Lujun Chen¹,
- Liren Qian²,
- Jipu Liu¹,
- Jiandi Qing¹,
- Zhifu Chao¹,
- Xuejun Sun³, , 
- ¹ Department of Urology, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China
- ² Department of Haematology , Navy General Hospital, Beijing, 100048,China
- ³ Department of Diving Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433,China.

 Correspondence: Xiaozhou He, Department of Urology, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Changzhou 213003, China, Tel: (086)519 68871251, Fax: (086)519 86621235  Xuejun Sun, Department of Diving Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China Accepted 3 December 2012 Available online 5 December 2012

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.12.001>, [How to Cite or Link Using DOI](#)
- [Permissions & Reprints](#)

[View full text](#)

Abstract Objective

Hydrogen has anti-oxidative-stress and anti-inflammatory effects. In the present study, we investigated the effect of hydrogen on erectile dysfunction (ED) in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. Rats with diabetes mellitus (DM) in the hydrogen-rich saline (HRS) group were fed saturated hydrogen saline by intragastric administration (5 ml/kg/d) for 8 weeks (n = 8).

Materials and Methods

Diabetes was induced in Sprague–Dawley rats by a single intravenous injection of STZ. The diabetic rats were then randomized into a DM group and a DM hydrogen saline group; the latter were fed saturated hydrogen saline by intragastric administration (5 ml/kg/d) for 8 weeks (n = 8). At the end of week 8, erectile function was assessed by measuring the rise in intracavernous pressure (ICP) following cavernous nerve electrostimulation. Nitric oxide synthase (NOS) activity, malondialdehyde (MDA) content, 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), and nitrite and nitrate (NOx) levels were measured in corpus cavernosum tissues. Immunolocalization of the endothelial NO synthase (eNOS) protein in corpus cavernosum tissues was detected using immunohistochemistry. Protein expression of eNOS, Bcl-2, and Bax was determined by Western blotting. eNOS, Bcl-2, and Bax mRNA levels were determined using real-time reverse transcription polymerase chain reaction methods.

Results

Oxidative stress is involved in the pathophysiological mechanism of ED. Maximum ICP in diabetic rats decreased significantly compared to that in controls. Maximum ICP increased significantly compared to that in untreated diabetic rats after treatment with HRS. Decreased levels of NOS activity, NOx and eNOS expression, as well as elevated levels of 8-OHdG and MDA were found in the DM group compared with those in the control group. HRS treatment improved NOS activity and MDA, NOx, and 8-OHdG levels in the corpus cavernosum of diabetic rats. Decreased eNOS expression in diabetic rats was ameliorated by HRS treatment. In addition, apoptosis in the diabetic rat corpus cavernosum was enhanced significantly compared with that in the control group. HRS therapy may reduce apoptosis in corpus cavernosum tissues. Furthermore, HRS ameliorated ED in diabetic rats by inhibiting oxidative stress and apoptosis.

Conclusions

HRS treatment effectively improved erectile function in a STZ-induced diabetic rat ED model.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-639761.html>

15-5 氫氣可以治療糖尿病 ED

已有 1301 次閱讀 2011-9-27 11:24 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[論文交流](#)

氫氣可以治療糖尿病 ED

自 2007 年日本學者發現氫氣治療腦缺血的效應後，先後有眾多學者採用各種細胞和動物模型，已經一些初步臨床觀察，證明對 40 多種疾病具有治療效果。甚至對一些臨床上治療十分棘手的疾病例如，急性胰腺炎、肺動脈高壓、膽管阻塞性肝損傷、結腸炎、百草枯中毒、急性放射病、慢性氧中毒、腫瘤化學藥物毒性、糖尿病、肥胖、器官移植後器官損傷等都具有治療效果。這些疾病具有一些共同的特點是存在氧化損傷和炎症反應。氫氣可能是通過抗氧化和抗炎症發揮治療作用。甚至有人試圖探討氫氣在鎮痛、抗腫瘤方面的可能效果。美國航天局將氫氣用於太空輻射的治療研究。這對一個小小的氫氣，和剛剛發現 4 年的一個效應來講，進展可以說是非常迅速的。儘管從分子機制上目前仍沒有取得明顯的突破，但眾多學者參與下，相信更多意外發現會相繼出現。

關於氫氣效應的設想，剛剛獲得消息是，來自中山大學第三附屬醫院的 Chen Jun 課題組提出一個大膽的設想，就是氫氣可以治療 ED。雖然只是一個觀點，但是仍是讓人眼前一亮，相信不久可以用客觀的證據證明存在這樣的效應。從過去一些非正式的觀察看，這種效應在人體可能是存在的。至少我瞭解的就有 10 個以上的個例出現不同程度的效果。當然這種效果是否有一些心理因素，目前不能確認，需要用比較嚴格的方法來證明。

過去 NO 在 ED 發生中的重要性早為人所熟悉，最近幾年硫化氫的作用也引起廣泛關注，現在氫氣也加入這個行列。難道這些重要氣體存在什麼內在聯繫，一些比較原始的功能也許就是這些原始的物質參與調節的。

[PDF] Hydrogen therapy may be a promising, safe and effective treatment for diabetic erectile dysfunction: a hypothesis

文章的摘要：Inhalation of hydrogen gas has been proven to be an effective treatment for ischemia-reperfusion injury by selectively reducing hydroxyl and peroxynitrite radicals. There has been considerable evidence of hydrogen's protective effect against diseases related to oxidative injury, such as the ischemia-reperfusion injury of the brain, liver and heart. More and more studies suggest that radical oxygen species (ROS) play an important role in the development of diabetic erectile dysfunction (ED) and antioxidants can markedly decrease the production of ROS and improve the erectile function. We hypothesize that hydrogen therapy may be a promising, safe and effective treatment for diabetic ED by reducing the production of ROS. alteration appears to play an integral role in the development of erectile dysfunction (ED) in diabetic populations.^{10,11} NO, the principal mediator of penile erection can react with

other radicals, such as superoxide anions, to produce peroxynitrite and contribute to numerous pathological conditions such as atherosclerosis and generalized reperfusion injury.^{12,13}

Hydroxyl radical is generated in biological systems from superoxide anions and hydrogen peroxide by the Haber-Weiss reaction or from hydrogen peroxide by the Fenton reaction,^{14,15} which is the strongest of the oxidant species and reacts indiscriminately with nucleic acids, lipids and proteins.³ A growing number of studies suggested that radical oxygen species (ROS) play an important role in the development of diabetic ED and antioxidants can markedly decrease the production of ROS and improve the erectile function. However, no study has been conducted to investigate the effects of hydrogen in the treatment of diabetic ED, in which ROS play a pivotal role.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-490897.html>

第 16 章 氫氣對肌肉的治療

16-1 氫氣治療肌肉病的雙盲對照臨床試驗

已有 1128 次閱讀 2011-10-8 23:11 |個人分類:氫氣醫學臨床|系統分類:科普集錦|
關鍵字:臨床試驗 安慰劑 線粒體 style class

本研究的亮點：採用隨機、雙盲、安慰劑對照，觀察了氫氣水對患者線粒體和炎症肌病（肌肉營養不良）的治療效果。

分子氫氣具有許多神奇的效應，超過 30 多種動物疾病模型中發現氫氣具有治療氧化應激相關疾病的作用。更重要的是，在臨床研究中，人們發現氫氣對人類二型糖尿病、血液透析、代謝綜合征、肝癌放射治療的損傷、腦幹中風具有顯著治療效果。氫氣治療疾病的細胞學機制被認為是通過清除羥基自由基、過氧亞硝酸根這樣具有強大氧化作用的自由基（不影響溫和的過氧化氫等），而且氫氣也可以影響細胞內信號系統。但是目前人們對氫氣生物效應的分子細節仍不清楚（這裡確實是一個非常令人值得期待的研究方向）。氫氣是一個具有生物安全性的分子，人體內不停產生，到目前幾乎沒有任何明顯不良作用被發現。因此氫氣相關藥物可能成為一類令人神往的臨床應用藥物。本文是第一個氫氣醫學領域的雙盲隨機對照研究。

先開展的開放性試驗（試探性研究）中讓進行性肌肉營養不良（進行性肌萎縮）患者每天飲 1 升富氫氣水，連續 12 周。其中，4 例患者為多發性肌炎-皮肌炎（似乎是自身免疫性疾病），5 例患者為線粒體病。每四周檢測 18 類血清學指標和尿的人 8-異前列腺素 F2a（8-isoprostane 是可以說明氧化損傷程度的指標）。在隨後的隨機、雙盲、安慰劑試驗中，有 10 例 DM(肌病)和 12 例線粒體病患者，給患者連續 8 周（怎麼沒有用 12 周）0.5 升富氫水（為什麼不是 1 升）或普通水（安慰劑），每 4 周檢測 18 類血清指標。

研究結果：在該開放性研究（患者和醫生瞭解治療情況的研究）中，沒有發現臨床症狀的加重或減輕。但是，發現氫氣在肌肉病患者中乳糖/丙酮酸比例，餐後血糖，血清 MMP3 和血清甘油三脂具有顯著影響。在雙盲試驗中，也沒有發現明顯的臨床效果，但 DM 患者的乳糖/丙酮酸比例，和 MM 患者的血清 MMP3 仍明顯改變，儘管沒有統計學差異。沒有在糖尿病患者中發現任何不良效應。

結論：氫氣水 MM 患者的對線粒體功能和 PM/DM 患者的炎症反應過程具有治療效果，但雙盲試驗中效果較差的原因可能是劑量比較小和觀察時間比較短（為什麼不增加劑量，延長觀察時間？）。但也說明氫氣的效果存在一個最低有效劑量（意

思是說不能喝太少，至少要 1 升，有廣告嫌疑)，而且有劑量效應（更確認效果的可靠性）。

Research

Open-label trial and randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of hydrogen-enriched water for mitochondrial and inflammatory myopathies

Mikako Ito, Tohru Ibi, Ko Sahashi, Masatoshi Ichihara, Masafumi Ito and Kinji Ohno

- For all author emails, please log on.

Medical Gas Research 2011, 1:24 doi:10.1186/2045-9912-1-24

Published: 3 October 2011

Abstract (provisional)

Background

Molecular hydrogen has prominent effects on more than 30 animal models especially of oxidative stress-mediated diseases and inflammatory diseases. In addition, hydrogen effects on humans have been reported in diabetes mellitus type 2, hemodialysis, metabolic syndrome, radiotherapy for liver cancer, and brain stem infarction. Hydrogen effects are ascribed to specific radical-scavenging activities that eliminate hydroxyl radical and peroxynitrite, and also to signal-modulating activities, but the detailed molecular mechanisms still remain elusive. Hydrogen is a safe molecule that is largely produced by intestinal bacteria in rodents and humans, and no adverse effects have been documented.

Methods

We performed open-label trial of drinking 1.0 liter per day of hydrogen-enriched water for 12 weeks in five patients with progressive muscular dystrophy (PMD), four patients with polymyositis/dermatomyositis (PM/DM), and five patients with mitochondrial myopathies (MM), and measured 18 serum parameters as well as urinary 8-isoprostane every 4 weeks. We next conducted randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of 0.5 liter per day of hydrogen-enriched water or placebo water for 8 weeks in 10 patients with DM and 12 patients with MM, and measured 18 serum parameters every 4 weeks.

Results

In the open-label trial, no objective improvement or worsening of clinical symptoms was observed. We, however, observed significant effects in lactate-to-pyruvate ratios in PMD and MM, fasting blood glucose in PMD, serum matrix metalloproteinase-3 (MMP3) in PM/DM, and serum triglycerides in PM/DM. In the double-blind trial, no objective clinical effects were observed, but a significant improvement was detected in lactate in MM. Lactate-to-pyruvate ratios in MM and MMP3 in DM also exhibited favorable responses but without statistical significance. No adverse effect was observed in either trial except for hypoglycemic episodes in an insulin-treated MELAS patient, which subsided by reducing the insulin dose.

Conclusions

Hydrogen-enriched water improves mitochondrial dysfunction in MM and inflammatory processes in PM/DM. Less prominent effects with the double-blind trial compared to the open-label trial were likely due to a lower amount of administered hydrogen and a shorter observation period, which implies a threshold effect or a dose-response effect of hydrogen.

The complete article is available as a provisional PDF. The fully formatted PDF and HTML versions are in production.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-494659.html>

16-2 氫氣對肢體廢用性萎縮（癱瘓後）的作用

已有 1217 次閱讀 2011-10-5 09:33 |個人分類:[飲用氫氣水](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:模型 日本 white style class

[對費用性肢體萎縮無效.pdf](#)

最近來自日本的報導是關於氫氣對癱瘓後肢體萎縮作用的研究。研究用大鼠做模型，造成下肢廢用，模擬癱瘓後下肢萎縮，或者太空飛行性肢體萎縮（有軍方單位的參與），動物分為四組：正常對照，模型後分三組，正常水，電解水和氫氣飽和的電解水。模型三周後，進行觀察。研究指標有直接測定腓腸肌的重量，檢測MDA和8OHdG（兩個氧化指標），SOD活性。雖然結果綜合顯示，氫氣具有一定作用，但沒有統計學差異。結論是氫氣沒有這方面的保護作用。但我認為這個研究存在一些問題。首先是採用的指標太粗糙，不能準確檢測效應。至少應該有肌肉

的蛋白含量分析，組織學改變，特殊蛋白水準的檢測等。也許這方面的研究沒有那麼多指標。但匆忙得出這樣的結論有點遺憾。例如腓腸肌的重量，氫氣組的下降程度是7%，而損傷組的是14%。也就是相對減少了50%。不知道要達到多少才能算有效。而且所有的指標之間都具有相關性，就是各組的相對變化都符合氫氣治療有效的推斷。當然，從統計學角度，氫氣就是無效。也應該尊重這個判斷。只不過我相信很快將有更準確的研究來確定這個效應。

J Physiol Anthropol. 2011;30(5):195-201.

Effect of molecular hydrogen saturated alkaline electrolyzed water on disuse muscle atrophy in gastrocnemius muscle.

Fujita R, Tanaka Y, Saijara Y, Yamakita M, Ando D, Koyama K.

Source

Graduate School of Medicine, Osaka University.

Abstract

The objectives of this paper were to determine the level of oxidative stress in atrophied gastrocnemius, and to verify the effect of molecular hydrogen (H₂) saturated alkaline electrolyzed water (HSW) on gastrocnemius atrophy by modifying the redox status, indicated by 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), malondialdehyde (MDA), and superoxide dismutase (SOD)-like activity. Female Wistar rats were divided into four groups: (1) the control (CONT); (2) the Hindlimb unloading (HU, for 3 weeks) given purified normal water (HU-NW); (3) the HU given alkaline electrolyzed reduced water (HU-AEW); and (4) the HU given HSW (HU-HSW). We showed that 8-OHdG, but not MDA, significantly increased by 149% and 145% in HU-NW and HU-AEW, respectively, when compared with CONT. In contrast, there was a trend toward suppression in 8-OHdG levels (increased by 95% compared with CONT) by treatment of HSW, though this effect was not prominent. Additionally, SOD-like activity significantly increased in both HU-NW (184%) and HU-AEW (199%) when compared with CONT. This result suggests the elevation of O₂(⁻) in the atrophied gastrocnemius. However, upregulation of SOD-like activity in the HU-HSW was increased by only 169% compared with CONT, though this difference is too small to detect statistical significance. HU led to 13% and 15% reduction of gastrocnemius wet weights in HU-NW and HU-AEW, respectively, compared with CONT. And the reduction of gastrocnemius wet weights in HU-HSW was attenuated by 7% compared with CONT. The gastrocnemius wet weights in the HU-HSW group were significantly greater than those in the HU-AEW, but not statistically significant with HU-NW. These results indicate that HU causes an increase in oxidative stress, but, in this experimental protocol, continuous consumption of HSW during HU does not demonstrate successful attenuation of oxidative stress and HU-mediated gastrocnemius atrophy.

PMID:

21963827

[PubMed - in process]

[LinkOut - more resources](#)

Full Text Sources

- [J-STAGE, Japan Science and Technology Information Aggregator, Electronic](#)
- [Medical Online, Meteo Inc - PDF](#)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-493388.html>

第 17 章 氫對於皮膚疾病的治療

17-1 氫氣生理鹽水注射治療急性皮膚紅斑疾病 4 例報導

已有 1116 次閱讀 2012-5-23 20:46 | 個人分類: 氫氣醫學臨床 | 系統分類: 科研筆記 |
關鍵字: auto 紅斑 black color

氫氣治療疾病的研究已經非常多，但臨床研究仍十分稀少，採用喝氫氣水治療一些疾病存在著定量困難，而且對一些無法自由飲水的患者不容易實現。而注射氫氣飽和的注射液是一種可行的方法。目前存在的主要障礙是沒有獲得認可的氫氣溶液可以使用，而且氫氣飽和溶液的穩定性也存在許多困難。日本有學者通過將聚乙烯包裝的軟質注射液高壓浸泡在氫氣過飽和溶液中 12 到 24 小時，利用聚乙烯材料對氫氣的透氣性而不影響注射液的任何其他成分，包括水、離子和病原微生物、生物大分子等。這樣的巧妙技術可以逃避藥物許可的審查，是非常聰明的作法。目前該技術已經形成產品，可以為臨床研究所使用。將對氫氣的臨床研究發揮重要推動作用。去年該小組已經使用這個技術發現氫氣對腦幹缺血具有治療作用，這個報導也是在這一技術的背景下實現的。

研究摘要：伴隨發燒和/或疼痛的 4 例急性紅斑性皮膚疾病患者，使用靜脈注射氫氣飽和生理鹽水進行試驗性治療。同時對兩名志願者進行氫氣經皮膚釋放的檢測，以確定氫氣可以進入皮膚組織。研究方法，4 名患者每天通過靜脈點滴 30 分鐘氫氣飽和鹽水 500 毫升，除 1 名患者只治療 1 天外，另 3 名患者都連續治療 3 天以上。2 名志願者，1 名通過靜脈點滴，1 名通過呼吸氫氣，分別在攝取氫氣前、中和後採集血液和皮膚釋放氣體進行氫氣濃度檢測，皮膚釋放氣體通過一個厚的垃圾塑膠袋包裹在下肢進行採集。同時對各類生理和生化指標進行檢測。結果發現，氫氣治療後，4 名患者皮膚紅斑相關臨床表現顯著改善，注射氫氣溶液對生理生化指標無任何不良影響。志願者呼吸氫氣後血液中特別是靜脈中氫氣濃度快速增加，然後緩慢下降，皮膚釋放氫氣的下降速度更為緩慢。結論，氫氣溶液注射治療急性紅斑皮膚病有效而且安全。志願者的研究也說明氫氣可以通過皮膚釋放。

病例一、男性 48 歲既往身體健康，5 日前因左面部嚴重疼痛和皮疹入院（Nishijima Hospital），急症診斷為單純皰疹感染，使用抗病毒和鎮痛藥治療。治療後疼痛繼續加重，左側半面出現麻木，皮疹部分出現水皰融合和潰瘍樣改變。患者同時出現左側眼瞼下垂、複視、無法張口吃飯。患者因嚴重的疼痛、脫水和發燒住院。住院檢查發現患者存在左側第 3、5、6 顱神經麻痺、嚴重紅斑伴隨水腫和小皮膚潰瘍，病變範圍包括左側面部和前額。補液治療首先用 3 袋 500 毫升葡萄糖和電解質溶液，隨後的 6 天住院期間逐漸減少劑量。開始 2 袋 500 毫升注

射液進行氫氣飽和，未使用任何抗生素。治療前患者無法張開左側眼睛和嘴（見圖 1 上左），圖 1 上右側是患者被要求張開他的左側眼睛和嘴，圖片顯示患者只能微微張開嘴，但無法全部完成該指令。但是住院 3 天經過氫氣治療後（因為沒有對照，這裡絕對不能排除其他治療手段如輸液和患者的自愈的可能），患者情況明顯改善，包括皮膚紅斑、潰瘍、疼痛程度和睜眼張嘴能力（圖 1 左下）等，體溫也恢復正常。因為顱神經功能也明顯恢復，他可以吃軟飲食，靜脈補液降低為每日 2 袋氫氣飽和的葡萄糖電解質溶液（esuron B, 200 ml/bag）。住院後第 6 天，患者開始吃正常飲食，脫水症狀消失、皮膚嚴重炎症和疼痛完全消失，患者愈後出院，隨訪期間皮膚紅斑未復發（圖 1 右下）。

Fig 1

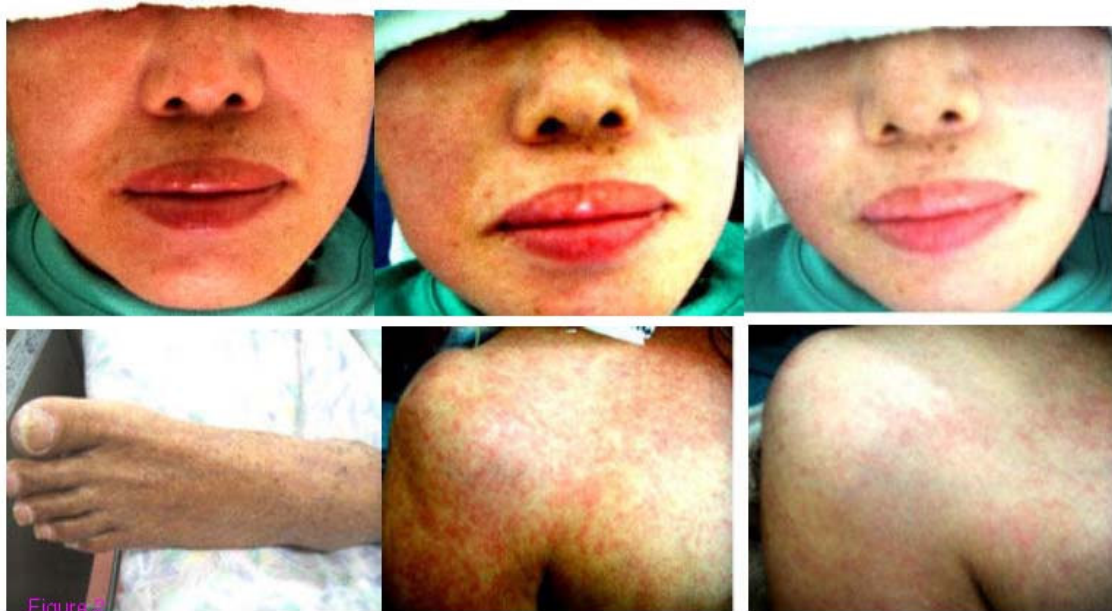


Figure 1

病例二、67 歲男性因基底動脈瘤破裂蛛網膜下腔出血昏迷。手術止血後仍昏迷並伴隨肺炎、膀胱炎和嚴重的肝腎功能障礙。經過抗生素、抗驚厥等綜合治療後病情穩定，2 月後開始出現發燒和皮膚嚴重異常。皮膚異常表現為紅斑丘疹、嚴

重皮膚水腫、水泡和脫屑。因懷疑為史蒂文斯—詹森綜合征轉到皮膚科治療。但是患者被診斷為藥疹、血小板減少和毛癬菌感染後轉回。局部使用激素和抗真菌藥物治療，停止使用某些可疑藥物，但皮膚病情進一步惡化，最後在家屬簽定協議後，決定使用靜脈注射氫氣溶液治療，富氫氣溶液每天注射 2 次，每次 500 毫升。治療 3 天后，皮膚紅斑開始消退、嚴重皮膚水腫和變硬情況明顯改善，高熱消失，體溫恢復正常。治療 1 周後，皮膚病變幾乎完全消失，一般情況明顯改善。儘管患者在手術後 4 月仍處於昏迷狀態，但皮膚病變沒有再次出現。(這個患者的情況氫氣的作用比較可信)

病例三、48 歲女性，進行腦動脈瘤造影檢查後，面部感覺發熱並發展成全面部紅斑。懷疑是藥疹，經過使用美能注射液靜脈注射治療無效，患者開始出現體溫升高 (38.5°C)，頭痛和噁心。考慮到急症，注射了兩袋 250 毫升氫氣飽和鹽溶液(Terumo Co.)。從注射開始 30 分鐘後，左側面部皮膚紅斑開始消退，1 小時後全部面部皮疹均有改善，體溫也下降。然後患者停止治療回家。隨訪期間皮疹和發燒均未再次出現。



病例四、62 歲男性患者，腦動脈瘤破裂後嚴重蛛網膜下腔出血，氣管插管和機械通氣，生命體征穩定。7 天后患者開始出現發燒和皮膚紅斑，主要表現為未發生融合的小丘疹。開始患者局部使用激素藥膏治療無效，紅斑擴散到全身並開始融合，用氫氣溶液注射治療 3 天后 (每天 2 次)，皮損開始減輕，體溫恢復正常。

詳細內容請看

全文和摘要：<http://www.medicalgasresearch.com/content/2/1/14/abstract>

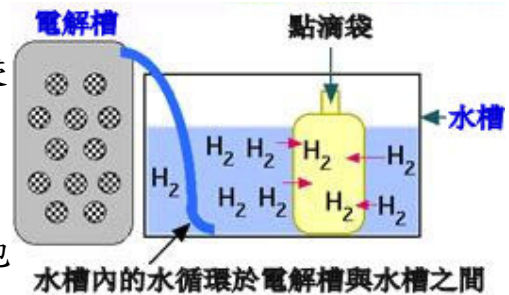
關於注射液製備,這個材料很不錯: 水素水點滴注射

作為水素分子的攝取過程,1).吸入含有水分的氣體 2).飲用含有水素水的水 3).進行含有水素適應人體的注射(點滴)以上 3 種方法。這裡面,進行含有水素適應人體的注射劑點滴時,在管理含有水素氣體方面存在危險性,飲用含有水素的水不會產生吸收不良的現象因此被考慮為理想的攝取方法。

(1)水素水點滴的製作方法

根據由 MiZ 株式會社發明的「非破壞水素含有法」,是一種由點滴溶液器外側來進行水素分子添加的方法。非破壞水素含有器具是由 MiZ 株式會社發明的「電解槽」與可浸泡適應人體點滴液的「水槽」構成。

水槽內的水與電解槽水中的迴圈產生間接的電解效應,安定的溶解氫保持了飽和濃度(20°C時溶解水素 1.6ppm)。將適應人體點滴液包裝袋浸泡于水槽中的水素水中,該適應人體點滴液,在達到濃度平衡位置,隨著時間會漸漸吸收水素分子。(右圖)



這是因為包裝點滴液的聚乙烯等可以透過水素。將此軟包裝放入非破壞水素含有器具中浸泡,可以確認水素的含量 5 小時後約為 0.7ppm,10 小時後約為 1ppm。此方法可通過未開封容器的外側來添加水素,與以往的氣泡式水素填充機加壓填充,水的電解方式不同,在損壞點滴液的成分及無菌性上添加水素。

(2)攝取方式

利用上述方法,將聚乙烯制軟包裝的 500ml 電解質維持液 Fructlact 放入非破壞水素含有器具中浸泡 10 小時後,約有 1ppm 水素溶解。根據點滴此液體來進行水素的攝取。

(3)功效

水素(分子)是擁有最優秀還原能力的物質。水素(分子)自身是非常安全的物質,它自身與其他物質不會發生反應。但是,可以發現與活性氧中反應性最高的羥自由基相遇後,羥自由基($\cdot\text{OH}$)側主動與水素產生反應,會變成安定的水。 $(\cdot\text{OH})$ 從水素中奪取電子反應。

電解後生成的水素,大小只有 200 納米(1 納米為 10 億分之 1 米),因此極易溶解于水,更久的存留于水中。並且,可以滲透至身體的各個角落。

含有水素的點滴液通過點滴注射進入人體，可減輕羥自由基的氧化傷害，抗癌藥物所產生的副作用，改善晚期癌症的生活品質（QOL），延長生命的效果被人們所期待。

1 周內注射 2~3 次可以產生效果，如果配合每日服用請免疫力的輔助酵素 Q10，A-硫辛酸，硒等輔助補品，會產生減輕副作用，及症狀改善，延長生命的效果。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-574199.html>

17-2 氫氣治療糖尿病皮膚損傷的細胞學研究

已有 1628 次閱讀 2011-5-5 01:55 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:科研筆記|
關鍵字:整形外科 糖尿病 治療疾病 甘露醇 style

氫氣保護高糖和甘露醇誘導的人皮膚成纖維細胞氧化損傷

第三軍醫大學整形外科關於氫氣治療糖尿病皮膚損傷的細胞研究，最近剛剛被 BBRC 接受。本研究不僅豐富了氫氣治療疾病的研究範圍，而且給糖尿病皮膚損傷的治療提供了一種新的治療希望。為人們理解氫氣對糖尿病的治療效果提供了新的證據。

活性氧引起的氧化應激是糖尿病患者皮膚損傷的重要因素，氫氣是一種剛發現的毒性活性氧（ $\cdot\text{OH}$ 和 $\text{ONOO}\cdot$ ）抗氧化物質，但不與其他類型的活性氧發生反應（不一定）。本研究主要觀察氫氣培養基對人皮膚成纖維細胞氧化損傷的保護作用。

採用鐳射共聚焦顯微鏡分析細胞內 $\text{O}_2\cdot$ -含量和線粒體膜電位。採用 CCK-8 試劑檢測細胞存活率。並檢測了細胞 MDA、SOD、GSH 含量。結果發現，高糖和甘露醇都可以誘導的人皮膚成纖維細胞氧化損傷。有意思的是，溶解氫氣的培養基能顯著減少細胞內 $\text{O}_2\cdot$ -含量，穩定線粒體膜電位，降低 MDA 含量，細胞抗氧化能力明顯提高。說明氫氣具有提高細胞抗氧化能力，減少活性氧產生。研究結果提示氫氣對糖尿病等各類皮膚損傷具有潛在的應用價值。

Title: Hydrogen-rich medium protects human skin fibroblasts from high glucose or mannitol induced oxidative damage

Abstract: Reactive oxygen species (ROS) are an important factor in the development of skin lesions in diabetes. A new antioxidant, hydrogen, can selectively neutralize hydroxyl radicals ($\bullet\text{OH}$) and peroxynitrite (ONOO^-) in cell-free systems, whereas it seldom reacts with other ROS. Fibroblasts are a key component of skin. In the present study, we investigated the protective effects of hydrogen-rich medium on human skin fibroblasts (HSFs) under oxidative stress.

Confocal microscopy was used to assay both the intracellular superoxide anion (O_2^-) concentration and the mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi$). Cell viability was determined using the Cell Counting Kit-8 (CCK-8). The concentrations of cellular malonaldehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and glutathione (GSH) were also measured. The results revealed that both mannitol and high glucose could cause oxidative stress in HSFs. Interestingly, the use of a hydrogen-rich medium significantly reduced the level of intracellular O_2^- , stabilized the $\Delta\Psi$ and attenuated production of MDA, which efficiently enhanced the antioxidative defense system and protected the HSFs from subsequent oxidative stress damage. In other words, hydrogen decreased the excessive generation of intracellular O_2^- and elevated the cellular antioxidative defense. Based on our results, hydrogen may have applications in the treatment of skin diseases caused by diabetes.

Keywords: Hydrogen, skin lesions, human skin fibroblast, reactive oxygen species, superoxide anion, mitochondrial membrane potential

感謝作者于博士提供全文：

Hydrogen-rich_medium_protects_human_skin_fibroblasts_from_high_glucose_or_mannitol.pdf

本研究受到國家自然科學基金（8100841）和重慶自然科學基金 2009BB5153 資助

網路資料相關糖尿病皮膚損傷的更多內容閱讀

<http://baike.baidu.com/view/766281.htm> (1)血管病變

多數糖尿病性皮膚病的發病機理可歸納為微血管病和組織局部缺血。許多學者對全身小血管，特別是視網膜和腎臟的小血管的研究表明，微血管的嚴重程度與血糖升高的程度、病程的長短及臨床嚴重程度並無直接關係，這被認為是多種因素的作用。

(2)生化反應

皮表的生化變化對皮膚易發生多種感染起重要作用。另一方面，有人觀察糖尿病患者皮膚上的細菌數並不比正常人高，相反，有些細菌還明顯減少，因而認為糖尿病患者易受細菌感染主要由於菌群平衡失調，而不是組織中糖分增加之故。

糖尿病患者每克皮組織中葡萄糖量高於每毫升血液中糖含量，因此易產生各種各樣的皮膚問題。

編輯本段糖尿病性皮膚病分類

我們將糖尿病患者發生的皮膚病統稱為"糖尿病性皮膚病"，包括許多種疾病，可以分為三大類：

第一類

是由於糖尿病患者體內產生的異常中間代謝產物引起的皮膚病，如皮膚感染、皮膚瘙癢、皮膚黃瘤等。這些疾病的發生和糖尿病產生的高糖血症以及高脂血症有直接關係，當糖尿病得到控制後這些病變隨之緩解。

第二類

與糖尿病的慢性退行性變有關，如糖尿病性皮膚病、紅斑與壞死、糖尿病性皮膚大皰、硬化性水腫、糖尿病性神經疾病等，這類疾病的發病機制為糖尿病引起微小血管病變，造成皮膚血供減少，伴同血管疾病的真皮結締組織受損和其他附屬器受損。這類疾病的發生過程很緩慢，治療起來也很困難。

第三類

是伴發於糖尿病但與代謝障礙或退行性病無關的皮膚病，如糖尿病性類脂漸進性壞死、環狀肉芽腫、白癜風等，這些疾病在患有糖尿病的人中更加常見，它們與糖尿病發病機制之間的關係至今仍然不完全清楚。[1]

編輯本段哪些皮膚表現是糖尿病患者特有的？

哪些皮膚表現是糖尿病患者特有的？

(1)糖尿病的皮肤感染

①金黃色葡萄球菌感染：糖尿病患者引起金黃色葡萄球菌皮膚感染比非糖尿病患者為多。其中 20%為敗血症性皮損。

②皮膚癬菌感染：較常見，特別是有嚴重神經血管併發症者易被真菌感染。

③念珠菌感染：未控制的糖尿病患者口、甲皺、生殖器念珠菌感染較多而嚴重。念珠菌性口角炎是糖尿病兒童的典型併發症。念珠菌性龜頭炎和外陰炎是老年糖尿病患者的主要症狀。

(2)糖尿病性皮肤病

為糖尿病最常見的皮膚損害。發生在小腿前部，開始為圓形或橢圓形暗紅色，扁平丘疹，直徑 1cm 或略小些。非對稱分佈，呈疏散或聚集分佈。本病也可發於別處，進展緩慢，最後遺留小的、色素性凹陷性疤痕，常伴有糖尿病性微血管病。本病為診斷糖尿病的重要線索。

(3)黃皮膚

這是糖尿病性胡蘿蔔素血症。半數以上糖尿病患者有胡蘿蔔素血症，而胡蘿蔔素沉著可使掌蹼和面部皮膚發黃，而鞏膜不黃染。減少食物中的胡蘿蔔素的攝入量，皮膚的色素可慢慢消退。

(4)糖尿病性大皰

有特徵性，但少見。無任何先兆，水皰突然發於四肢末端，以足，趾最多。水皰直徑從數毫米到數釐米。壁薄，透明，內含澄清液體。一般 3~6 周不治自愈，不留疤痕，極少復發。

編輯本段糖尿病的皮膚損害有哪些？

糖尿病的皮膚損害可分為原發性糖尿病皮損、繼發性糖尿病皮損、特發性糖尿病皮損三組症群。

(1)原發性糖尿病皮膚損害。

原發性皮膚損害包括：①糖代謝紊亂所致的透明細胞汗管瘤。②脂肪代謝紊亂所致的糖尿病性黃色瘤、其他黃色瘤。③結締組織代謝障礙所致的糖尿病性浮腫性硬化病、澱粉樣變性苔癬、粘液水腫性苔癬。④血管病變所致的糖尿病性壞疽，糖尿病性類脂性漸進性壞死，泛發性丘疹性環狀肉芽腫，脛骨前部色素斑，糖尿病性水泡，糖尿病性顏面潮紅。⑤末梢神經障礙所致的糖尿病性無汗症。⑥皮膚感染。皮膚真菌感染的陰道炎、口角炎、甲癬；皮膚化膿感染的癰、癤、毛囊炎、汗腺炎、帶狀皰疹。⑦反應性皮膚病。濕疹、皮膚炎症、皮膚瘙癢症。

(2)繼發性糖尿病皮膚損害。

繼發性糖尿病皮膚損害包括：①胰腺病變的青銅色糖尿病、胰高血糖素瘤。②肝臟病變引起的遲發性皮膚吡咯紫質。③腦垂體病變引起的肢端肥大症、柯興氏綜合征。④腎上腺皮質病變引起的柯興氏綜合征。⑤藥物引起的類固醇性糖尿病。

(3)特發性糖尿病

指糖尿病和特徵性皮膚表現，是原因不明系統性疾患的一部分，如良性黑棘皮症、沃奈綜合征、類脂質蛋白沉積病、硬皮病、出血性多發性特發性肉瘤(卡浦西肉瘤)、肥胖多毛額骨肥厚綜合征等。

(4)治療糖尿病藥物引起的皮膚損害。

如注射胰島素引起的皮下脂肪萎縮、磺脲類降血糖藥引起的蕁麻疹或泛發性輕度紅斑等。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-440571.html>

17-3 氫水可以治療褥瘡

已有 485 次閱讀 2013-9-16 16:49 |個人分類:氫氣醫學臨床|系統分類:論文交流
Hydrogen water intake via tube-feeding for patients with pressure ulcer.pdf

長期臥床不起的患者，由於軀體的重壓與摩擦而引起的，以局限性淺表皮膚破損，瘡口經久不愈為主要表現的慢性瘡瘍類疾病。好發部位為骯骨、坐骨結節、股骨大轉子等處，其次為跟骨、枕骨、髂前上棘、內外踝等部位。褥瘡的基本病理生理學機制是因為長期壓迫且集中於身體某一部位，使局部血循環受阻而導致組織缺氧，從而引起組織損傷和壞死。褥瘡形成過程分為紅斑期、水泡期和潰瘍期三期。

皮膚褥瘡在康復治療、護理中是一個普通性的問題。據有關文獻報導每年約有 6 萬人死於褥瘡合併症。已成為臥床病人頭號“殺手”，應引起足夠的重視。褥瘡的預防極為重要，主要以精心護理為基礎。

治療包括非手術治療和手術治療。手術治療除徹底切除潰瘍外，多採用皮瓣等修復創面。治療褥瘡應該及早開始，原則是解除患處壓迫促進局部血液迴圈，加強創面處理。一度褥瘡應定時按摩、變換體位元元元元，局部酒精塗擦或紅外線照射，若炎症顯著，可用 0.5% 的新黴素溶液濕敷。二度褥瘡可外塗抗生素軟膏後覆以無菌紗布。三度褥瘡應進行清創處理，潰瘍小者可外用 0.5% 硝酸銀濕敷，以去除感染。對壞疽性潰瘍應去除壞死組織，充分引流後再做上述處理。對於重症患者應加強支持療法。目前並沒有特異性治療褥瘡的有效藥物。

氫氣作為一種選擇性抗氧化物質，大量基礎和臨床研究證明，氫氣對許多缺血性和炎症性疾病都具有明確或潛在的治療價值。目前已經證明有效的臨床疾病包括糖尿病、帕金森病、腦缺血、血液透析、放療副作用、皮膚炎性疾病等。最近《Medical Gas Res》發表來自日本大阪物療學校的學者的一項臨床研究論文，該研究中給老年褥瘡患者通過胃管每天喂給氫飽和水 600 毫升。接受試驗的患者總數為 22 人，年齡 86.7 ± 8.2 (71.0 到 101.0 歲)。經過常規和氫水治療後，其中獲得理想治療效果的有 12 人，效果不十分理想的 10 人。和效果不理想的比較，效果理想的 12 人住院時間明顯縮短 (113.3 天 vs 155.4 天, $p < 0.05$)，所有經氫水治

療的患者創面變小範圍都比過去未經氫水治療的患者更明顯（創面減少率分別為91.4%; 48.6%）。該研究同時用細胞培養探討了氫氣對紫外線引起的皮膚細胞損傷保護效應的分子機制。這是國際上第一次通過胃管給氫氣水的方法治療疾病獲得成功的報導。

當然這個研究也存在一定缺陷，沒有進行嚴格的雙盲對照，不過由於褥瘡是一個非常難以治療的疾病，該研究患者都是無法飲食的患者，身體狀況並不理想，這一些都給該研究結論帶來一定不利影響。作為一種局部創面，局部給氫也應該是一種更理想的方式，建議國內學者積極開展這一研究。

<http://www.medicalgasresearch.com/content/3/1/20/abstract>

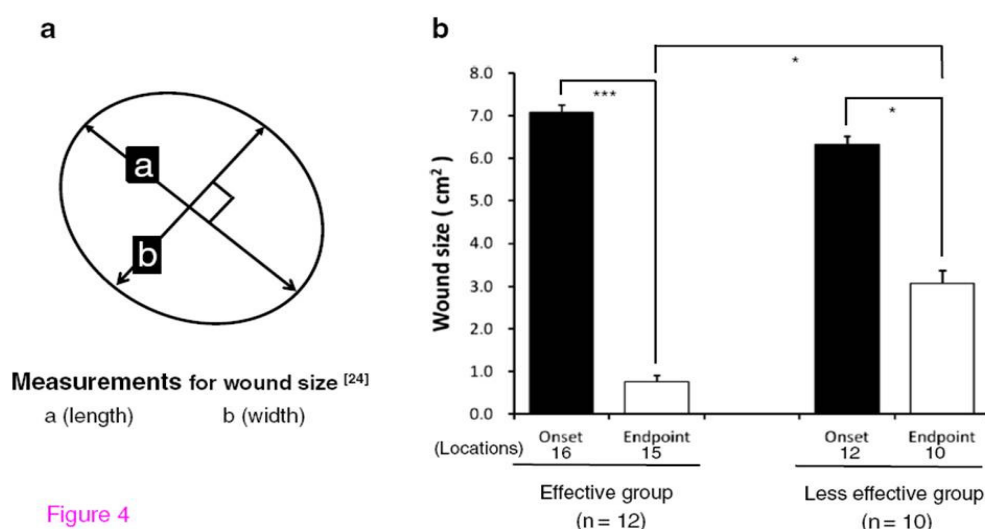


Figure 4

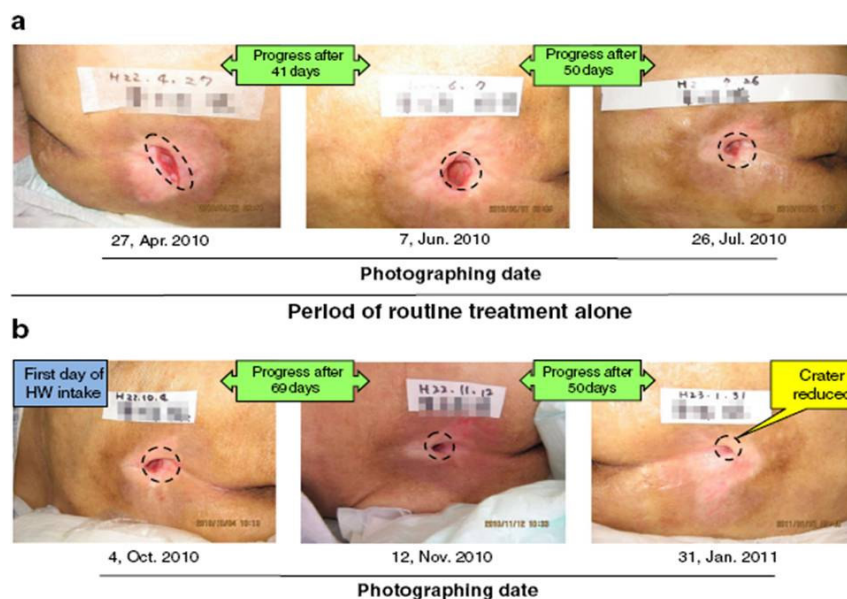


Figure 7 Period of HW Intake via TF In combination with routine treatment

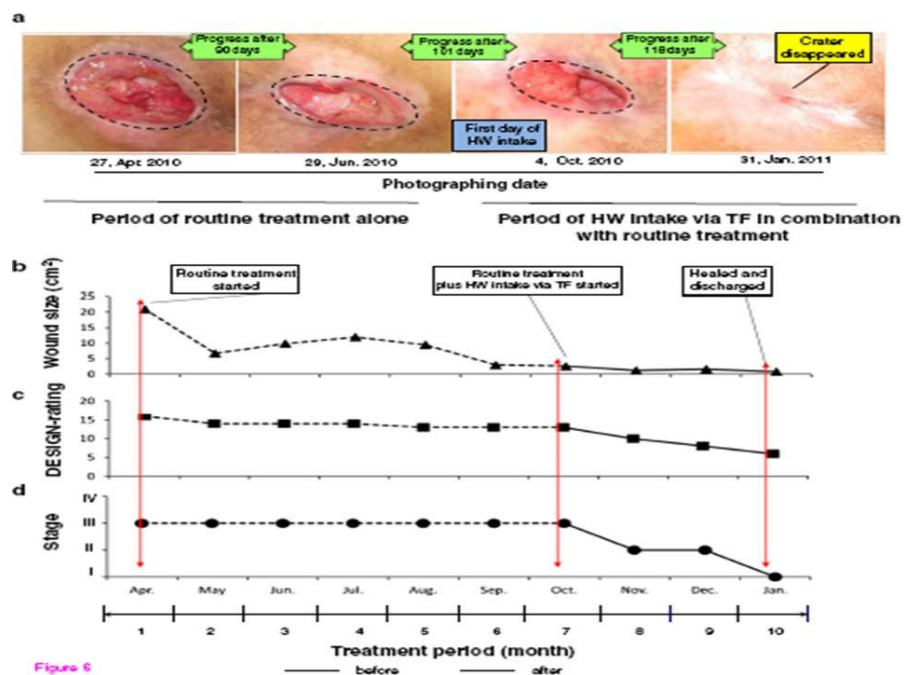


Figure 6

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-725411.html>

第 18 章 氫氣對於骨骼之治療

18-1 氫氣治療失重引起的骨質疏鬆

已有 778 次閱讀 2012-6-2 19:38 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:科研筆記|
關鍵字:的 治療 太空人 能力 影響

Treatment of hydrogen molecule abates oxidative stress and alleviates bone loss .pdf

太空飛行因為失重可導致太空人一系列的器官功能改變，特別是骨骼鈣丟失和肌肉萎縮等，這些改變不僅對太空人的健康產生危害，而且會影響他們的運動能力，容易使他們在執行太空任務中遇到麻煩，因此開展對這些改變的機制和對抗治療手段的研究非常重要。對一些希望正在發展太空飛行的國家尤其重要。

氫氣是最近幾年發現的一種非常特殊的抗氧化物質，雖然目前人們仍沒有完全弄清楚氫氣治療疾病的具體分子過程和機制，但大量的臨床和動物實驗結果表明，氫氣對許多類型的炎症、氧化損傷和細胞凋亡等具有非常顯著的治療效果，給人們試圖使用氫氣治療許多重要疾病帶來了許多聯想。

當然民航和太空飛行還會遇到太空輻射的危害，美國航空航天局已經開展了氫氣對太空輻射損傷的研究，初步研究證明氫氣對太空輻射具有理想的預防效果，並提出將來用氫氣作為預防太空輻射的手段。輻射損傷的最重要機制是輻射引起的自由基增加，這是自由基生物學最經典的研究結果，由於氫氣具有抗氧化損傷的作用，因此使用氫氣作為治療太空飛行輻射損傷是非常容易從理論上猜測到的。

本研究者根據文獻分析認為，太空飛行過程因為示眾導致的骨骼肌萎縮和鈣丟失和氧化損傷關係密切，採用細胞學和動物模型兩類手段,證明使用氫氣可以對抗失重導致的動物骨質丟失,並證明這種效應和關鍵信號分子例如 erk、NfκB 和 iNOS 等關係密切。由於骨質疏鬆不僅在太空飛行，也經常見於臨床長期臥床患者的情況，長期臥床由於長期不使用肌肉運動和承受重力，非常容易發生肌肉萎縮和骨質丟失，這種情況和太空飛行存在類似性，因此本研究也提示，氫氣可能對那些長期臥床患者的骨質丟失也值得嘗試。曾經有研究發現，氫氣對廢用性肌肉萎縮有一定治療作用，因此從這個角度考慮，氫氣對那些臥床患者可能有對肌肉和骨骼的雙重價值。

本研究來自北京 301 醫院急救科，文章發表在《國際骨質疏鬆》雜誌上。文章的題目作者和摘要如下：

Sun Y, Shuang F, Chen DM, Zhou RB. Treatment of hydrogen molecule abates oxidative stress and alleviates bone loss induced by modeled microgravity in rats.

Abstract

Treatment with molecular hydrogen alleviates microgravity-induced bone loss through abating oxidative stress, restoring osteoblastic differentiation, and suppressing osteoclast differentiation and osteoclastogenesis.

INTRODUCTION:

Recently, it has been suggested that hydrogen gas exerts a therapeutic antioxidant activity by selectively reducing cytotoxic reactive oxygen species (ROS). The aim of the present study was to elucidate whether treatment with molecular hydrogen alleviated bone loss induced by modeled microgravity in rats.

METHODS:

Hindlimb suspension (HLS) and rotary wall vessel bioreactor were used to model microgravity in vivo and in vitro, respectively. Sprague-Dawley rats were exposed to HLS for 6 weeks to induced bone loss and simultaneously administrated with hydrogen water (HW). Then, we investigated the effects of incubation with hydrogen-rich medium (HRM) on MC3T3-E1 and RAW264.7 cells exposed to modeled microgravity.

RESULTS:

Treatment with HW alleviated HLS-induced reduction of bone mineral density, ultimate load, stiffness, and energy in femur and lumbar vertebra. Treatment with HW alleviated HLS-induced augmentation of malondialdehyde content and peroxynitrite content and reduction of total sulfhydryl content in femur and lumbar vertebra. In cultured MC3T3-E1 cells, incubation with HRM inhibited modeled microgravity-induced ROS formation, reduction of osteoblastic differentiation, increase of ratio of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand to osteoprotegerin, inducible nitric oxide synthetase upregulation, and Erk1/2 phosphorylation. In cultured RAW264.7, incubation with HRM aggravated modeled microgravity-induced ROS formation, osteoclastic differentiation, and osteoclastogenesis.

CONCLUSION:

Treatment with molecular hydrogen alleviates microgravity-induced bone loss in rats. Molecular hydrogen could thus be envisaged as a nutritional countermeasure for spaceflight but remains to be tested in humans.

PMID:22648000 [PubMed - as supplied by publisher]

細胞學研究方法,日本學者是將培養瓶或板放在一個密封的濕盒內,用三個氣源根據比例通氣,並通過一個排氣空氣體排到房間外,如果先混合在灌入培養瓶,如何操

作？

Over a 2-h period, we dissolved H₂ into DMEM under 0.4 MPa pressure based on the method described by Ohsawa et al. [18]. We dissolved O₂ into a second medium by bubbling O₂ gas at the saturated level, and CO₂ into a third medium by bubbling CO₂ gas. All three media were maintained at atmospheric pressure. Then, we combined the three media (H₂ medium/O₂ medium/CO₂ medium) in the proportion 75:20:5 % (vol/vol/vol) and added fetal bovine serum to achieve a final concentration of 1 %. For culture, we put the combined medium into a culture flask. Then, we filled the culture flask with mixed gas consisting of 75 %H₂, 20 % O₂, and 5 % CO₂ (vol/vol/vol) and cultured cells in the closed culture flask.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-577868.html>

18-2 氫氣水可預防卵巢切除後骨質疏鬆

已有 820 次閱讀 2012-11-6 18:39 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:office 3 style

Hydrogen water consumption prevents osteopenia in ovariectomized rats.pdf

來自北京解放軍總醫院的一項研究發現，給去卵巢動物飲用氫氣水可以有效預防骨質疏鬆，論文目前（2012 年 11 月 6 日）線上發表在《英國藥理學雜誌》上。該課題組曾經報導氫氣對失重引起的骨質疏鬆有預防作用，這應該是其系列研究中的一項。去卵巢手術多見於卵巢腫瘤，卵巢切除可導致雌性激素分泌障礙，導致一系列內分泌異常，當然可以採用激素取代療法進行糾正，另外也可以引起骨質疏鬆，女性更年期後卵巢功能下降也會導致骨質疏鬆。針對這類骨質疏鬆的治療並沒有好的治療和預防手段。許多研究發現，氧化應激也參與骨質疏鬆的形成（這顯然應該是繼發性改變），最近研究發現氫氣作為一種良好的抗氧化物質，可以針對性中和羥基自由基和亞硝酸陰離子，從而產生抗氧化治療作用。本研究工作的目的正是希望確定氫氣是否具有預防卵巢切除後骨質疏鬆的作用。

將切除卵巢的動物飼養氫氣水 3 月（水中氫氣濃度 1.3 ± 0.2 mg/l，1.3 ppm）。然後採集血液和股骨和椎骨進行各類分析。研究結果發現，氫氣水對切除卵巢動物的雌激素水準沒有影響（不太可能有影響？），但可以避免股骨和椎骨骨質減少，包括骨礦物質量和礦物質密度。對卵巢切除後骨骼的極限負荷和剛度等機械

應力（翻譯可能不準確），骨小梁體積比、骨小梁數量、骨小梁厚度等影響均有保護作用。對氧化應激和炎症也產生抑制作用，如 IL-6 和 TNF α 的 mRNA 明顯下降，不過股骨 eNOS 水準和血液 NO 水準增加。

研究結果說明，氫氣水可以預防因為刺激素剝奪後氧化應激引起的骨質丟失。

Hydrogen water consumption prevents osteopenia in ovariectomized rats

Accumulating evidence indicates an important role of oxidative stress in the progression of osteoporosis. Recently it was demonstrated that hydrogen gas, as a novel antioxidant, could selectively reduce hydroxyl radicals and peroxynitrite anion to exert potent therapeutic antioxidant activity. The aim of present work was to investigate the effect of hydrogen water consumption on ovariectomy-induced osteoporosis. Ovariectomized rats were fed with hydrogen water (HW, 1.3 $\pm$ 0.2 mg/l) for 3 months. Then, blood was collected and femur and vertebrae were removed for evaluation of the effect of HW on bone. HW consumption in ovariectomized rats had no significant effect on estrogen production, but prevented the reduction of bone mass including bone mineral content and bone mineral density in femur and vertebrae, and preserved mechanical strength including ultimate load, stiffness, and energy, and bone structure including trabecular bone volume fraction, trabecular number, and trabecular thickness in femur, and preserved mechanical strength including ultimate load and stiffness, and bone structure including trabecular bone volume fraction and trabecular number in vertebrae. In addition, treatment with HW abated oxidative stress and suppressed IL-6 and TNF α mRNA expressions in femur of ovariectomized rats; treatment with HW increased femur endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activity and enhanced circulating nitric oxide (NO) level in ovariectomized rats. Hydrogen water consumption prevents osteopenia in ovariectomized rats possibly through the ablation of oxidative stress induced by estrogen withdrawal.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-629864.html>

18-3 氫氣可否治療骨關節炎？

已有 1017 次閱讀 2012-3-7 00:47 | 個人分類:[氫氣效應基礎](#) | 系統分類:[科研筆記](#) | 關鍵字: class 關節炎 office normal style

來自中南大學的一篇通訊，發表在 African Journal of Pharmacy and Pharmacology。作者根據氫氣的抗氧化、抗炎症作用報導，提出可以用氫氣治療骨關節炎的看法。雖然氫氣治療疾病的研究目前已經很多，但仍沒有關於關節炎方面的報導。相信氫氣對類風濕等關節炎應該有不錯的治療效果。

活性氧和骨關節炎的關係非常密切。氫氣作為一種選擇性抗氧化物質，可以中和強毒性自由基。根據最近的研究，本文提出氫氣作為一種新的治療手段可以用於治療骨關節炎的假說。根據文獻檢索，本文回顧分析了 2011 年 7 月前發表的關於活性氧、骨關節炎和氫氣相關的同行評議英文論文。骨關節炎的病理生理因素非常多，其中活性氧在該疾病的啟動和發展中具有重要地位，特別是在軟骨細胞壞死和骨質破壞中發揮重要調節作用。由於在許多動物模型和臨床疾病中證明氫氣的顯著治療價值。本文提出氫氣可以通過抗氧化抗炎症治療骨關節炎的假說。當然要證明該假說，需要許多基礎和臨床研究來證明。

全文：

<http://www.academicjournals.org/ajpp/PDF/pdf2012/8%20Feb/Li%20and%20Wang.pdf>

Can hydrogen retard the progression of osteoarthritis?

Ding Li and WanChun Wang*

Department of Orthopaedics, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Middle Ren-Min Road No. 139, Changsha, Hunan 410011, China.

Accepted 17 January, 2012

There is a direct relationship between reactive oxygen species (ROS) and the progression of osteoarthritis (OA). Hydrogen is considered as a selective antioxidant, which can neutralize the superfluous ROS. This investigation aimed to describe whether hydrogen can be used as a new treatment to retard the progression of OA based on recent studies. The peer-reviewed literature published prior to July, 2011 in the PubMed database was searched using pre-defined search criteria. Articles, published in English, were selected for their relevance to ROS, hydrogen or OA. The pathogenesis of OA is multifactor. Studies have revealed that ROS can contribute to the onset and progression of OA by inducing indispensable chondrocyte death and matrix degradation. Meanwhile, hydrogen is considered to be a selective antioxidant and can be used as a kind of therapeutic medical gas which has recently been explored in animal model and in clinic. We propose a hypothesis that hydrogen may be a new treatment to retard the progression of OA, although further researches need to be carried out *in vivo* or clinical studies

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-544863.html>

18-4 氫氣抑制破骨細胞分化

已有 901 次閱讀 2013-11-9 21:40 |個人分類:[氫氣細胞學研究](#)|系統分類:[科研筆記](#)

氫氣生物學效應發現以來，大量研究發現，氫氣對多種炎症相關疾病具有治療作用，但在骨相關疾病的研究比較少見，最近來自山東濰坊 89 醫院骨科 Li DZ 等的一項研究發現，氫氣對骨骼炎症引起的破骨細胞分化有抑制作用，這一研究對指導氫氣在骨骼相關疾病的應用有一定價值。

破骨細胞分化和許多骨質丟失相關疾病有重要關係。該研究主要評價了氫氣對 NF κ B 配體 RANKL 誘導的破骨細胞分化。結果發現，氫氣處理可以抑制 RANKL 誘導的 RAW264.7 和 BMMs 細胞分化。可以抑制 RANKL 誘導的 BMMs 骨吸收陷窩形成。破骨特意標誌分子包括抗酒石酸酸性磷酸酶、降鈣素受體、組織蛋白酶 K、金屬蛋白酶 9、II 型碳酸酐酶和空泡型 H⁺ATP 酶降低。同時細胞內活性氧水準、NADPH 氧化酶活性、Rac1 活性和 Nox1 表達均明顯下降。線粒體活性氧減少，Nrf2 細胞核轉位增強，血紅素加氧酶活性增加。另外，氫氣可以抑制 c1 和 c-Fos 表達。抑制 NF- κ B 活性，減少 P38、erk、cJNK 和 AKT 磷酸化。

研究結果提示，氫分子可以抑制 RANKL 誘導的破骨細胞分化，這一作用和活性氧產生、NF- κ B、MAPK 和 AKT 通路受抑制有關。

目前該論文 Treatment with hydrogen molecules prevents RANKL-induced osteoclast differentiation associated with inhibition of ROS formation and inactivation of MAPK, AKT and NF-kappa B pathways in murine RAW264.7 cells. 線上發表在日本骨和礦物質研究學會的雜誌 [J Bone Miner Metab](#) 上。

[Treatment with hydrogen molecules prevents RANKL-induced osteoclast differentiation.pdf](#)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-740391.html>

第 19 章 氫對於脊髓之治療

19-1 氫氣生理鹽水對脊髓缺血的治療作用

已有 599 次閱讀 2013-4-18 11:23 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣 治療

來自國內多家單位合作的一項關於氫氣生理鹽水治療脊髓缺血再灌注損傷的研究，最近線上發表在《腦研究》。過去曾經有報導呼吸氫氣對這一疾病治療效果的研究，本研究採用注射氫氣生理鹽水的方法，再次驗證了氫氣對脊髓缺血的治療效果。

脊髓缺血是臨床上大血管手術中非常常見併發症，由於大血管手術，特別是主動脈手術過程中必須阻斷血流，而所支配的下肢、腹腔器官和脊髓都可能受到缺血再灌注損傷，而脊髓對缺血最為敏感，因此是非常常見的臨床問題。當然在脊髓創傷和脊髓血栓形成也可以發生脊髓缺血損傷。

本研究採用兔脊髓缺血再灌注損傷模型，採用靜脈注射氫氣生理鹽水的方法，並對線粒體、氧化損傷、炎症反應和細胞凋亡等方面的指標進行了觀察，結果發現，氫氣生理鹽水治療可以有效治療脊髓缺血損傷。提示氫氣生理鹽水在脊髓損傷上具有潛在應用價值。

Beneficial effects of hydrogen-rich saline against spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits

Leshun Zhou^{a, 1}, Xiaowu Wang^{b, 1}, Weining Xue^{c, d, 1}, Keliang Xie^e, Yi Huang^f, Hongguang Chen^e, Gu Gong^{a, ,}, Yi Zeng^{f, , a} Department of Anesthesiology, General Hospital of Chengdu Military Command, Chengdu 610083, Sichuan Province, P. R. China

^b Centre of Cardiovascular Surgery, Guangzhou General Hospital, Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, Guangdong Province, P. R. China

^c Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, 710038, Shaanxi Province, P. R. China

^d Department of First Surgery, No. 22 Hospital of PLA, Geermu 816000, Qinghai Province, P. R. China

^e Tianjin Institute of Anesthesiology, Department of Anesthesiology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, P. R. China

^f Department of Anesthesiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, P. R. China

Highlights

- Hydrogen-rich saline is beneficial to spinal cord ischemia-reperfusion injury.
- Activation of mitoKATP channels contributes to the protection of hydrogen-rich saline.
- Hydrogen-rich saline can reduce oxidative stress, inflammatory cytokines and apoptosis.

Abstract

Hydrogen-rich saline (HS) is reported to be a new therapeutic agent in ischemia-reperfusion (I/R)-induced organ damage. The present study was designed to investigate the beneficial effects of HS against spinal cord I/R injury and its associated mechanisms. Spinal cord ischemia was induced by infrarenal aortic occlusion for 20 min in male New Zealand white rabbits. Different doses of HS were intravenously (i.v.) administered at 5 min before or after the beginning of reperfusion. Moreover, the roles of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels (mitoKATP), oxidative stress, inflammatory cytokines and apoptosis was assessed. Here, we found that I/R-challenged rabbits exhibited significant spinal cord injury characterized by the decreased numbers of normal motor neurons and hind-limb motor dysfunction, which was significantly ameliorated by 5 mL/kg and 10 mL/kg HS treatment before reperfusion or 10 mL/kg HS treatment after reperfusion. However, the protective effects of HS treatment in spinal cord I/R injury were partially abolished by the selective mitoKATP channel blocker 5-hydroxydecanoate (5-HD). Moreover, we showed that the beneficial effects of 10 mL/kg HS treatment against spinal cord I/R damage were associated with the decreased levels of oxidative products [8-iso-prostaglandin F₂ α (8-iso-PGF₂ α) and malondialdehyde (MDA)] and pro-inflammatory cytokines [tumor necrosis factor- α (TNF- α) and high-mobility group box 1 (HMGB1)], as well as the increased activities of antioxidant enzymes [superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT)] in serum at 6 h, 12 h, 24 h, 48 h and 72 h after reperfusion and in spinal cord at 72 h after reperfusion. Furthermore, HS treatment (10 mL/kg) reduced caspase-3 activity in the spinal cord of this model. Thus, HS may be an effective therapeutic agent for spinal cord I/R injury via activation of mitoKATP channels as well as reduction of oxidative stress, inflammatory cytokines and apoptosis.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-681391.html>

19-2 氫氣對脊髓缺血損傷的治療作用

已有 1877 次閱讀 2010-12-18 07:01 |個人分類:呼吸氫氣|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣

氫氣的選擇性抗氧化的發現，引起了氫氣生物學研究的熱潮，氫氣治療各類器官移植、缺血再灌注損傷、炎症研究是氫氣生物學領域的主要研究內容。國內研究氫氣生物學效應最多的單位是第二軍醫大學，其次是第四軍醫大學。第四軍醫大學已經先後發表採用呼吸氫氣治療膿毒症和腦創傷方面的論文3篇，現又發表1篇氫氣對脊髓缺血損傷的治療作用，這些文章的特點是，全部採用呼吸氫氣的給氫氣手段，都來自西京醫院麻醉科。

脊髓缺血所引發一系列損傷性生化改變將導致細胞內鈣聚集，氧自由基含量增高，從而損傷脊髓內神經元，造成不可逆的脊髓功能損害。脊髓缺血比腦缺血少見，主要原因為：脊髓動脈硬化比腦動脈少；脊髓供血網路豐富；脊髓對缺血有較強耐受力。由脊髓本身病變所引起的脊髓缺血，症狀可為短暫性的，也可呈永久性的。脊髓缺血逐漸嚴重後也可呈進行性截癱，產生感覺缺失平面及膀胱等括約肌障礙。臨床上脊髓缺血是血管外科手術的常見併發症，與系統炎症綜合症類似，都是麻醉科學比較關注的重要疾病類型。

第四軍醫大學過去一直脊髓缺血等中樞神經系統損傷方面有許多研究積累，過去我比較熟悉他們採用呼吸高壓氧預適應保護脊髓缺血的工作，該文章在高壓氧預適應方面是一篇經典只作，是目前國際上高壓氧預適應方面引用比較高的幾篇論文之一。

本研究採用兔脊髓缺血再灌注模型，通過觀察呼吸氫氣治療後動物的行為學、形態學和氧化損傷相關指標的改變，證明呼吸氫氣能有效治療脊髓缺血再灌注損傷。本研究是國際上第一篇研究氫氣治療脊髓缺血損傷的研究，幾個月前，第二軍醫大學長征醫院曾經報導過注射氫氣鹽水治療脊髓創傷的研究。這兩個研究都來自中國，中國學者在脊髓創傷和缺血損傷方面有一些自己的特色。本研究的內容比較豐富，發表在 Brain res 上有一些遺憾。

Research highlights:

1. 2% and 4 % H₂ treatment significantly attenuated spinal cord ischemia-reperfusion injury;
2. H₂ treatment significantly reduced the levels of oxidative products (8-iso-PGF₂ α and MDA) in serum and spinal cord;
3. H₂ treatment significantly upregulated the activities of antioxidant enzymes (SOD

and CAT) in serum and spinal cord;

4. H₂ treatment significantly decreased the levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- α and HMGB1) in serum and spinal cord;
5. H₂ treatment significantly reduced motor neuron apoptosis of spinal cord;
6. H₂ inhalation may be an effective therapeutic strategy for spinal cord I/R damage

Beneficial Effects of Hydrogen Gas against Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits

Abstract: Recently, hydrogen gas (H₂) is reported to be a new therapeutic agent in organ damage induced by ischemia-reperfusion (I/R). The present study was designed to investigate the beneficial effects of H₂ against spinal cord I/R injury and its associated mechanisms. Spinal cord ischemia was induced by infrarenal aortic occlusion for 20 min in male New Zealand white rabbits. Treatment with 1%, 2% or 4% H₂ inhalation was given from 10 min before reperfusion to 60 min after reperfusion (total 70 min). Here, we found that I/R-challenged animals showed significant spinal cord damage characterized by the decreased numbers of normal motor neurons and hind-limb motor dysfunction, which was significantly improved by 2% and 4 % H₂ treatment. Furthermore, we found that the beneficial effects of H₂ treatment against spinal cord I/R injury were associated with the decreased levels of oxidative products [8-iso-prostaglandin F₂ α (8-iso-PGF₂ α) and malondialdehyde (MDA)] and pro-inflammatory cytokines [tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and high-mobility group box 1 (HMGB1)], as well as increased activities of antioxidant enzymes [superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT)] in serum and spinal cord. In addition, H₂ treatment reduced motor neuron apoptosis in the spinal cord of this model. Thus, H₂ inhalation may be an effective therapeutic strategy for spinal cord I/R damage.

論文投稿版全文 ms

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-394720.html>

19-3 氫氣生理鹽水可治療大鼠脊髓損傷

已有 3302 次閱讀 2010-3-21 15:52 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|
關鍵字:氫氣

氫氣治療腦缺血再灌注損傷是 07 年被發現的，隨後人們先後證明對其他器

官缺血再灌注損傷中的作用，例如在心臟、肝臟、小腸等，但仍沒有關於脊髓損傷的文章，長征醫院麻醉科袁紅斌教授課題組率先在脊髓損傷方面做出了研究，剛剛獲得消息得知，最近該研究被 Neurochemical Research 接受。這應該是國際上首次關於氫氣在脊髓損傷治療中效應的報導。

脊髓損傷是各類創傷中比較重要的類型，由於容易導致患者脊髓功能障礙，嚴重影響患者生活品質，一直是臨床急救醫學非常關注的課題，儘管經過長期大量的臨床與基礎研究，但對該疾病仍缺乏特別有效的治療手段。最近關於炎症反應在脊髓損傷中的作用逐漸受到重視，而炎症反應中非常重要的一個因素就是氧化應激損傷，因此通過減輕氧化應激。氫氣的抗氧化效應的發現使人們意識到氫氣可能對炎症也具有潛在的應用價值。最近在小腸缺血，小腸、心臟和腎臟移植等研究中，發現呼吸氫氣或氫氣水都具有抗炎症作用。氫氣對脊髓損傷後炎症是否具有對抗作用，從而發揮治療脊髓損傷的作用，是非常值得嘗試的研究課題。本研究通過製備穩定的動物模型，通過檢測脊髓損傷後細胞凋亡、氧化損傷和神經營養因素等指標，初步確定，氫氣具有治療脊髓損傷的作用。儘管該研究尚需要更加深入細緻的細胞學和分子機制研究，但提示氫氣在脊髓損傷中具有潛在的臨床應用價值。

In the present study, we examined the mechanisms of hydrogen-rich saline, a reported therapeutic antioxidant, in the treatment of acute spinal cord contusion injury. Male Sprague-Dawley rats were used to produce a standardized model of contuses spinal cord injury (125 kdyn force). Hydrogen-rich saline was injected intraperitoneally (5ml/kg) immediately, and at 24 and 48 hours after injury. All rats were sacrificed at 72 hours after spinal cord injury (SCI). Apoptotic cell death, oxidative stress, inflammation, level of Brain derived neurotrophic factor (BDNF) were evaluated. In addition, locomotor behavior was assessed using the Basso, Beattice and Bresnahan (BBB) scale. We observed that administration of hydrogen-rich saline decreased the number of apoptotic cells, suppressed oxidative stress, and improved locomotor functions. Hydrogen-rich saline increased the release of BDNF. In conclusion, hydrogen-rich saline reduced acute spinal cord contusion injury, possibly by reduction of oxidative stress and elevation of BDNF.

全文快報 pdf

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-304952.html>

第 20 章 氫氣對口腔疾病的治療

20-1 氫氣水可以治療牙周病

已有 1457 次閱讀 2011-10-15 11:24 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:論文交流|關鍵字:xml office 牙周病 style black

Hydrogen-rich water attenuates experimental periodontitis in a rat model.pdf

這是首次將氫氣用在口腔疾病的研究，這一研究的重要性是給我們提供了新的治療疾病類型，但這一疾病的重要性是發病率特別高，大部分人都會在某一階段存在一定的牙齒問題，而牙周病又占比較高的比例。這一疾病不僅適合進行臨床研究，而且適合個人嘗試。氫氣水非常容易獲得，對這個疾病，可以不需要飲用（但不限制），只需要漱口或含在口中就可以達到治療目的。從個人的體會看，口腔疾病，例如口腔潰瘍，直接漱口效果是非常理想的。希望很快將能看到人體試驗的報告。

本研究論文剛剛發表，目前尚沒有獲得全文，只是根據摘要的理解，可能存在偏差，引用請注意查看全文。

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-051X.2011.01801.x/full>

活性氧在牙周病的發展過程中發揮重要作用。因為氫氣分子可以作為活性氧清除劑，我們檢測了富氫氣水對大鼠牙周病的治療效果。將縫合線放在大鼠上頷骨白齒周圍 4 周誘導牙周病，動物給飲普通水或富氫氣（對牙周病來講，反復用氫氣水漱口，或者用嘴含氫氣更好，不過動物可不會漱口）。結果發現：與正常無牙周病大鼠比較，飲用普通水的牙周病大鼠血清中活性氧隨著時間延長逐漸增加，同時齒槽骨出現中性顆粒細胞浸潤和骨質丟失（大概是牙周病的典型表現）。飲用富氫氣水牙周病大鼠血清中活性氧沒有增加，4 周後齒槽骨 8oHdG 和硝基酪氨酸表達減少（氧化損傷指標），而且中性顆粒細胞浸潤和骨質丟失也明顯受到保護。而且與炎症有關的信號傳導通路 MAPK 也受到明顯抑制。

結論：氫氣可以通過降低齒齦周圍炎症氧化損傷預防牙周病。

Hydrogen-rich water attenuates experimental periodontitis in a rat model

Kenta Kasuyama, Takaaki Tomofuji, Daisuke Ekuni, Naofumi Tamaki, Tetsuji Azuma, Koichiro Irie, Yasumasa Endo, Manabu Morita. Journal of Clinical Periodontology

Keywords: animal studies; antioxidants; hydrogen-rich water; oxidative stress; periodontitis

Abstract

Aim

Reactive oxygen species (ROS) contribute to the development of periodontitis. As molecular hydrogen can act as a scavenger of ROS, we examined the effects of treatment with hydrogen-rich water on a rat model of periodontitis.

Material & Methods

A ligature was placed around the maxillary molars for 4 weeks to induce periodontitis, and the animals were given drinking water with or without hydrogen-rich water.

Results

The rats with periodontitis which were treated with pure water showed a time-dependent increase in serum ROS level. Compared with the rats without periodontitis, the periodontitis-induced rats which were given pure water also showed polymorphonuclear leucocyte infiltration and alveolar bone loss at 4 weeks. Hydrogen-rich water intake inhibited an increase in serum ROS level and lowered expression of 8-hydroxydeoxyguanosine and nitrotyrosine in the periodontal tissue at 4 weeks. Such conditions prevented polymorphonuclear leucocyte infiltration and osteoclast differentiation following periodontitis progression. Furthermore, inflammatory signalling pathways, such as mitogen-activated protein kinases, were less activated in periodontal lesions from hydrogen-rich water-treated rats as compared with pure water-treated rats.

Conclusion

Consuming hydrogen-rich water might be beneficial in suppressing periodontitis progression by decreasing gingival oxidative stress.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-497037.html>

第 21 章 氫氣治療中毒

21-1 氫氣對抗砒霜中毒

已有 988 次閱讀 2013-7-29 08:32 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:論文交流

氫氣對抗砒霜中毒

砷及其化合物的急性毒性與其水溶性有關。在自然界中，砷主要以硫化物的形式存在，如雄黃(As₂S₃)、雌黃(As₂S₃)等，常以混合物的形式分佈於各種金屬礦石中。三氧化二砷曾用作外用中藥、殺鼠藥、殺蟲劑、消毒防腐劑。砷化合物還包括：殺蟲劑如砷酸鈣、砷酸鉛、亞砷酸鉛；除草劑如亞砷酸鈉、亞砷酸鈣；殺菌劑如五氧化二砷；木材防腐劑如砷酸；有機砷農藥如甲基砷酸鋅、甲基砷酸鈣、甲基砷酸鐵胺、退菌特等；含砷顏料、巴黎；半導體原材料如高純砷、砷化鎵；化工原料如三氯化砷，砷與銅、鉛製成的合金；含砷藥物如抗癌藥、抗梅毒藥、枯痔散等。土壤或水源中含砷量過高(>0.1mg/L)，可使居民發生地方性砷中毒，在印度與南、北美洲以及我國新疆、內蒙古和臺灣地區均有報告。

砷化合物可使神經系統、心、肝、腎等多臟器受損，其毒作用機制可能與以下環節有關：1．抑制含巰基酶的活性 砷化合物能與體內許多參與細胞代謝的含巰基的酶結合，如細胞色素氧化酶、單胺氧化酶、葡萄糖氧化酶、膽鹼氧化酶、丙氨酸轉氨酶、天冬氨酸轉氨酶、丙酮酸氧化酶、 α -谷氨酸氧化酶、丙酮酸脫氫酶以及富馬酮酸脫氫酶等，使酶失去活性，干擾細胞的氧化還原反應和能量代謝，故可導致多臟器系統的損害。2．促使氧化磷酸化解偶聯。減少細胞能量供應，這屬於化學性缺氧。3．直接損傷血管壁。砷可直接損傷臟器毛細血管壁或作用于血管舒縮中樞，使毛細血管擴張，血管通透性改變，血管平滑肌麻痺。4．誘導促進生長的細胞因數，這可能與砷所致皮膚癌的機制有關。5．干擾 DNA 合成與修復 砷可與去氧核糖核酸聚合酶結合，影響 DNA 的合成與修復；還可直接與巰基反應導致 DNA 鏈、DNA-DNA 交聯或 DNA-蛋白交聯的斷裂；五價砷通過取代磷插入 DNA 結構產生不穩定鍵，亦可造成 DNA 複製或轉錄的錯誤。砷的致癌作用雖未獲得足夠的動物實驗證據，但根據人群資料已確定砷為對人的致癌物。

中毒患者應即脫離與砷的接觸，應用絡合劑加速驅排體內的砷，並給予對症治療。意外經口中毒者應及早用溫水、生理鹽水或 1%碳酸氫鈉溶液洗胃，隨後由胃管內注入活性炭 30g 及氧化鎂 20—40g 或蛋白水(4 只雞蛋的蛋清加水 1 杯拌勻)，以除去胃內殘餘的砷化合物；也可以新製備的氫氧化鐵解毒劑，每 5~10min 經口或經胃管給一次，直至嘔吐停止為止，以期與砷形成不溶性絡合物砷酸鐵，爾後再給予硫酸鈉 20~30g 導瀉。絡合劑二巰丙磺鈉、二巰丁二鈉對砷中毒者都有較好的驅砷效果，已取代二巰丙醇及青黴胺，應儘早應用。

急性期的對症治療應注意防止或糾正脫水、休克及電解質紊亂。慢性砷中毒者的角化過度的皮膚病變，可外用 5% 二巰丙醇油膏和可的松軟膏，部分病人能獲好轉。砷性皮膚原位癌常系多發，局部切除仍不能完全防止復發與轉移。

二巰丙醇屬於還原劑，本質可以算作抗氧化治療，從這個角度看，抗氧化應該是治療砷中毒的手段，不過全身治療除用絡合物以外，並沒有針對發病過程的針對性治療，而且絡合物由於容易導致一些生理性金屬離子被誤殺，而導致嚴重副作用。氫氣作為一種新的抗氧化物質，可以全身應用，也許可以作為這類重金屬中毒一種手段。

來自臺灣高雄醫科學的學者最近發表在《亞洲地球科學雜誌》的一篇文章，針對氫氣對抗砷中毒的問題進行了探討。他們採用肌漿網鈣泵抑制劑毒胡蘿蔔素和 ATP 誘導的原代培養的角質形成細胞內遊離鈣離子震盪為指標。研究發現，砷可以引起角質形成細胞氧化損傷，抑制肌漿網鈣泵抑制劑毒胡蘿蔔素和 ATP 誘導的原代培養的角質形成細胞內遊離鈣離子震盪，而用二巰丙醇和氫氣可以抑制上述改變。研究說明氫氣或許可以作為慢性砷中毒的一種有效手段。

Hydrogen-enriched water restoration of impaired calcium propagation by arsenic in primary keratinocytes

Arsenic induces oxidative stress and inhibits ATP- and thapsigargin-induced calcium propagation in epidermal keratinocytes.

Pretreatment of arsenic-treated keratinocytes with reducing agents partially restored the calcium propagation.

Arsenic impairs calcium propagation, likely through oxidative stress and interactions with thiol groups in membrane proteins.

Endemic contamination of artesian water for drinking by arsenic is known to cause several human cancers, including cancers of the skin, bladder, and lungs. In skin, multiple arsenic-induced Bowen's disease (As-BD) can develop into invasive cancers after decades of arsenic exposure. The characteristic histological features of As-BD include full-layer epidermal dysplasia, apoptosis, and abnormal proliferation. Calcium propagation is an essential cellular event contributing to keratinocyte differentiation, proliferation, and apoptosis, all of which occur in As-BD. This study investigated how arsenic interferes calcium propagation of skin keratinocytes through ROS production and whether hydrogen-enriched water would restore arsenic-impaired calcium propagation. Arsenic was found to induce oxidative stress and inhibit ATP- and thapsigargin-induced calcium propagation. Pretreatment of arsenic-treated keratinocytes by hydrogen-enriched water or beta-mercaptoethanol with potent anti-oxidative effects partially restored the propagation of calcium by ATP and by thapsigargin. It was concluded that arsenic may impair calcium propagation, likely through oxidative stress and interactions with thiol groups in membrane proteins.

21-2 氫氣對百草枯中毒肺損傷的治療作用

[pdf](#)

百草枯中毒肺損傷，這是臨床上非常棘手而且讓人無奈的疾病，患者經常是站著來醫院就醫，躺著離開醫院，無論對患者家屬，還是對臨床醫生，都是一個給人心裡負擔很重的疾病。目前沒有任何有肯定效果的治療手段。由於百草枯中毒是一個比較可靠的氧化損傷模型，多年來一直有不少研究利用這個模型研究各類氧化損傷的機制。我們選擇這個模型也是考慮到上述兩個因素。

去年國內曾經有報導呼吸氫氣治療百草枯中毒肺損傷，當時給我的感覺是，研究的內容非常新，但為什麼沒有在國際上發表，我相信可能不是為了幫助國內期刊的影響力，可能的因素是沒有國際期刊投稿的經驗，或者英文寫作或者沒有信心等原因。我們這個研究從新意上僅僅改變了給氫氣的方式，從研究指標上並沒有特別的新意。因此需要更深入的研究。

該疾病的治療原則是減少毒物的吸收、促進體內毒物排泄、加強支持治療。首先用矽酸鋁(bentonite)，或漂布土(Fuller's earth)或經胃管每2小時給活性炭60克作胃腸灌洗；繼可用血液灌流吸附毒物往往能挽救重危患者。有作者用過氧化物歧化酶(superoxidedismutase)預防氧離子形成，或用大劑量VitE作抗氧化劑療法，但其療效尚未肯定。由於高濃度氧吸入能增強百草枯的毒性作用，故氧療時，氧濃度不宜過高，使動脈血氧分壓達到70mmHg即可。在慢性中毒的患者，通常給予大劑量皮質類固醇，可減輕症狀，但對病理變化改善不明顯。呼吸困難者應及時作人工輔助呼吸。急性中毒者，血漿中百草枯水準與生存率有一定關係，若在攝入後6、8、24小時血液中除銹劑濃度超過2、1.2和0.2mg/L，則難以存活。國外報導本病死亡率約33%~50%。

百草枯口服後吸收快，主要蓄積在肺和肌肉中，排泄緩慢，因此毒性作用可持續存在。病變主要發生於肺，稱為百草枯肺(paraquet lung)。除銹劑能產生過氧化物離子(O⁻²)損害I型和II型肺泡上皮細胞，引起腫脹、變性和壞死，抑制肺表面活性物質的產生。基本病變為增殖性細支氣管炎和肺泡炎。肺的形態學變化取決於攝入後生存期的長短。在1周內死亡者，示肺充血、水腫，肺臟重量增加，類似於氧中毒。生存期超過1周者，肺泡滲出物(含脫落的肺泡上皮碎屑、巨噬細胞、紅細胞及透明膜)機化、單核細胞浸潤、出血和間質成纖維細胞增生、肺泡間質增厚，其結果發生廣泛的纖維化，形成蜂窩狀肺及細支氣管擴張。百草枯中毒可引起腎小管壞死，肝中央小葉細胞損害、壞死、心肌炎、肺動脈中層增厚，腎上腺

皮質壞死等。

百草枯，稱為百草枯肺(paraquet lung)(1,1'-二甲基-4,4'-二氯二吡啶 1,1'-dimethyl-4,4'-dipyridiumdichloride)是一種強烈的殺滅雜草的除銹劑，對人、畜有很強的毒性作用。大多數由於誤服或自殺口服引起中毒，但也可經皮膚吸收中毒致死。二十世紀五十年代末，百草枯的除草作用被發現，1962 年首次在市場上銷售。目前，百草枯是世界除草劑市場上第二大滅草劑，已在 100 多個國家登記註冊使用。

百草枯是速效觸滅型除草劑，噴灑後能夠很快發揮作用，接觸土壤後迅速失活。在土壤中無殘留。正常使用情況下對野生動物和環境無危害。正確的使用對噴灑作業人員的健康無不良影響。

在發達國家和發展中國家，百草枯被廣泛的在多種作物上使用，促進了農業生產力的提高。使用這種除草劑可減少耕種作業，有助於防止土壤被侵蝕，保持土壤濕度，有利於促進無需消耗時間和能量的“免耕農業”或“直播農業”開展。

Consumption of hydrogen water reduces paraquat-induced acute lung injury in rats

Shulin Liu, Kan Liu, Qiang Sun, Wenwu Liu, Weigang Xu, Petar Denoble, Hengyi Tao*, Xuejun Sun*.

*Co-correspondence Authors

Correspondence Author's Institution:

Department of Diving Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, 800 Xiangyin Road, Shanghai 200433, P.R. China.

Address for Correspondence:

Hengyi Tao, Department of Diving Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, 800 Xiangyin Road, Shanghai 200433, P.R.China. Tel: (+86 21) 8187 1143, FAX: (+86 21) 8187 1143. E-mail:taohengyi@hotmail.com.

Xuejun Sun, Department of Diving Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, 800 Xiangyin Road, Shanghai 200433, P.R.China. Tel: (+86 21) 8187 1141, FAX: (+86 21) 6549 2382. E-mail:sunxjk@hotmail.com.

Abstract

Exposure to paraquat leads to acute lung injury, which is characterized by lung tissue and alveolar edema formation, congestion, intra-alveolar hemorrhage, as well as

endothelial and epithelial cells apoptosis or necrosis. Oxidative stress is widely accepted as a contributor to paraquat-induced acute lung injury. Recent studies have reported that molecular hydrogen is an efficient antioxidant and consumption of water with dissolved molecular hydrogen to a saturated level (hydrogen water) prevents oxidative stress-induced diseases. Here, we investigated whether consumption of saturated hydrogen saline protects rats against paraquat-induced acute lung injury. Adult male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into four groups : Control group; hydrogen water-only group (HW group); paraquat-only group (PQ group); paraquat and hydrogen water group (PQ+HW group). The rats in control group and HW group drank pure water or hydrogen water; the rats in PQ group and PQ+HW group were intraperitoneally injected with paraquat (35 mg/kg) and then provided pure water or hydrogen water ad libitum for 72 h, respectively. The pleural effusion, lung wet to dry weight ratio (W/d ratio), the concentration of protein and total cell counts in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were measured. Lactate dehydrogenases (LDH) in BALF and malondialdehyde (MDA) level in lung tissue were measured to examine the oxidative damage. Hematoxylin and eosin (H&E) and TUNEL staining were used to examine histological changes and apoptosis. The results obtained showed that hydrogen water ameliorated these biochemical and histological lung alterations induced by PQ in rats at the end of 72 hours, demonstrating that hydrogen water alleviated paraquat-induced acute lung injury possibly by inhibition of oxidative damage.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-403003.html>

21-3 氫氣治療慢性氧中毒

已有 2528 次閱讀 2010-4-24 19:48 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵字:氫氣

到目前為止，氫氣抗氧化的研究幾乎包括所有與氧化損傷有關的疾病：缺血再灌注、炎症、藥物毒性、創傷、放射損傷、氧中毒。將來的研究內容需要在深度和機制上更進一步，在這樣簡單更換模型驗證治療效果的研究發表論文將逐漸困難。

Undersea Hyperb Med. 2010 May-Jun;37(3):185-92. [全文下載](#)

Saturated hydrogen saline protects the lung against oxygen toxicity.

Zheng J, Liu K, Kang Z, Cai J, Liu W, Xu W, Li R, Tao H, Zhang JH, Sun X.

Abstract

Exposure to high oxygen concentrations leads to acute lung injury, including lung tissue and alveolar edema formation, congestion, intra-alveolar hemorrhage, as well as endothelial and epithelial cell apoptosis or necrosis. Several studies have reported that molecular hydrogen is an efficient antioxidant by gaseous rapid diffusion into tissues and cells. Moreover, consumption of water with dissolved molecular hydrogen to a saturated level (hydrogen water) prevents stress-induced cognitive decline in mice and superoxide formation in mice. The purpose of the present study was to investigate the effect of saturated hydrogen saline on pulmonary injury-induced exposure to >98% oxygen at 2.5 ATA for five hours. Adult male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into three groups: control group, saline group and saturated hydrogen saline group. Hematoxylin and eosin (H&E) staining were used to examine histological changes. The lung wet to dry (W/D) weight ratio was calculated. The concentration of protein and total cell counts in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were measured. Lactate dehydrogenase (LDH) in serum and BALF were measured by spectrophotometer. The light microscope findings showed that saturated hydrogen saline reduced the impairment when compared with the saline group: Saturated hydrogen saline decreased lung edema, reduced LDH activity in BALF and serum, and decreased total cells and protein concentration in BALF. These results demonstrated that saturated hydrogen saline alleviated hyperoxia-induced pulmonary injury, which was partly responsible for the inhibition of oxidative damage.

PMID: 20568549 [PubMed - in process]

Saturated hydrogen saline protects lung against oxygen toxicity

Abstract

Exposure to high oxygen concentration leads to acute lung injury, including lung tissue and alveolar edema formation, congestion, intra-alveolar hemorrhage, as well as endothelial and epithelial cell apoptosis or necrosis. Several studies have reported that molecular hydrogen is an efficient antioxidant by gaseous rapid diffusion into tissues and cells. Moreover, consumption of water with dissolved molecular hydrogen to a saturated level (hydrogen water) prevents stress-induced cognitive decline in mice, and the superoxide formation in mice. The purpose of the present study was to investigate the effect of saturated hydrogen saline on pulmonary injury induced exposure to >98% oxygen at 2.5 ATA for 5 hours. Adult male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into three groups : control group, saline group, and saturated hydrogen saline group. Hematoxylin and eosin (H&E) staining were used to examine histological changes. The lung wet to dry weight ratio was calculated. The concentration of protein and total cell counts in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were measured.

Lactate dehydrogenase (LDH) in serum and BALF were measured by spectrophotometer. The light microscope findings showed that saturated hydrogen saline reduced the impairment when compared with saline group; saturated hydrogen saline decreased lung edema, reduced LDH activity in BALF and serum, and decreased total cells and protein concentration in BALF. These results demonstrated that saturated hydrogen saline alleviated hyperoxia-induced pulmonary injury, which was partly responsible for the inhibition of oxidative damage .

本文將在潛水高氣壓醫學領域國際著名雜誌 6 月“水下高氣壓醫學”發表。

“氧中毒”一般發生在長期吸氧的病人中。儘管適當吸氧能提高人體細胞新陳代謝能力、增強人體免疫力，但長期吸入高濃度氧氣也會發生肺泡表面活性物質減少，引發肺泡內滲液，出現肺水腫，出現頭昏、面色蒼白、心跳加快等諸多問題。

更為嚴重的是，氧中毒當時不容易被覺察，往往在 2－3 天后才會發生臨床症狀，此時再進行搶救往往容易貽誤時間。

氧中毒一般分為三種：

1. 肺型氧中毒

開始為鼻粘膜充血，有發癢感覺。即可出現口幹、咽痛、咳嗽、胸骨後不適；發生頻繁咳嗽、吸氣時胸骨後灼痛；胸骨後劇痛、難以控制的咳嗽，肺活量已出現下降，危及生命。由於在臨床呼吸氧氣就可以發生這類情況，一直是非常受關注的問題。

2. 腦型氧中毒

最初出現額、眼、鼻、口唇及面頰肌肉的纖維性顫動，也可累及手的小肌肉；面色蒼白、有異味感。繼而可有噁心、嘔吐、眩暈、汗、流涎、上腹部緊張；也可出現視力喪失、視野縮小、幻視、幻聽；還會有心動過緩、心悸、氣哽、指(趾)端發麻、情緒反常(憂慮、抑鬱、煩躁或欣悅)。接著出現極度疲勞、嗜睡、呼吸困難等。這種情況很少發生，一般在呼吸氧分壓超過 3 個大氣壓才有可能發生。只有在潛水過程中才有可能發生這樣的情況。部分敏感人 2 個大氣壓也有可能發生。

3. 眼型氧中毒：

主要表現為視網膜萎縮。早產嬰兒在恆溫箱內吸氧時間過長，視網膜有廣泛的血管阻塞、成纖維組織浸潤、晶體後纖維增生，可因而致盲。

在自由基生物學的早期就有人注意到，氧的毒性與體內產生大量活性氧有關，氧氣的毒性效應一直是潛水醫學關注的問題。我們開始研究氫氣抗氧化作用的早期就進行了這方面的研究。但可惜的是，在急性氧中毒動物實驗中，我們沒有發現任何作用。在慢性中毒模型中，儘管有一定作用，但不是非常理想，本文是對這個研究的初步報導。我們將繼續深入研究。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-315667.html>

21-4 三聚氰胺中毒可以用電解水治療？

已有 1281 次閱讀 2011-7-5 12:34 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:office 三聚氰胺 電解水 好久不見 style

電解水促進三聚氰胺排泄

來自韓國的研究，

本文的假說是功能水，電解水能促進三聚氰胺中毒後的排泄，為證明這個觀點，作者通過建立三聚氰胺中毒動物模型，檢測體重、尿液晶體、結石、生物化學和血液學檢測、腎臟和膀胱組織學檢測等。結果發現，電解水能促進動物的體重增加，同時免疫細胞如淋巴細胞、中性顆粒細胞和單核細胞和脾臟平均重量明顯增加。電解水組尿液中晶體顯著增加，但膀胱結石形成的幾率顯著減少。結石的成分 100% 為三聚氰胺。這是國際上首次研究關於電解水可以促進三聚氰胺排泄的研究。

The melamine excretion effect of the electrolyzed reduced water in melamine-fed mice
Purchase

\$ 31.50

Yang-Suk Yoona, 1, Dong-Heui Kima, 1, Soo-Ki Kimb, Soon-Bong Songa, Young Uhc, Dan Jind, Xu-Feng Qia, Yung-Chien Tenga and Kyu-Jae Leea, e, ,

a Department of Environmental Medical Biology, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Gangwon 220-701, Republic of Korea

b Department of Microbiology, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Gangwon 220-701, Republic of Korea

c Department of Laboratory Medicine, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Gangwon 220-701, Republic of Korea

d Department of Immunology and Pathogenic Biology, College of Medicine, Yanbian University, Yangi, Jilin 133000, China

e Institute for Poverty Alleviation and International Development, Yonsei University Wonju Campus, Wonju, Gangwon 220-710, Republic of Korea

Received 5 February 2011;

accepted 26 April 2011.

Available online 5 May 2011.

Abstract

Our hypothesis is that the intake of functional water, electrolyzed reduced water (ERW) can excrete melamine in body was evoked by melamine-tainted feed (MTF). To address this issue, we investigated the effect of ERW in MTF-mice model by way of body weight gain, incidence of urinary crystals and bladder stone, biochemical and haematological examination, histopathologic finding of kidney and urinary bladder, and the evaluation of bladder stone.

We found that the rate of body weight gain was significantly more increased in MTF + ERW group than MTF + PW group. Accordingly, the number of immunocytes such as leukocyte, neutrophil and monocyte as well as the mean weight of spleen was significantly increased in MTF + ERW group. The incidence of urinary crystals was significantly higher in MTF + ERW group, whereas the incidence of urinary bladder stones was lower in MTF + ERW group (52.4%) than in MTF + PW group (38.1%). Also, urinary crystals were more precipitated in MTF + ERW group than MTF + PW group, and urinary bladder stone consists of 100% melamine. Collectively, our data clearly show that ERW intake is helpful to excrete of melamine in MTF mice model and this is the first report on the melamine excretion and clinically implying the safer fluid remedy for melamine-intoxicated hosts.

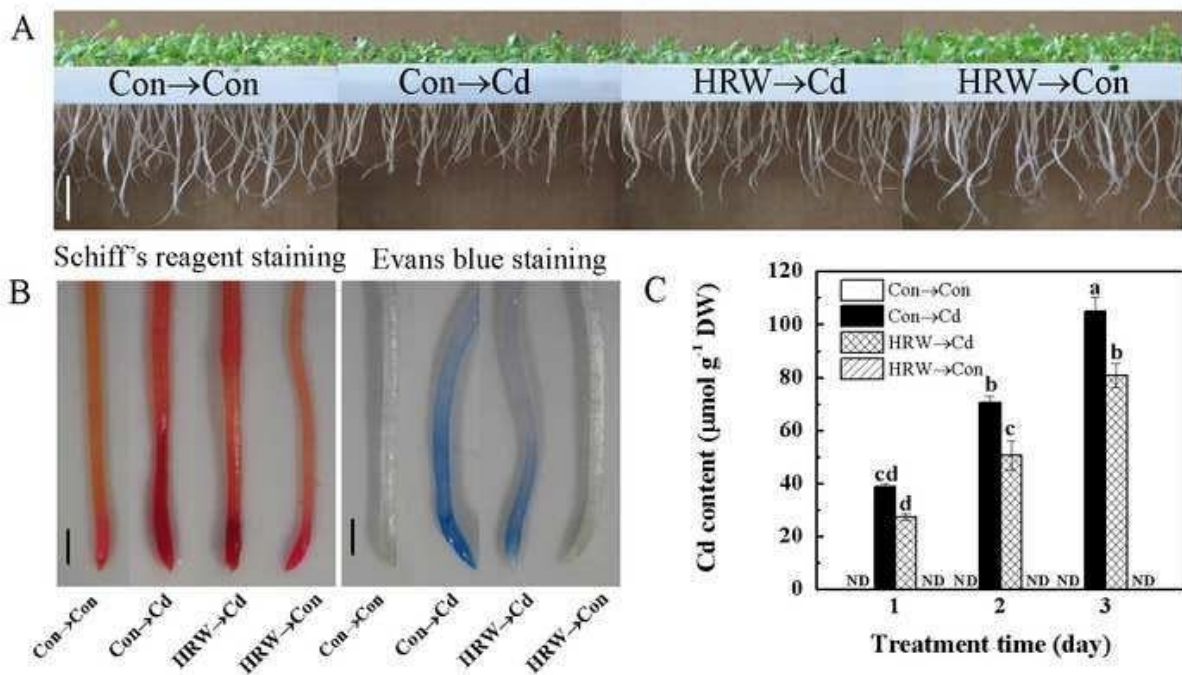
本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-462491.html>

21-5 中國學者發現氫氣或可應對鎘大米問題

已有 864 次閱讀 2013-6-22 12:09 |個人分類:植物氫氣效應|系統分類:科研筆記|關鍵字:中國

 Alleviation of cadmium toxicity in *Medicago sativa* by hydrogen-rich water.pdf

南京農業大學生命科學學院沈文飆教授課題組，主要研究領域是植物氣體信號分子（NO、CO 等）的代謝、功能以及信號轉導等方向的研究。最近沈文飆教授課題組陸續發表氫氣生物學領域的重要文章，先後 *PlantCell Environ*、*Plos One* 和 *Plant Soil* 上發表第 3 篇研究論文，分別就多種植物對低溫、高鹽和缺水等環境不良因素的抗性開展研究。在氫的植物效應研究方面，該小組顯然具有獨創性和領先性。更值得稱道地是，他們的研究在某些方面已經超過國際上許多動物研究的水準，在國際上處於領先地位，特別是在植物方面填補了氫生物學效應研究的空白。



大米重金屬含量超標已經成為威脅人們健康的重大問題，雖然提高糧食產量是農業生產中的重要問題，但是如果糧食存在污染和重金屬超標等問題，也是讓學者們關心的問題，因為產量上去了，如果糧食的品質下降了，則會大大抵消產量帶來的實際效益，甚至完全扭轉其意義。更不幸地是，有學者發現，雜交稻、超級稻的鎘超標的風險比普通水稻更為嚴重。

隨著經濟的快速發展，人們對物質生活品質要求的持續提高，提高糧食蔬菜品質將越來越重要。因此，針對優化糧食品質生產的研究就非常值得投入。就比如金屬鎘超標的大米，已經在媒體上多次曝光。其實，大米鎘超標幾乎就是天生的，因為和其他作物相比，大米吸收鎘的能力更強。南京農業大學農業資源與環境研究所的潘根興教授，早在幾年前，就發現了種植水稻的土壤中重金屬超標的狀況，其中稻米對於鎘污染的吸附作用明顯強於玉米、大豆等其他的作物品種。

針對稻米鎘污染的問題有沒有可行的手段？最近來自南京農業大學的氫氣植物研究課題組再次給了我們驚喜，他們的研究發現，如果將植物（紫花萬苣）用含氫水處理，可以減少植物對鎘的吸收。治理重金屬污染本質上必須從源頭和土壤“消毒”來解決，但在短時間無法徹底解決污染問題前，採用簡單有效的手段，利用已經污染的土地，獲得符合品質標準的糧食，仍是十分重要的。這一發現意味著氫氣在農業上有難以估計的重大應用價值。據說曾經有學者提出氫氣肥料的概念，氫氣不僅僅是肥料，簡直就是植物的聖水。沈老師的最新文章發表在 J hazardous Materials 上（2013 年最新影響因數 3.95）。

文章簡介：許多植物在不利環境下可以大量產生氫氣，氫氣誘導植物對各種不利環境因素，如高鹽、百草枯的抗性，以對抗和適應不利環境，這說明氫氣在植物的生存適用中具有重要作用。但是關於氫氣在鎘環境下是否有同樣作用仍不

清楚，該研究主要探討氫氣在植物應對這一不利環境下的作用。研究結果發現，氫氣飽和濃度 10% 條件下可以減少植物在鍋環境下氧化應激損傷(TBARS)，提高植物根長和種子發芽能力，上述作用和典型抗氧化酶活性增強及相關轉錄因數活性增加有關。活體監測活性氧濃度、脂質過氧化、細胞膜完整性、谷胱甘肽氧化還原比例等指標，進一步證明氫氣促進植物抗氧化的作用。更為重要的是，氫氣處理可以減少植物對鎘的吸收，這一發現對農業生產，特別是應對土壤水源重金屬污染問題具有潛在的重大意義。

相關文獻

1. Xu, Sheng, Susong Zhu, Yilong Jiang, Ning Wang, Ren Wang, Wenbiao Shen, and Jie Yang. "Hydrogen-rich water alleviates salt stress in rice during seed germination." *Plant and Soil*(2013): 1-11.
2. Jin, Qijiang, Kaikai Zhu, Weiti Cui, Yanjie Xie, Bin Han, and Wenbiao Shen. "Hydrogen gas acts as a novel bioactive molecule in enhancing plant tolerance to paraquat-induced oxidative stress via the modulation of heme oxygenase-1 signalling system." *Plant, cell & environment* (2012).
3. Xie, Yanjie, Yu Mao, Diwen Lai, Wei Zhang, and Wenbiao Shen. "H₂ Enhances Arabidopsis Salt Tolerance by Manipulating ZAT10/12-Mediated Antioxidant Defence and Controlling Sodium Exclusion." *PloS one* 7, no. 11 (2012): e49800.
4. Cui W, Gao C, Fang P, Lin G, Shen W. Alleviation of cadmium toxicity in *Medicago sativa* by hydrogen-rich water. *Journal of Hazardous Materials*. 2013 in press.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-701742.html>

21-6 氫氣通過降低氧化應激減小化療藥物順鉑誘導的耳毒性

已有 1136 次閱讀 2011-11-5 06:40 | 個人分類: 呼吸氫氣 | 系統分類: 論文交流 | 關鍵字: 大學 black white style 天津

Inhalation of hydrogen gas attenuates cisplatin-induced ototoxicity via reducing.pdf

本研究來自第四軍醫大學和天津軍醫大學的研究，發表在 International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology。

順鉑是一種廣泛應用於臨床的抗癌藥物，該藥物可以通過誘導活性氧導致耳毒性。該藥物不僅有耳毒性，而且也具有腎臟毒性。最近報導氫氣作為一種新型的抗氧化物質，選擇性中和毒性最強的活性氧——羥基自由基。該研究的目的

是探討氫氣對順鉑耳毒性的保護作用。

腹腔注射順鉑 16 mg/kg 製備動物模型，注射順鉑後 1 小時和 6 小時分別給動物呼吸 1 小時含 2% 氫氣的空氣。用聽覺腦幹誘發電位評價動物聽力功能，Phalloidin 染色研究聽毛細胞的病理變化，並檢測血清和內耳組織氧化損傷指標。

腦幹誘發電位研究結果發現氫氣治療可以顯著降低順鉑誘導的聽力降低，組織學研究發現耳蝸聽毛細胞損傷明顯改善，氧化損傷指標 MDA 和 8-iso-PGF2 α 含量顯著降低。研究結果表明，氫氣能通過降低氧化應激對順鉑誘導的耳毒性具有明顯改善作用。氫氣在降低患者順鉑誘導的耳毒性具有潛在的臨床應用價值。

Inhalation of hydrogen gas attenuates cisplatin-induced ototoxicity via reducing oxidative stress

Juan Qu^a, Xu Li^a, Juan Wang^a, Wenjuan Mi^a, Kelian Xie^{b, *}, Jianhua Qiu^{a, *}

^aDepartment of Otolaryngology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

^bDepartment of Anesthesiology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Received 26 August 2011; revised 12 October 2011; Accepted 13 October 2011.

Available online 3 November 2011.

Conclusion

These results demonstrate that H₂ is beneficial to cisplatin-induced ototoxicity via reducing oxidative stress. Therefore, H₂ has potential for improving the quality of life of patients during chemotherapy by efficiently mitigating the cisplatin ototoxicity.

Abstract

Objective

Cisplatin, an anticancer drug used extensively to treat a broad range of tumors, has strong ototoxic side effects induced by reactive oxygen species (ROS). Recently, it has been reported that hydrogen gas (H₂) is a new antioxidant by selectively reducing hydroxyl radical, the most cytotoxic ROS. The present study was designed to investigate whether H₂ treatment is beneficial to cisplatin-induced ototoxicity via reducing oxidative stress.

Methods

The animals were intraperitoneally given a 30 min infusion of 16 mg/kg cisplatin or the same volume of saline. H₂ treatment was given twice with 2% H₂ inhalation for 60 min starting at 1 h and 6 h after cisplatin or saline injection, respectively. The hearing status

of all animals was evaluated by auditory brainstem responses (ABR). The hair cell damage was observed by phalloidin staining. In addition, the levels of oxidative products in serum and cochlear tissue were measured.

Results

We found that H₂ treatment significantly attenuated cisplatin-induced hearing loss evaluated by click-evoked and tone burst ABR threshold. Furthermore, histological analysis revealed that 2% H₂ treatment significantly alleviated cisplatin-induced hair cell damage in the organ of corti. In addition, cisplatin significantly increased the levels of malondialdehyde (MDA) and 8-iso-prostaglandin F₂α (8-iso-PGF₂α) in serum and cochlear tissue, which was attenuated by H₂ treatment.

Conclusion

These results demonstrate that H₂ is beneficial to cisplatin-induced ototoxicity via reducing oxidative stress. Therefore, H₂ has potential for improving the quality of life of patients during chemotherapy by efficiently mitigating the cisplatin ototoxicity.

Keywords: Cisplatin; Ototoxicity; Hearing loss; Hydrogen gas (H₂); Oxidative stress

Article Outline

1. Introduction

2. Materials and methods

2.1. Animals

2.2. Grouping

2.3. H₂ treatment

2.4. Auditory brainstem responses

2.5. Detection of hair cell damage

2.6. Detection of oxidative products

2.7. Statistical analysis

3. Results

3.1. H₂ treatment attenuated cisplatin-induced hearing loss

3.2. H₂ treatment attenuated cisplatin-induced damage of hair cells

3.3. H₂ treatment attenuated cisplatin-induced oxidative stress in serum and cochlear tissue

4. Discussion

Conflict of interest

Acknowledgements

References

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-504733.html>

21-7 氫氣對順鉑腎臟毒的治療作用：MRI 研究

已有 1049 次閱讀 2011-9-7 10:06 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記

Investigation of protective effect of hydrogen-rich water against cisplatininduced.pdf

過去日本學者先後採用一般病理學和生物化學手段，CT 等手段證明氫氣能治療經典化學治療藥物順鉑腎臟毒。現在他們又採用 MRI 的方法證明瞭同樣的作用。

注意他們採用的 MRI 是的 BOLD 加權，就是血紅蛋白水準依賴的信號，這個信號過去比較經典的用途是研究腦功能，本質是測定血流的變化。因為當血流下降或升高後，局部靜脈血的血氧含量相對發生改變，這種變化可以用 MRI 進行顯示。研究通過對腎臟的功能，組織學，動物體重的進行了檢測。全部都支援氫氣對這個疾病的治療作用。

Jpn J Radiol. 2011 Aug;29(7):503-12. Epub 2011 Sep 1.

Investigation of protective effect of hydrogen-rich water against cisplatininduced nephrotoxicity in rats using blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging.

Matsushita T, Kusakabe Y, Kitamura A, Okada S, Murase K.

Source

Department of Medical Physics and Engineering, Division of Medical Technology and Science, Faculty of Health Science, Graduate School of Medicine, Osaka University, 1-7 Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan.

Abstract

PURPOSE:

The aim of this study was to assess the mechanism of the protective effect of hydrogen-rich water (HW) against cisplatin (CP)-induced nephrotoxicity in rats using blood oxygenation level-dependent (BOLD) magnetic resonance imaging (MRI).

MATERIALS AND METHODS:

Apparent transverse relaxation time-weighted images (T2*WI) were acquired in 28 rats.

The control group (n = 7) had free access to standard water (SW) and no CP injection. The CP group (n = 7) had free access to SW and was given a CP injection on day 0. The CP+HW group (n = 7) had free access to HW and had a CP injection. The HW group (n = 7) had free access to HW and no CP injection. The apparent transverse relaxation rate ($R2^*$) was estimated from $T2^*WI$.

RESULTS:

In the CP+HW group, the $R2^*$ value in the medulla normalized by the value of the day 0 was significantly greater than that in the CP group on days 4 and 7. The creatinine and blood urea nitrogen levels in the CP group were significantly higher than those in the control, CP+HW, and HW groups.

CONCLUSION:

BOLD MRI may be useful for demonstrating the change in $R2^*$ in CP-induced nephrotoxicity in rats. The changes in the CP+HW group were suspected to be due to a reduction of cytotoxic oxygen radicals.

PMID:21882093

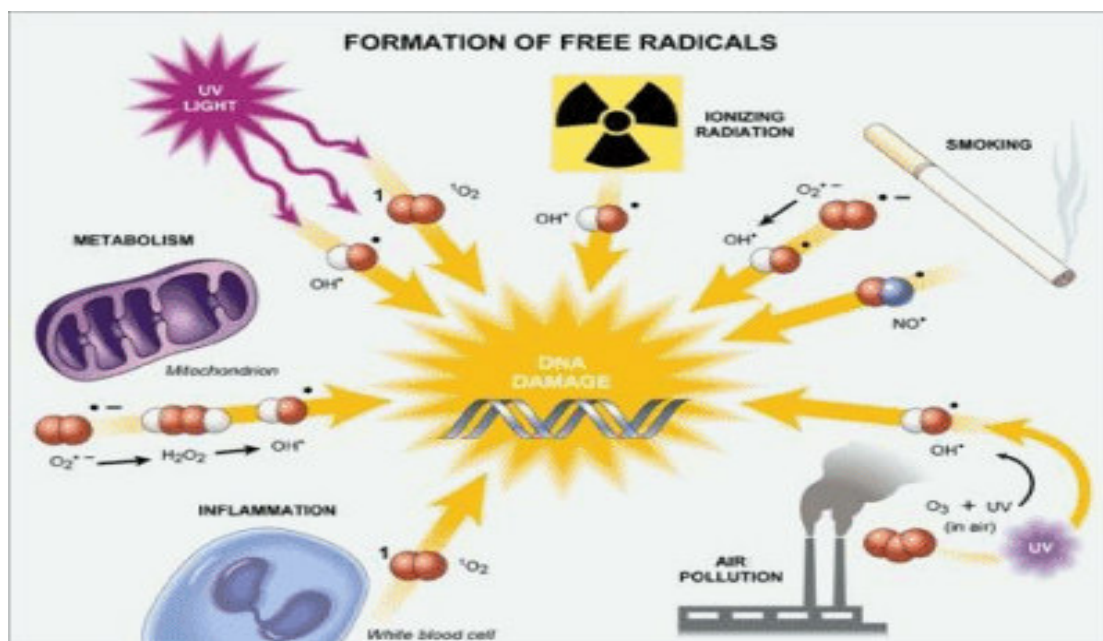
[PubMed - in process]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-483726.html>

第 22 章 氫分子治療放射性疾病及損傷

22-1 氫氣可以預防和治療放射損傷

已有 3877 次閱讀 2009-7-25 17:07 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:科研筆記
|關鍵字:氫分子醫學, 氫氣, hydrogen



該文屬於觀點類論文，觀點明確，由於氫能治療各類氧化損傷，放射病等放射損傷一個最重要的原因就是放射線引起生物體自由基增加，作者提出那麼氫氣治療就有可能了。儘管目前尚沒有該類研究。但提出這樣的觀點仍是非常重要的。從這個角度看，希望大家能提出更多類似觀點，發表類似文章。

Cong Liu^a, Jianguo Cui^a, Quan Sun^a and Jianming Cai^a, , 

Hydrogen therapy may be an effective and specific novel treatment  for  acute radiation  syndrome

^aDepartment of Radiation Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Xiangyin Road, 200433 Shanghai, PR China

Received 2 July 2009;

accepted 5 July 2009.

Available online 6 August 2009.

Summary

Hydrogen is the most abundant chemical element in the universe, however, it is seldom regarded as a therapeutic gas. Recent studies show that inhaled hydrogen gas (H_2) has antioxidant and antiapoptotic activities that protect the brain against ischemia–reperfusion injury and stroke by selectively reducing hydroxyl and peroxynitrite radicals. It is also well known that more than a half of the ionizing radiation-induced cellular damage is caused by hydroxyl radicals. Studies have shown that reducing hydroxyl radicals can significantly improve the protection of cells from radiation damage. In like manner, we hypothesize that hydrogen therapy may be an effective, specific and unique treatment for acute radiation syndrome.

Introduction

Hydrogen is the most abundant chemical element, constituting approximately 75% of the universe's elemental mass. It is a colorless, odorless, nonmetallic, tasteless, highly flammable diatomic gas which is mainly used in fossil fuel processing and ammonia production. Hydrogen is seldom regarded as an important agent in medical usage, especially as a therapeutic gas.

However, a recent study provided evidence that inhaled hydrogen gas (H_2) has antioxidant and antiapoptotic properties that protect the brain against ischemia–reperfusion injury and stroke by selectively reducing $\cdot OH$ and $ONOO^-$ in cell-free systems [1]. This study indicates a unique function of H_2 as a therapeutic gas by specifically targeting the reactive oxygen species (ROS) system.

Numerous studies have consistently demonstrated that a burst of reactive oxygen species results in a restoration of blood flow after a stroke. Reactive oxygen species (ROS) or reactive nitrogen species (RNS), such as the hydroxyl radical ($\cdot OH$), superoxide anion (O_2^-), hydrogen dioxide (H_2O_2), nitric oxide (NO), peroxynitrite ($ONOO^-$), also appear to play a critical role in cell damage of stroke, myocardial ischemia–reperfusion injury, transplantation injury and other injuries. There are now highly successful approaches for both stroke and myocardial infarction to restore blood flow to the ischemic tissue. However, we have failed to completely relieve this pathological cascade of oxidative damage after reperfusion injury [2]. The study by Ohsawa et al., is very important in showing of relieving the oxidative damage.

The idea that H_2 is a therapeutic gas has also been proved by other groups in other models. The effect of hydrogen gas as a therapeutic gas has been extensively studied and researchers now find that hydrogen gas can also be effective for myocardial ischemia–reperfusion injury and transplantation injuries of other types [3], [4] and [5]. However, the potential effect of hydrogen gas on another damage type which free radicals play an important role is largely ignored. That type is the acute radiation syndrome (ARS).

Acute radiation syndrome (ARS)

Acute radiation syndrome (ARS) is the damage caused to organ tissue due to excessive exposure to ionizing radiation in a short period, though this also has occurred with long term exposure [6]. ARS, acute radiation syndrome involves partial or full destruction of the hematopoietic system (HP) and gastrointestinal tract (GI) which are often very serious and even cause death [7]. Examples of persons who suffered from acute radiation syndrome (ARS) are the survivors of the Hiroshima and Nagasaki atomic bombs, the firefighters that first responded after the Chernobyl Nuclear Power Plant event in 1986, as well as nuclear industry workers and clinical patients during their anticancer radiation therapy. Radiation therapy is now a routine treatment for certain types of cancer and over 20% of cancer patients will require radiation therapy during the treatment of their disease. Radiation itself induces damage and, therefore, the development of radioprotectants for medical and bio-defense applications are very important [7].

It is generally accepted that ionizing radiation interacts with water molecules in the biological system and thus produces a variety of active free radicals, which are capable of causing cellular damage and even cell death. It was estimated that 60–70% of the ionizing radiation-induced cellular damage was caused by hydroxyl radicals [8]. Therefore, timely elimination of radiation-induced free radicals would presumably protect normal tissues from the damaging effects of radiation. In fact, the effect of free radical scavengers to ameliorate the oxidative injuries due to ionizing radiation has been considerably documented [9] and [10].

Numerous studies have consistently shown that the ROS system, especially the hydroxyl radical and peroxynitrite mediated the main biological effects of ionizing radiation and free radicals. At present, medical researchers have tested a variety of materials with radioprotective activity, including sulfhydryl-containing chemicals, cytokines, natural products, hormones, vitamins and metal elements [11], [12], [13], [14] and [15], and investigated the protective effects and their molecular mechanism. But so far no ideal radioprotectant has been found whose effectiveness, toxicity, selectivity and tolerance can all achieve the desired standards. The sulfhydryl compound amifostine, namely WR-2721, is the only radioprotectant registered for use in humans, and has shown good radioprotective effects [16]. But the clinical application found it had many defects such as hypertension, nausea, vomiting, and other side effects caused by the toxicity to surrounding normal tissues [17], when being administered by injection. Moreover, the poor tolerance of WR-2721 often makes it impossible to achieve sufficient drug concentration in patients, and consequently it fails to allow increased doses and improve the outcome of radiation therapy [12]. It is therefore necessary to explore new apolitical radioprotectants with high efficiency and low toxicity, which has always been one of the most important endeavors in the field of medical science and radiation protection.

In spite of the fact that radioprotective agents have been widely studied in the past decades and include several thousand agents, no agent comprehensively conforms to the

criteria of an optimal radioprotectant. Radiobiologists have long been interested in identifying novel, nontoxic, effective, and convenient compounds to protect humans against radiation-induced normal tissue injuries.

Hypothesis

Our hypothesis is that hydrogen gas may be a promising, effective and specific radioprotective agent. Our theory is unique because it proposes a medical use for hydrogen gas and goes beyond the view that hydrogen gas can only be used for energy production.

Our hypothesis is based on the theory that molecular hydrogen can selectively reduce hydroxyl radical and peroxynitrite in vitro and in vivo [1]. As hydroxyl radical and peroxynitrite are much more reactive than other ROS, it stands to reason that H₂ will react with only the strongest oxidants. This is advantageous for medical procedures, as it is likely that H₂ is mild enough not to disturb metabolic oxidation–reduction reactions or to disrupt ROS involved in cell signaling [1] and [2]. In addition, H₂ has other advantages. It can penetrate biomembranes and diffuse into the cytosol, mitochondria and nucleus. In that manner, H₂ can protect nuclear DNA and mitochondria and suggests that it could reduce the risk of lifestyle-related diseases and cancer.

Since 60–70% of the ionizing radiation-induced cellular damage is caused by hydroxyl radicals and hydrogen can selectively reduce hydroxyl and peroxynitrite radicals in vitro and in vivo [1], we hypothesize that hydrogen gas can be potentially effective for acute radiation syndrome by selectively reducing hydroxyl and peroxynitrite radicals. That is to say, hydrogen gas may be a promising novel radioprotectant. We believe that in vitro and in vivo work for hydrogen gas on radioprotection should commence as soon as possible. In view of the proliferation of cancer varieties and the global issues caused by terrorist threats and nuclear war, dirty bombs, or nuclear accidents, hydrogen gas may give us more hope for greater survival and fewer human casualties should a disaster occur.

Conflict of interest statement

None declared.

Acknowledgments

We thank Trip Barthel, M.A. and Dr. Cindy Savage for critically reading of the manuscript. Special thanks to Dr. Xuetao Cao from the National Key Laboratory of Medical Immunology and Dr. Xuejun Sun from the Department of Diving Medicine of our university for providing so many helps.

References 全文下

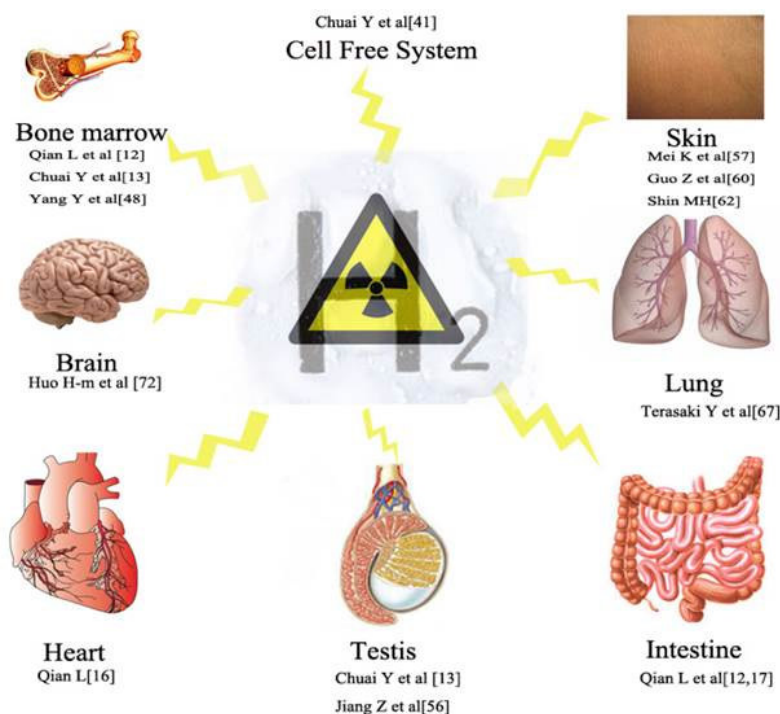
本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-245554.html>

22-2 氫氣是一種輻射防護劑

第二軍醫大學放射醫學教研室是國際上最早開展氫氣輻射防護研究的科研機構，自 2009 年以來，先後獲得國家自然科學基金 3 項，發表相關 SCI 論文 10 餘篇。最近錢李仁等寫的綜述，是對這一領域的很好的總結，也進一步奠定該小組在國際上的地位和影響。該綜述發表在 Int J Biol Sci 2013;9(9):887-894.

眾所周知，大多數電離放射線損傷可引起的羥基自由基增加。氫分子 (H_2) 具有抗氧化活性，可選擇性中和羥基自由基和過氧亞硝基陰離子。學者們先後用在體和離體實驗證明瞭氫氣對各類器官輻射損傷的保護作用。由於宇宙和周圍環境的輻射無處不在，人類和各種生物隨時遭受各類輻射的作用，當輻射強度過大時，例如進行 X 線攝影、航空飛行或高輻射天然和人工環境下曝露，都可能導致輻射損傷，短期大強度或長期小劑量輻射可以導致輻射損傷和基因突變，不僅可以導致直接輻射損傷，也可以導致腫瘤發生。而輻射損傷最明確的原因是各類射線引起的自由基增加，自由基增加導致的炎症和氧化損傷。因此，輻射防護最常見的策略就是採用對抗自由基損傷。放射醫學也是最早開展自由基和健康相關關係研究的學科，為自由基生物學奠定了重要基礎。

日本和韓國學者開展的一項隨機、安慰劑對照臨床研究表明，氫水可以有效對抗惡性腫瘤放射治療引起的氧化應激，同時不影響的放射治療腫瘤的效應。這些令人鼓舞的結果表明，氫氣代表一個輻射引起的氧化損傷新的潛在預防手段。膽識由於氫氣本身存在爆炸性風險。因此，利用氫氣飽和水，如生理鹽水、飲用水等手段更加方便日常應用。本文針對氫氣在輻射損傷領域的研究進行系統綜述。



全文地址：<http://www.ijbs.com/v09p0887.htm>

1. QianL, Mei K, Shen J, Cai J. Administration of hydrogen-rich saline protects mice from lethal acute graft-versus-host disease (aGVHD). *Transplantation*. 2013;95:658-62
2. QianL, Shen J. Hydrogen therapy may be an effective and specific novel treatment for Acute Graft-versus-host disease (GVHD). *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2013
3. QianL, Wu Z, Shen J. Advances in the treatment of acute graft-versus-host disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2013
4. QianL, Li B, Cai J, Gao F. The hypothesis of an effective safe and novel radioprotective agent: hydrogen-rich solution. *West Indian Med J*. 2010;59:122-4
5. QianL, Cao F, Cui J, Huang Y, Zhou X, Liu S. et al. Radioprotective effect of hydrogen in cultured cells and mice. *Free Radic Res*. 2010;44:275-82
6. Chuai Y, Shen J, Qian L, Wang Y, Huang Y, Gao F. et al. Hydrogen-rich saline protects spermatogenesis and hematopoiesis in irradiated BALB/c mice. *Med Sci Monit*. 2012;18:BR89-94
7. Chuai Y, Qian L, Sun X, Cai J. Molecular hydrogen and radiation protection. *Free Radic Res*. 2012;46:1061-7
8. Chuai Y, Zhao L, Ni J, Sun D, Cui J, Li B. et al. A possible prevention strategy of radiation pneumonitis: combine radiotherapy with aerosol inhalation of hydrogen-rich solution. *Med Sci Monit*. 2011;17:HY1-4
9. QianL, Cao F, Cui J, Wang Y, Huang Y, Chuai Y. et al. The potential cardioprotective effects of hydrogen in irradiated mice. *J Radiat Res*. 2010;51:741-7
10. Liren Qian, Bailong Li, Fei Cao, Yuecheng Huang, Shulin Liu, Jianming Cai. et al. Hydrogen-rich PBS protects cultured human cells from ionizing radiation-induced cellular damage. *Nuclear Technology and Radiation Protection*. 2010;25:23-9
11. Mei K, Zhao S, Qian L, Li B, Ni J, Cai J. Hydrogen protects rats from dermatitis caused by local radiation. *J Dermatolog Treat*. 2013
12. Zhao L, Zhou C, Zhang J, Gao F, Li B, Chuai Y. et al. Hydrogen protects mice from radiation induced thymic lymphoma in BALB/c mice. *Int J Biol Sci*. 2011;7:297-300

22-3 氫氣可有效治療急性放射病

已有 3888 次閱讀 2009-11-5 11:05 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:科研筆記
|關鍵字:氫氣，氫分子醫學

急性放射病目前沒有特別有效的治療方法，氧化損傷是急性放射病的最重要啟動因素，氫氣作為選擇性抗氧化物質的發現，提示我們使用氫氣有可能具有治療這個疾病的作用。本研究採用細胞和動物模型兩種手段，證明不同濃度的氫氣確實具有治療該疾病的作用。這是世界上首次採用氫氣治療急性放射病的報導。這篇來自第二軍醫大學放射醫學教研室的文章已經被 Free Radical Res 接受。希望從事氫氣研究和放射疾病研究的學者共同關注。

急性放射病是指人體一次或短時間(數日)內分次受到大劑量外照射引起的全身性疾病。外照射引起的急性放射病根據其臨床特點和基本病理改變，分為骨髓型、腸型和腦型三種類型，其病程一般分為初期、假愈期、極期和恢復期四個階段。

一、骨髓型急性放射病，又稱造血型急性放射病是以骨髓造血組織損傷為基本病變，以白細胞數減少、感染、出血等為主要臨床表現，具有典型階段性病程的急性放射病。按其病情的嚴重程度，又分為輕、中、重和極重四度。

二、腸型急性放射病，是以胃腸道損傷為基本病變，以頻繁嘔吐、嚴重腹瀉以及水電解質代謝紊亂為主要臨床表現，具有初期、假緩期和極期三階段病程的嚴重的急性放射病。

三、腦型急性放射病，是以腦組織損傷為基本病變，以意識障礙、定向力喪失、共濟失調、肌張力增強、抽搐、震顫等中樞神經系統症狀為特殊臨床表現，具有初期和極期兩階段病程的極其嚴重的急性放射病。

大劑量具有穿透性的高頻電磁波（如 X 和 γ 射線）或高線能轉換（高 LET）的中子引起，也可由亞原子粒子形成的帶正、負電荷的粒子（如 α 和 β 粒子）引起。在戰時，核武器可殺傷大量人群。平時，放射事故照射可引起急性或亞急性放射病及皮膚損傷。接受放射線者不注意防護，長期受照於超過劑量限值的射線，也可得慢性放射病。受損傷的主要是細胞，細胞受損傷後器官組織喪失功能，出現臨床症狀，造成放射病。組織受損的輕重取決於放射線劑量大小、受損傷的細胞多少、範圍和受照部位的器官和組織的重要與否。一般認為，放射的直接損傷表現為細胞的死亡，不能再增殖新的組織，抵抗力降低，血管破裂出血，組織崩潰，出、凝血時間延長等。放射的間接損傷可以引發腫瘤、白血病，壽命縮短，反復感染，發生貧血和潰瘍等。放射的局部損傷可在受照後幾個月或幾年後才出現。全身性疾病只有在機體內幾個器官組織受損或全身受照時才發生。

文章摘要

Qian LR et al. Radioprotective effect of hydrogen in cultured cells and mice. Free Radical Res. 2009 pdf

ABSTRACT---- It has been demonstrated that hydrogen can selectively reduce hydroxyl and peroxynitrite in vitro. Since most of the ionizing radiation-induced cellular damage is caused by hydroxyl radicals, this study was designed to test the hypothesis that hydrogen may be an effective radioprotective agent. In this paper, we demonstrate that treating cells with hydrogen before irradiation could significantly inhibit ionizing irradiation(IR)-induced Human Lymphocyte AHH-1 cells apoptosis and increase cells viability in vitro. We also show hydrogen can protect gastrointestinal endothelia from radiation-induced injury, decrease plasma malondialdehyde (MDA) 、 intestinal 8-hydroxydeoxyguanosine

(8-OHdG) levels, and increase plasma endogenous antioxidants in vivo.

We suggest that hydrogen has a potential as an effective and safe radioprotective agent.

Keywords: Ionizing radiation; radioprotection; intestinal; hydrogen

全文最新一篇類似

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-268045.html>

22-4 氫氣對放射損傷的治療作用（會議資料）

已有 2070 次閱讀 2010-6-12 19:15 |個人分類:呼吸氫氣|系統分類:科研筆記|關鍵字: 氫氣

會議資料 American Thoracic Society International Conference 2010

這是今年5月的會議，會議中查到兩篇氫氣相關文章，一是關於氫氣治療機械通氣肺損傷的文章，另一就是這個放射損傷的研究。會議資料位址：

<https://cms.psavcns.com/cAbstract/itinerary/title-72.html>

會議資料也是非常重要的資訊來源，特別是對開展類似研究的，不能等到文章發表出來再瞭解，通過查看會議資訊是非常重要的一個查新途徑。

[Poster Board # B15] Hydrogen therapy attenuates radiation-induced pulmonary injury in C57/Bl 6 mice through reducing oxidative stress., [Publication Page: A6356]

Y. Terasaki, MD, PhD¹, K. Dedong, Ph D¹, N. Kuwahara, Ph D¹, A. I

shikawa, Ph D¹, M. Takahashi, MD¹, S. Kunugi, MD, PhD¹, I. Ohsawa, MD, PhD², Y. Fukuda, MD, PhD.¹

¹Tokyo/JP, ²Kawasaki/JP

RATIONALE: Previous studies indicate that molecular hydrogen (H₂) is an efficient antioxidant gas that reaches rapidly across cell membranes and selectively reduces the hydroxyl radical (.OH), the most cytotoxic reactive oxygen species (ROS), and suppresses oxidative stress-induced injury in several organs. Since oxidative injury, especially hydroxyl radical, is implicated in radiation-induced tissue damage to the lung, we studied the effect of H₂ as pulmonary radio-protectors in mice. **METHODS AND MATERIALS:** C57/bl6 female mice received 18Gy single-dose irradiation to the thorax. One cohort also was received the H₂ treatment, as being inhaled of 4% H₂ gas during irradiation period and drunk H₂ containing water (0.8mM H₂) after irradiation period. Subgroups were evaluated at variable time-points (1,3,7 days and 3 month post irradiation) for acute and late radiation lung damage. **RESULTS:** Within 7 days post-irradiation as acute lung damage phase, control irradiated mice had marked accumulated positive cells in bronchial epithelial cells for 8-OH-dG, ssDNA and TUNEL staining as markers for oxidative stress and apoptosis, less seen in irradiated, H₂-treated mice. Consistent with these results, reduced malondialdehyde (MDA) levels and reduced expression level of nitrotyrosin, Bax and TGF-beta1 were also seen in lung tissue from irradiated mice with H₂ treatment within 7 days post-irradiation, when compared with those of control irradiated mice without H₂ treatment by western blotting and MDA assay. At three month post-irradiation, control irradiated mice had lung fibrotic findings as late lung damage, less seen in irradiated mice with H₂-treatment by analysis as Ashcroft Score histologically. **CONCLUSION:** Our results indicate that H₂ treatment can reduce oxidative stress in radiation-induced tissue damage to the lung and could be useful therapy for protection in radiation lung injury, owing to its selective reaction with cytotoxic ROS without known toxic side effects.

Am J Respir Crit Care Med 181;2010:A6356

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-334827.html>

22-5 氫氣對抗輻射性皮膚損傷

已有 788 次閱讀 2013-1-1 21:19 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:論文交流|
關鍵字:3 p office

氫氣的抗輻射效應已經有比較多的研究,過去曾經觀察對各類重要器官的保護

效應，但沒有關於輻射性皮膚損傷方面的研究。最近有學者開展這類研究，其實關於放射損傷。

在輻射損傷，特別是放射治療副作用方面，另一個比較重要的關於放射性骨壞死也是值得探討的問題。放射性骨壞死給惡性腫瘤的放射治療帶來非常大的困難，過去一直沒有比較理想的治療方法，曾經有許多學者開展使用高壓氧預防放射性骨壞死的研究。

腫瘤放射治療過程中，在正常組織容易產生放射性皮炎等副作用。過去的研究發現，氫氣在動物和細胞能夠產生輻射防護作用。本研究主要希望觀察氫氣是否能保護輻射性皮膚損傷。

放射性皮炎是頭和頸癌的放射治療的患者的常見副作用。本研究分析了氫對單次或多次局部放射治療引起的皮膚輻射損傷的保護作用，及其可能的分子機制。方法：頭部和頸部區域接受單劑量或分次照射動物於照射前小鼠皮下注射氫溶液。體外分析氫氣對輻射誘導的細胞生存力，細胞凋亡和生化檢測等效果進行測定。結果：氫顯著減少輻射引起的皮炎，加速組織恢復，減少小鼠單劑量 15 或 20 Gy 的輻射引起的體重損失。氫也可以保護角質形成細胞放射損傷。結果表明，氫對急性放射性皮炎具有積極的作用。

Hydrogen Protects Mice From Dermatitis Caused by Local Radiation.pdf

(投稿版全文)

J Dermatolog Treat. 2012 Dec 31. [Epub ahead of print]

Hydrogen Protects Mice From Dermatitis Caused by Local Radiation.

Mei K, Zhao S, Qian L, Li B, Ni J, Cai J.

Radiation therapy produced unwanted side effect on normal tissues, such as radiodermatitis. Hydrogen was previously shown capable of radiation protective in both animals and cell cultures. The effect of hydrogen was now to be investigated on radiation-induced cutaneous. Objective: Development of dermatitis is a frequent side effect of radiotherapy of patients with head-and-neck cancer. Here we analyzed the radioprotective efficacy of hydrogen under conditions of local, single dose or fractionated radiation treatment, and its possible molecular mechanisms. Methods: Mice received either single-dose or fractionated irradiation of the head-and-neck area with or without subcutaneous injection of hydrogen solution before irradiation. In vitro, the effect of hydrogen medium on radiation-induced cell viability, apoptosis and biochemical assays was measured. Result: hydrogen significantly reduced the severity of dermatitis, accelerated tissue recovery, and reduced the extent of radiation induced weight loss in mice after a single dose of 15 or 20 Gy but not 25 Gy of radiation. Hydrogen was also protective from cumulative doses of 30 Gy delivered in three

fractions, respectively. Hydrogen also protect HaCaT cells from radiation-induced injury, it could significantly inhibit ionizing injury. Conclusion: These results suggest that hydrogen has a positive effect on acute radiodermatitis.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-648666.html>

22-6 氫氣對輻射損傷有沒有作用？

已有 4722 次閱讀 2011-3-17 21:13 |個人分類:氫氣醫學臨床|系統分類:科研筆記|
關鍵字:氫氣 輻射

最近大家對輻射損傷十分關注，也有許多同學和老師問我，能不能用氫氣水預防輻射損傷。我想也確實有必要整理一下關於氫氣的抗輻射效應。

首先明確，儘管現在已經有不少這方面的研究，但沒有人體實驗的最終證據。不過考慮到目前的情況和整體研究的結果，我仍建議日本民眾可以採用氫氣水來減少輻射損傷。最好日本的氫氣水公司能做做善事，優惠給日本人民，同時免費贈送給受到輻射比較重的災區受害者。

輻射損傷的基本原理是輻射引起的自由基損傷。輻射損傷的研究是自由基生物學領域最早認識到自由基的學科，早在上個世紀 50 年代，人們認識到放射線後，人們就確定了輻射生物損傷的根本原因是自由基。輻射引起的自由基與身體自身產生自由基的方式是不同的，身體自身產生自由基的方式是氧氣不完全被還原導致。而輻射引起的自由基是因為核輻射具有電離、激發等特性，使被照射物質的原子、分子產生自由基。自由基增加引起各種生物化學反應，導致細胞功能改變，產生一系列生物學效應。

儘管存在生物大分子被電離輻射的直接作用，輻射導致生物分子自由基產生主要是通過間接作用，所謂間接作用是指電離輻射使水分子發生射解反應，使水分解為羥自由基、氫原子和水合電子。這些都是毒性極強的自由基。其中羥自由基是生物體系內氧化作用和毒性最強的自由基分子。氫原子和水合電子是還原作用極強的物質，也可以導致還原性損傷。自由基可以說是原發性輻射損傷，也有因輻射引起的繼發性損傷，繼發性損傷中炎症反應和細胞凋亡是非常重要的病理機制。

氫氣是目前發現最理想的生物抗氧化物質，可以特異性中和羥自由基，因此是很有可能治療輻射損傷的物質。氫氣對輻射損傷的繼發性損傷中炎症反應和細胞凋亡也具有很好的作用。因此從理論上看，氫氣具有抗輻射損傷的作用。

氫氣治療輻射損傷的研究進展。去年美國國家航空航天局有學者提出使用氫氣治療太空輻射損傷，其觀點的提出就是依據上述分析。中國有一些關於輻射損傷治療的動物實驗研究，已經證明氫氣水對輻射引起的小腸、心臟、肝臟、生殖細胞具有顯著的治療作用。這些文章發表後也引起了國際上的廣泛關注。

總之，氫氣很有可能具有防輻射的作用，考慮到目前國際上關於輻射防護的藥物有許多，但這些藥物大部分都具有非常大的毒副作用，有些副作用很難讓人承受，因此無法被用於小劑量輻射的防護。氫氣具有無任何毒性作用的特點，可以非常容易獲得。最近剛剛獲得一份研究資料，是韓國學者關於用氫氣水改善肝癌放療引起的生活品質下降的臨床觀察。我們知道，放射治療對腫瘤是一種治療，但對人體的整體是一種典型的輻射損傷。因此氫氣對人體放射損傷的確定效果應該是明確的。

雖然目前不能完全確定氫氣對人體小劑量輻射損傷作用，但從理論和目前的研究結果看，這種效果是非常有可能的。雖然不能用氫氣來避免所有的輻射損傷效應，但作為一種輔助手段仍是值得推薦的。由於日本早就有氫氣水的產品，建議日本的氫氣水公司能在這次自然災害中給受到輻射損傷的人民提供一種非常有價值的安全的防護手段。

至少我認為，選擇鹽，不如選擇氫氣，至少比較靠譜。建議科學網老師們採用這個比較保險的方法，如果大家願意相信，我可以公開一些簡單的置備方法供大家使用。

以下是關於氫氣治療輻射損傷的有關公開發表的文獻：

1. Qian L, Cao F, Cui J, Huang Y, Zhou X, Liu S, Cai J. Radioprotective effect of hydrogen in cultured cells and mice. *Free Radical Res.* 2010;44:275-82 pdf
2. Liu C, Cui JG, Sun Q, Cai JM. Hydrogen therapy may be an effective and specific novel treatment for acute radiation syndrome. *Medical Hypotheses.* 2010;74:145-146 pdf
3. Qian LR, li BL, Cao F, Huang YC, Liu SL, Cai JM, Gao F. HYDROGEN-RICH PBS PROTECTS CULTURED HUMAN CELLS FROM IONIZING RADIATION-INDUCED CELLULAR DAMAGE. *Nuclear Technology & Radiation Protection.* 2010 pdf
4. Qian L, Cao F, Cui J, Wang Y, Huang Y, Chuai Y, Zaho L, Jiang H, Cai J. The potential cardioprotective effects of hydrogen in irradiated mice. *J Radiat Res (Tokyo).* 2010;51(6):741-7 pdf
5. Qian LR, Li BL, Cai JM, Gao F. The Hypothesis of an Effective Safe and Novel Radioprotective Agent Hydrogen-rich Solution *West Indian Med J.* 2010; 59 (2): 122-4

6. Schoenfeld MP, Ansari RR, Zakrajsek JF, Billiar TR, Toyoda Y, Wink DA, Nakao A Hydrogen therapy may reduce the risks related to radiation-induced oxidative stress in space flight. Medical Hypotheses. 2010; pdf in press

關於氫氣對放療作用的結論：因該文章目前本人正在審稿過程，不方便提供，請耐心等待

Daily consumption of hydrogen-rich water is a potentially novel, therapeutic strategy for improving quality of life after radiation exposure. Consumption of hydrogen-rich water reduces the biological reaction to radiation-induced oxidative stress without compromising antitumor effects.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-423565.html>

22-7 氫氣可保護輻射引起的睪丸損傷

已有 794 次閱讀 2013-3-21 09:53 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵字:氫氣 睪丸

來自哈爾濱醫科大學第二附屬醫院小兒外科姜大鵬教授課題組的一項研究表明，氫氣生理鹽水可以保護輻射引起的睪丸損傷，文章最近線上發表在 BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY 上。

該研究目的是確定富氫生理鹽水溶液（HRSS）和傳統輻射防護劑 WR-2721 對睪丸損傷的輻射誘導的保護作用。將 SD 大鼠隨機分為四組，第一組為對照組，第二組大鼠暴露照射組。第三組和第四組動物腹腔內注射 HRSS（5ml/kg）和 WR-2721（劑量組），除對照組外各組動物分別 γ -射線照射 15 分鐘。照射 4 天后，進行睪丸重量、睪丸尺寸、精子計數、精子活力、細胞凋亡指數和生化檢測等指標進行評估。研究結果發現，第二組與對照組相比，睪丸重量、睪丸尺寸、精子計數、精子活力明顯降低，而在 HRSS 和 WR-2721 組則明顯升高。第二組細胞凋亡指數明顯增加，HRSS 和 WR-2721 細胞凋亡指數顯著降低。另一方面，照射顯著降低組織內 SOD 活性，HRSS 和 WR-2721 治療組 SOD 活性明顯恢復。輻射後 MDA 水準顯著增加，治療後明顯降低。HRSS 治療也可以明顯恢復血清睾酮水準。本實驗研究的結果表明，氫有可能對輻射引起的睪丸損傷的保護作用。

從各項指標看，氫氣治療和 WR-2721 沒有明顯不同，一方面說明氫氣效果和傳統的藥物對比沒有區別，由於傳統藥物的毒性作用明顯，氫氣治療的優勢顯然，但這裡氫氣治療的劑量只有一種，無法確定這是否為最理想劑量。此外，過去也

有第二軍醫大學學者報導過氫氣對輻射引起的睪丸損傷的保護效果，本研究明顯的不同是選擇了一個傳統藥物對照，從本質上並沒有明顯不同。

Protection by Hydrogen Against Gamma Ray-Induced Testicular Damage in Rats

The aim of this study was to investigate the possible protective role of hydrogen-rich saline solution (HRSS) and WR-2721 on the testicular damage induced by irradiation. Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups. Group I served as control group. Rats in group II were exposed to the irradiation. The animals in group III and IV were injected intraperitoneally with HRSS (5ml/kg) and WR-2721 (200mg/kg), respectively, 15min. before the start of gamma irradiation. Testis weight, testis dimensions, sperm count, sperm motility, apoptosis index and biochemical assays were assessed after a 4-day initiation of irradiation. Testis weight, testis dimensions, sperm count, sperm motility in group II were significantly lower compared with those in the control group, whereas they were higher in the HRSS and WR-2721 group. Apoptosis index was significantly increased in group II. Treatment of rats with HRSS and WR-2721 significantly reduced the apoptosis index. On the other hand, irradiation markedly decreased activities of SOD. Activities of SOD were significantly improved when treated with HRSS and WR-2721. Significant increase in the MDA level was observed in group II. MDA levels of group III and IV were significantly lowered when compared with group II. HRSS also played a significant role in the recovery of serum testosterone levels. The results from this experimental study suggest that hydrogen has a possible protective effect against radiation-induced testicular damage.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-672453.html>

22-8 氫氣和輻射防護

已有 1057 次閱讀 2012-4-29 18:30 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:3 防護 office style

Molecular hydrogen and radiation protection..pdf

關於氫氣治療疾病的研究報導幾乎每週都有更新內容，最近關於各個領域的綜述性文章也逐漸增多。剛剛在 Free Radic Res. 2012 Apr 27 線上發表一篇關於氫氣和輻射防護的綜述。主要針對氫氣在輻射損傷方面的研究，這個方面不僅具有民用價值，而且軍事價值也顯著，美國太空總署更是把氫氣作為太空輻射防護的一種手段，並開展了相關研究。

氫分子作為一種選擇性清除毒性自由基羥基自由基的優質抗氧化物質，其有效性被大量的動物疾病模型和臨床疾病研究中被反復證明。眾所周知，輻射可以使生物體內水被激發大量產生羥基自由基，導致的氧化損傷和細胞凋亡，是輻射

損傷的最基本病理生理過程。第二軍醫大學放射醫學研究室在國際上率先報導了氫氣在細胞和小鼠輻射損傷中顯著保護作用。該效應隨後被他們和國際同行在不同的輻射損傷模型中被證實。最近的雙盲對照臨床研究發現，氫氣水對肝臟腫瘤患者臨床放射治療引起典型的人類輻射損傷副作用具有保護作用，可提高患者的生活品質。這些研究結果顯示，氫氣可以作為一種有效無毒的輻射防護劑

Free Radic Res. 2012 Apr 27. [Epub ahead of print]

Molecular hydrogen and radiation protection.

Chuai Y, Sun X, Cai J.

Abstract Molecular hydrogen (dihydrogen, H₂) acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing hydroxyl radicals (•OH) and peroxynitrite (ONOO⁻). It has been well-known that ionizing radiation (IR) causes oxidative damage and consequent apoptosis mainly due to the production of •OH that follows radiolysis of H₂O. Our department reported the protective effect of H₂ in irradiated cells and mice for the first time, and this effect is well repeated by ourselves and another laboratory in different experimental animal models. A randomized, placebo-controlled investigation also showed consumption of H₂ can improve the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors. These encouraging results suggested that H₂ has a potential as a radioprotective agent with efficacy and non-toxicity.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-565004.html>

22-9 美國國家航空航天局：氫氣或可預防太空病

已有 2275 次閱讀 2010-9-21 18:40 | 個人分類:氫氣生物學 | 系統分類:論文交流 | 關鍵字:氫氣

關於氫氣的研究，從 07 年到現在，已經證明對多種氧化損傷和炎症損傷具有很好的治療效果，也引起人們對這個自然界最小的氣體分子潛在治療疾病效果的無限遐想。就 Medical Hypotheses 這個雜誌就已經先後發表 4 篇關於氫氣治療疾病的觀點類文章。有些實驗可能不太容易實現，例如這個太空輻射引起的氧化損傷就不一定能進行比較理想的實驗，但也不是不可能，太空人是寶貝，是肩負著重要使命的少數精英，保護他們的健康當然是比較重要的研究課題。太空人容易出現多巴胺神經元損傷產生巴金森病，會出現胰島素耐受導致糖尿病，也容易出現胃腸道疾病，而這些疾病都可被氫氣治療。太空輻射是太空生活對太空人造成損傷的重要環境因素。中國學者已經提出氫氣可治療急性放射損傷，並用實驗證明了氫氣確實能降低 gama 射線引起的動物放射損傷，當然太空輻射不是單純的 gama 射線，因素更加複雜多樣，氫氣是否具有作用，目前尚沒有實驗證實，不過提出

問題有時候比解決問題更重要。相信不久就可以見到相關研究，或者為了保密，這樣的研究只放在保密櫃內。因此，提醒中國航太醫學研究領域的學者，應該關注這個研究，為我們的太空人健康增加一份安全性。

這篇文章的第一作者是來自美國國家航空航天局 The National Aeronautics and Space Administration (NASA), 的 Michael P. Schoenfeld。文章的通訊作者是來自 Pittsburgh 大學的日本裔學者 Atsunori Nakao，Atsunori Nakao 是美國氫氣醫學研究的先驅，目前已經發表多篇高品質氫氣治療器官移植方面的文章。另一個作者是從事放射生物學的，可以說是一個非常理想的研究陣容。相信他們已經著手這方面的研究。我的猜測是，首先在 NASA 模擬太空環境，將動物，先大鼠後猴子放在這樣的環境中，模擬太空輻射損傷，成功製備動物模型（這個工作早就應該有了），在這個基礎上，讓動物在持續自然飲用含氫氣水，觀察是否具有降低太空輻射損傷的作用，從 NASA 的角度，只要能證明效果就可以了，他們更希望摸索理想的劑量，為將來人類的使用奠定基礎，不過如果從 Atsunori Nakao 和放射生物學家的角度，可能希望能在分子機制上進行一些探討。最終如何完成，就看是哪個機構資助這個研究了。

[全文 pdf](#)

Hydrogen therapy may reduce the risks related to radiation-induced oxidative stress in space flight

Michael P. Schoenfeld a, Rafat R. Ansari b, June F. Zakrajsek b, Timothy R. Billiar c, Yoshiya Toyoda d,

David A. Wink e, Atsunori Nakao c,d,†

a The National Aeronautics and Space Administration (NASA), Propulsion Research and Technology Branch NASA Marshall Space Flight Center, Huntsville, AL, USA

b Bioscience and Technology Branch, NASA John H. Glenn Research Center at Lewis Field, Cleveland, OH, USA

c Department of Surgery, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

d Thomas E Starzl Transplantation Institute, Heart, Lung, and Esophageal Surgery Institute, Department of Surgery, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

e Radiation Biology Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

s u m m a r y

Cosmic radiation is known to induce DNA and lipid damage associated with increased oxidative stress

and remains a major concern in space travel. Hydrogen, recently discovered as a novel therapeutic medical

gas in a variety of biomedical fields, has potent antioxidant and anti-inflammatory activities. It is

expected that space mission activities will increase in coming years both in numbers and duration. It

is therefore important to estimate and prevent the risks encountered by astronauts due to oxidative stress prior to developing clinical symptoms of disease. We hypothesize that hydrogen administration to the astronauts by either inhalation or drinking hydrogen-rich water may potentially yield a novel and feasible preventative/therapeutic strategy to prevent radiation-induced adverse events.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-365375.html>

22-10 氫氣治療放射性肺損傷

已有 1205 次閱讀 2011-7-26 08:22 |個人分類:[呼吸氫氣](#)|系統分類:[科研筆記](#)

氫氣在放射損傷方面的研究，目前已經有不少論文發表，主要來自中國上海的一個課題組，去年美國航天局提出氫氣對抗太空輻射損傷，現在日本學者報導用氫氣治療肺的放射性損傷。該研究採用大量的證據，證明氫氣不僅可以對抗急性放射損傷，而且對慢性肺纖維化也有治療作用。這應該是本研究的亮點。也就是說本研究雖然也屬於描述性工作，但系統深入而且全面。因此也應該屬於一篇不錯的研究論文。

[Hydrogen Therapy Attenuates Irradiation-induced Lung Damage by Reducing Oxidativ.pdf](#)

[Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol](#). 2011 Jul 15. [Epub ahead of print]

Hydrogen Therapy Attenuates Irradiation-induced Lung Damage by Reducing Oxidative Stress.

[Terasaki Y](#), [Ohsawa I](#), [Terasaki M](#), [Takahashi M](#), [Kunugi S](#), [Dedong K](#), [Urushiyama H](#), [Amenomori S](#), [Kaneko-Togashi M](#), [Kuwahara N](#), [Ishikawa A](#), [Kamimura N](#), [Ohta S](#), [Fukuda Y](#).

Source

1Nippon medical school.

Abstract

Molecular hydrogen (H₂) is an efficient antioxidant that diffuses rapidly across cell membranes, reduces reactive oxygen species (ROS) such as hydroxyl radicals and peroxynitrite, and suppresses oxidative stress-induced injury in several organs. ROS have been implicated in radiation-induced damage to lungs. Because prompt elimination of irradiation-induced ROS should protect lung tissue from damaging effects of

irradiation, we investigated the possibility that H(2) could serve as a radioprotector in the lung. Cells of the human lung epithelial cell line A549 received 10 Gy irradiation with or without H(2) treatment via H(2)-rich PBS or medium. We studied the possible radioprotective effects of H(2) by analyzing ROS and cell damage. Also, C57BL/6J female mice received 15 Gy irradiation to the thorax. Treatment groups inhaled 3% H(2) gas and drank H(2)-enriched water. We evaluated acute and late irradiation lung damage after H(2) treatment. H(2) reduced the amount of irradiation-induced ROS in A549 cells, as shown by electron spin resonance and fluorescent indicator signals. H(2) also reduced cell damage, measured as levels of oxidative stress and apoptotic markers, and improved cell viability. Within 1 week after whole-thorax irradiation, immunohistochemistry and immunoblotting showed that H(2) treatment reduced oxidative stress and apoptosis, measures of acute damage, in the lungs of mice. At 5 mo after irradiation, chest computed tomography, Ashcroft scores, and type III collagen deposition demonstrated that H(2) treatment reduced lung fibrosis (late damage). This study thus demonstrated that H(2) treatment is valuable for protection against irradiation lung damage with no known toxicity.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-468500.html>

22-11 氫氣對放射性心臟損傷的治療作用

已有 2266 次閱讀 2010-12-6 10:44 |個人分類:[飲用氫氣水](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵字:氫氣, 科研

氫氣的選擇性抗氧化的發現，引起了氫氣生物學研究的熱潮，氫氣治療各類器官移植、缺血再灌注損傷、炎症研究是氫氣生物學領域的主要研究內容。放射損傷與自由基的關係是自由基生物學最早涉及的領域，抗自由基在放射損傷防護仍是目前的主流方法，國際上採用抗自由基對抗輻射損傷仍是臨床上的主要手段。不過目前抗輻射損傷藥物由於存在非常明顯的毒性作用，限制了這些藥物的使用。氫氣由於沒有任何毒性作用，如果能用於抗輻射損傷，將是這個領域的重要發現，會對臨床上放射治療和放射診斷過程中引起的損傷的有效預防帶來重要貢獻。目前，第二軍醫大學放射醫學研究已經先後發表了4篇使用氫氣溶液治療放射損傷的論文，證明氫氣能治療放射性淋巴細胞和腸細胞損傷，在國際上已經逐漸成為氫氣生物學方向的一個特色。

本研究主要是為了證明氫氣溶液對放射引起的心臟損傷保護效應的觀察，研究發現氫氣可顯著提高放射後動物生存率，並對放射引起的心臟損傷具有明顯的治療作用，同時能降低心臟氧化損傷，提高抗氧化酶水準。研究結果提示氫氣在放射性心臟損傷中具有潛在的臨床應用前景。

J Radiat Res (Tokyo). 2010;51(6):741-7.

The potential cardioprotective effects of hydrogen in irradiated mice.

Qian L, Cao F, Cui J, Wang Y, Huang Y, Chuai Y, Zaho L, Jiang H, Cai J.

Department of Radiation Medicine, Faculty of Naval
Medicine, Second Military Medical University.

Abstract

Most ionizing radiation-induced damage is caused by hydroxyl radicals, and the selective reduction of hydroxyl by hydrogen in vitro has been demonstrated previously. Irradiation of the heart can cause chronic cardiac disease. This study was designed to test the hypothesis that hydrogen-rich water (pure water saturated with molecular hydrogen), which is easy to use, induces cardioprotection against ionizing irradiation injury in mice. In this paper, we demonstrate that hydrogen can protect myocardium degeneration from radiation-induced injury, decrease myocardium malondialdehyde (MDA), 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) levels, and increase myocardium endogenous antioxidants in vivo. We suggest that hydrogen has a cardioprotective effect against radiation induced injury.

pdf

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-390771.html>

22-12 氫氣水長期飲用可保護心臟和大血管移植後損傷

已有 4039 次閱讀 2009-9-23 11:23 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣, 氫分子醫學

該摘要沒有正式發表，但是研究內容比較好，放在這裡供大家學習參考。根據這個研究思路，對肝臟、腎臟和皮膚等器官移植的研究可提供比較好的借鑒作用。

Adding a Hydrogen-producing Magnesium stick to the drinking water protects cardiac allografts and reduces allograft vasculopathy in rats

Atsunori Nakao, Sungsoo Lee, Chien-sheng Huang, Zhiliang Wang,

Norihisa Shigemura, Yoshiya Toyoda

Background

Oxidative stress likely contributes to allograft vasculopathy and interstitial fibrosis, limiting long-term survival after cardiac transplantation. Molecular hydrogen (H_2) has therapeutic value as an antioxidant through its ability to selectively reduce cytotoxic reactive oxygen species. We hypothesized that drinking hydrogen water (HW) would protect cardiac and aortic allograft recipients from allograft vasculopathy via the antioxidant and anti-inflammatory effects of H_2 . We further tested whether therapeutic HW could be generated via a magnesium (Mg) stick placed in the drinking water.

Methods

Allogeneic heterotopic heart transplantation (HTx) and aortic transplantation were performed in rats (LEW and BN) with tacrolimus immunosuppression (0.5 mg/kg, days 0-6). HW was generated either by bubbling hydrogen gas through tap water or with a Mg stick immersed in tap water ($Mg + 2H_2O \rightarrow Mg(OH)_2 + H_2$). For 100 continuous days, beginning the day of transplantation, recipients were given either regular water (RW), HW, or HW that had been subsequently degassed. Graft survival was assessed by daily palpation for a heartbeat. Aortic grafts were harvested at day 60 for histologic analysis.

Results

Oral administration of HW generated with a Mg stick (H_2 concentration: 0.6 mM) caused a significant elevation in blood H_2 (up to $28.6 \pm 2.9 \mu M$ 15 min after intake) as compared to RW ($8.1 \pm 0.4 \mu M$). Supplementation of H_2 in the drinking water, either by reaction with the Mg stick or by bubbling with H_2 gas (0.5 mM), was remarkably effective in prolonging heart graft survival (median of >100 days for both) without adverse effects. In contrast, heart grafts survived 49.5 days in animals given RW and 51.5 days in animals given degassed HW. At day 50, there was a marked increase in graft infiltrating cells, including macrophages and T cells. HW reduced inflammatory cell infiltration and graft lipid peroxidation. Drinking HW also reduced intragraft mRNA levels for $IFN\gamma$ at day 50. While Verhoeff's van Gieson staining of transplanted aortas showed massive neointimal hyperplasia associated with the accumulation of α SMA-positive smooth muscle cells, HW treatment significantly reduced these pathological changes in aortic allografts.

Conclusion

Dissolving H_2 in drinking water prolongs survival of cardiac allografts. Drinking HW may protect cardiac allografts from allograft vasculopathy. The HW-producing Mg stick may have novel therapeutic value in HTx due to its portability.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-257312.html>

第 23 章 氫氣對於器官移植損傷之治療

23-1 氫水能治療心臟移植的排異反應

已有 2646 次閱讀 2010-3-6 14:12 | 個人分類:[飲用氫氣水](#) | 系統分類:[科研筆記](#) | 關鍵字:氫氣

該工作來自美國匹大的器官移植中心，看來他們在器官移植方面氫氣治療效果的研究將繼續保持領先。到目前為止，他們已經正式發表了呼吸氫氣治療小腸移植後組織炎症反應，聯合呼吸一氧化碳和氫氣治療心臟移植後心臟損傷和長期（180 天）飲用含氫水對腎臟移植後腎病，現在又使用氫水發生器產生氫水對心臟移植引起的器官排斥反應。根據我的瞭解，他們將會發表機械呼吸引起的肺損傷和氫水發生器產生氫水對人的代謝綜合征治療效果的文章。這樣他們將有 6 篇比較高品質的文章發表，這個內容是屬於會議摘要，對我們瞭解同行進展是非常重要的。



The Journal of Heart and Lung Transplantation

Volume 29, Issue 2, Supplement 1, February 2010, Page S160

Abstract Issue - The International Society for Heart and Lung Transplantation Thirtieth Annual Meeting and Scientific Sessions

[doi:10.1016/j.healun.2009.11.506](https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.11.506) | [How to Cite or Link Using DOI](#)

Copyright © 2010 International Society for Heart and Lung Transplantation Published by Elsevier Inc.

[Permissions & Reprints](#)

Abstract

490: Adding a Hydrogen-Producing Magnesium Stick to the Drinking Water Protects Cardiac Allografts and Reduces Allograft Vasculopathy in Rats

This article is not included in your organization's subscription. However, you may be able to [access this article](#) under your organization's agreement with Elsevier.

A. Nakao^{*,a}, S. Lee^a, C.-S. Huang^a, Z. Wang^a, N. Shigemura^a and Y. Toyoda^a

^a University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

Available online 30 January 2010.

Article Outline Purpose Methods and Materials Results Conclusions

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-300336.html>

23-2 氫氣可治療心臟移植後損傷

已有 3155 次閱讀 2009-10-28 12:26 | 個人分類: 飲用氫氣水 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 氫氣, 氫分子醫學

研究背景：最近關於醫學氣體，包括一氧化碳和氫氣證明有很好的治療作用，本研究主要是評價單獨呼吸一氧化碳、氫氣和聯合呼吸兩種氣體對心臟冷缺血再灌注損傷的作用。冷缺血再灌注損傷是關於器官移植方面最重要的研究課題，其實質和目的是研究器官體外保護。

研究方法是採用同種異體心臟移植，心臟進行 6 或 18 小時的體外處理。通過觀察存活率、形態學、細胞凋亡、有關標誌基因表達等指標。以判斷單獨呼吸一氧化碳、氫氣和聯合呼吸兩種氣體對心臟冷缺血再灌注損傷的治療作用。

結果：6 小時冷缺血再灌注後，呼吸 2% 的氫氣或 250 ppm 一氧化碳能降低心臟損傷。18 小時冷缺血再灌注可造成更嚴重的心臟損傷，單獨呼吸氫氣或一氧化碳均不能有效保護。聯合呼吸 2% 的氫氣和 250 ppm 一氧化碳能顯著改善心臟損傷，可降低心臟梗死體積、血清 troponin I 和 CPK 水準。單獨呼吸氫氣可明顯降低 MDA 和 box-1 水準。一氧化碳能部分保護氧化損傷，但可顯著降低炎症因數的 mRNA 的表達水準和細胞凋亡。結論：兩種氣體能從不同角度發揮作用，聯合使用能取得更好的效果。

一氧化碳和氫都可以保護器官損傷，本研究主要是研究聯合應用是否可以獲得更好的效果，採用形態學、酶學等常規技術方法，研究證明確實能達到協同治療效果。該研究是氫分子醫學的最新文章，是來自美國 Pittsburgh 大學器官移植中心，過去他們曾經在小腸移植和腎臟移植方面發表了文章。現在的研究屬於心臟移植。按照常規的思路，估計他們也有關於肝臟移植的研究。

Nakao 教授最近與我進行了很多關於氫的生物學效應方面的探討，並把我介紹給許多日本這個領域的教授，給我的幫助非常大，感覺他是一個非常優秀的學者。他目前發表論文已經有 100 多篇，有許多高品質的文章，過去他的興趣主要是一氧化碳，現在開始對氫氣的效應十分關注，美國現在共發表 6 篇論文，其中他發表了 3 篇，其中 2 篇 5 分以上，品質是最好的，作為一個 40 歲左右的臨床醫生，能有這些成就非常不容易。

ABSTRACT

Background: Recent advances in novel medical gases, including hydrogen and carbon monoxide (CO), have demonstrated significant opportunities for therapeutic use. This study was designed to evaluate the effects of inhaled hydrogen, CO, or both on cold ischemia/reperfusion (I/R) injury of the myocardium.

Methods: Syngeneic heterotopic heart transplantation was performed in rats after 6 or 18 hours of cold ischemia in Celsior. Survival, morphology, apoptosis, and marker gene expression were assessed in the grafts after in vivo inhalation of hydrogen (1-3%), CO (50- 250 ppm), both, or neither. Both donors and recipients were treated for 1 hour before and 1 hour after reperfusion.

Results: After 6 hours cold ischemia, inhalation of hydrogen (>2%) or CO (250 ppm) alone attenuated myocardial injury. Prolonged cold ischemia for 18 hours resulted in severe myocardial injury, and treatment with hydrogen or CO alone failed to demonstrate significant protection. Dual treatment with hydrogen and CO significantly attenuated I/R graft injury, reducing the infarcted area and decreasing in serum troponin I and CPK. Hydrogen treatment alone significantly reduced malondialdehyde levels and serum high-mobility group box-1 protein levels as compared with air-treated controls. In contrast, CO only marginally prevented lipid peroxidation, but suppressed I/R-induced mRNA upregulation for several proinflammatory mediators and reduced graft apoptosis.

Conclusions: Combined therapy with hydrogen and CO demonstrated enhanced therapeutic efficacy via both antioxidant and anti-inflammatory mechanisms, and may be potentially a clinically feasible approach for preventing cold I/R injury of the myocardium.

[全文](#)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-265621.html>

23-3 氫氣水長期飲用可保護心臟和大血管移植後損傷

已有 4006 次閱讀 2009-9-23 11:23 |個人分類:[飲用氫氣水](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:氫氣，氫分子醫學

該摘要沒有正式發表，但是研究內容比較好，放在這裡供大家學習參考。根據這個研究思路，對肝臟、腎臟和皮膚等器官移植的研究可提供比較好的借鑒作用。

Adding a Hydrogen-producing Magnesium stick to the drinking water protects cardiac allografts and reduces allograft vasculopathy in rats

Atsunori Nakao, Sungsoo Lee, Chien-sheng Huang, Zhiliang Wang,
Norihisa Shigemura, Yoshiya Toyoda

Background

Oxidative stress likely contributes to allograft vasculopathy and interstitial fibrosis, limiting long-term survival after cardiac transplantation. Molecular hydrogen (H_2) has therapeutic value as an antioxidant through its ability to selectively reduce cytotoxic reactive oxygen species. We hypothesized that drinking hydrogen water (HW) would protect cardiac and aortic allograft recipients from allograft vasculopathy via the antioxidant and anti-inflammatory effects of H_2 . We further tested whether therapeutic HW could be generated via a magnesium (Mg) stick placed in the drinking water.

Methods

Allogeneic heterotopic heart transplantation (HTx) and aortic transplantation were performed in rats (LEW and BN) with tacrolimus immunosuppression (0.5 mg/kg, days 0-6). HW was generated either by bubbling hydrogen gas through tap water or with a Mg stick immersed in tap water ($Mg + 2H_2O \rightarrow Mg(OH)_2 + H_2$). For 100 continuous days, beginning the day of transplantation, recipients were given either regular water (RW), HW, or HW that had been subsequently degassed. Graft survival was assessed by daily palpation for a heartbeat. Aortic grafts were harvested at day 60 for histologic analysis.

Results

Oral administration of HW generated with a Mg stick (H_2 concentration: 0.6 mM) caused a significant elevation in blood H_2 (up to $28.6 \pm 2.9 \mu M$ 15 min after intake) as compared to RW ($8.1 \pm 0.4 \mu M$). Supplementation of H_2 in the drinking water, either by reaction with the Mg stick or by bubbling with H_2 gas (0.5 mM), was remarkably effective in prolonging heart graft survival (median of >100 days for both) without adverse effects. In contrast, heart grafts survived 49.5 days in animals given RW and 51.5 days in animals given degassed HW. At day 50, there was a marked increase in graft infiltrating cells, including macrophages and T cells. HW reduced inflammatory cell infiltration and graft lipid peroxidation. Drinking HW also reduced intragraft mRNA levels for $IFN\gamma$ at day 50. While Verhoeff's van Gieson staining of transplanted aortas showed massive neointimal hyperplasia associated with the accumulation of α SMA-positive smooth muscle cells, HW treatment significantly reduced these pathological changes in aortic allografts.

Conclusion

Dissolving H_2 in drinking water prolongs survival of cardiac allografts. Drinking HW may protect cardiac allografts from allograft vasculopathy. The HW-producing Mg stick may have novel therapeutic value in HTx due to its portability.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-257312.html>

23-4 氫氣對皮膚移植損傷的保護作用

已有 671 次閱讀 2013-4-13 10:48 |個人分類:[氫氣生理鹽水](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:皮膚 氫氣

氫氣對皮膚移植損傷的保護作用

來自北京協和醫院整形外科的王友彬教授課題組的研究，最近線上發表在浙江大學科學 B (Biomedicine & Biotechnology) 上，這是國際上首次關於用氫氣治療皮瓣移植後損傷保護的研究。皮瓣移植是整形外科重要的手術方式。這應該是整形美容患者的福音。

關於皮瓣，網路上的定義：皮瓣是一具有血液供應的皮膚及其附著的皮下脂肪組織所形成。由於皮瓣自身有血液供應，同時又有皮下脂肪待優點，因而皮瓣移植術的用途不同于游離皮片，主要用於以下幾方面：1、修復有肌腱、骨、關節、大血管、神經乾等組織裸露的新鮮創面或陳舊性創傷。2、器官再造如鼻、唇、眼瞼、眉。3、洞穿性缺損的修復如面頰部洞穿性缺損，除製作襯裡外亦常需要具有豐富血運的皮瓣覆蓋。4、增強局部血運改善營養狀態如放射性潰瘍，褥瘡等。

皮膚或皮瓣移植手術在整形外科中具有非常重要的地位和作用，但這種手術也會發生一些併發症，最常見的是皮瓣血運障礙。皮瓣出現血液迴圈障礙，導致皮瓣部分或全部壞死是比較常見的嚴重的併發症，皮瓣是否出現血循環障礙，從本質上看，就是血液供應是否充分，靜脈、淋巴回流是否通暢。也可以發生皮下血腫和感染。大多數皮瓣移植術是為解決患者美觀和提高功能問題，一旦失敗不僅會給患者帶來經濟負擔，也會給患者和醫生帶來巨大的精神負擔（設想一下，病沒有治好，反而增加一個創傷，而且是體表），因此，提高皮瓣移植術成功率，減少併發症是整形外科特別關注的重要問題。但是，目前國際上仍缺乏可靠有明確效果的針對性的理想治療手段（據說高壓氧的效果似乎還不錯）。

氫氣作為一種理想的無副作用的抗氧化物質，是否可以用於減少皮瓣移植後損傷，值得嘗試。2009 年我在一次學術討論中提到剛發現氫氣具有治療缺血再灌注損傷的作用，王教授對該資訊非常敏感，迅速開展進行這方面的嘗試，並很快證明氫氣水注射確實可以發揮一定的保護作用，經過隨後 3 年不斷深入研究，最後形成本研究論文。皮瓣手術在臨床上方便用局部給藥，將來可以嘗試用局部給氫氣的方法，不僅可以提高氫氣的濃度，而且更容易獲得倫理學認可，如果可以證明效果，將具有非常好的應用前景。

 [hydrogen rich saline on skin flap IR.pdf](#)

論文摘要：皮膚缺血再灌注損傷是一種多因素參與的過程，再整形外科手術經常發生。其機制涉及到缺氧、炎症和氧化損傷。氫氣通過選擇性抗氧化具有治療腦缺血的作用。本研究評價了腹腔注射氫氣生理鹽水對皮瓣移植後缺血再灌注損傷的保護效果。研究選擇大鼠腹部皮瓣移植手術為模型，腹腔注射氫氣生理

鹽水為治療手段，普通生理鹽水為對照。手術後連續 5 天治療後，對皮膚存活面積、局部血流量、活性氧水準和炎症因數水準，心態學分析炎症細胞浸潤程度。研究結果發現，氫氣生理鹽水可以顯著提高移植皮瓣存活面積和血流量、氧化損傷和炎症因數等指標明顯減輕，局部組織炎症細胞浸潤明顯減少。研究結果提示，氫氣生理鹽水注射可以作為減少皮膚缺血再灌注損傷的治療手段，作用可能和氫氣減少移植皮瓣的炎症反應和氧化損傷有關。

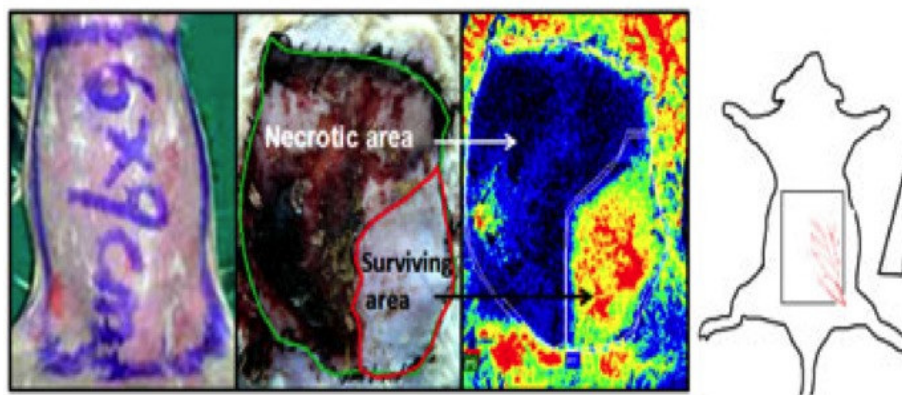


Fig. 1 Schematic illustration of the experimental protocol used to determine the effect of HRS on I/R skin flaps

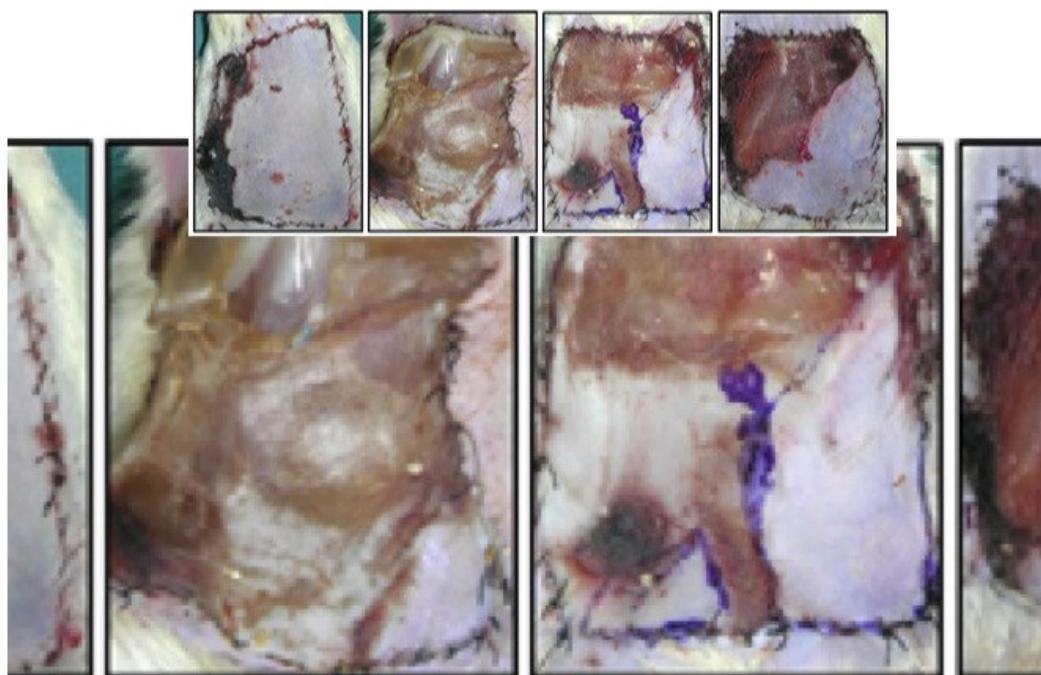


Fig. 3 HRS significantly increased the survival rate of skin flaps on postoperative Day 5

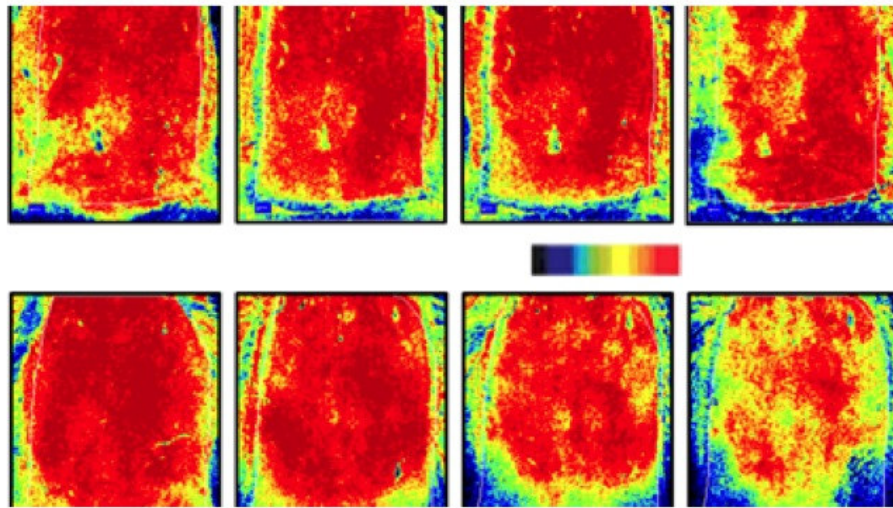


Fig. 4 Laser speckle contrast imaging for measuring changes in blood flow perfusion during the perioperative period

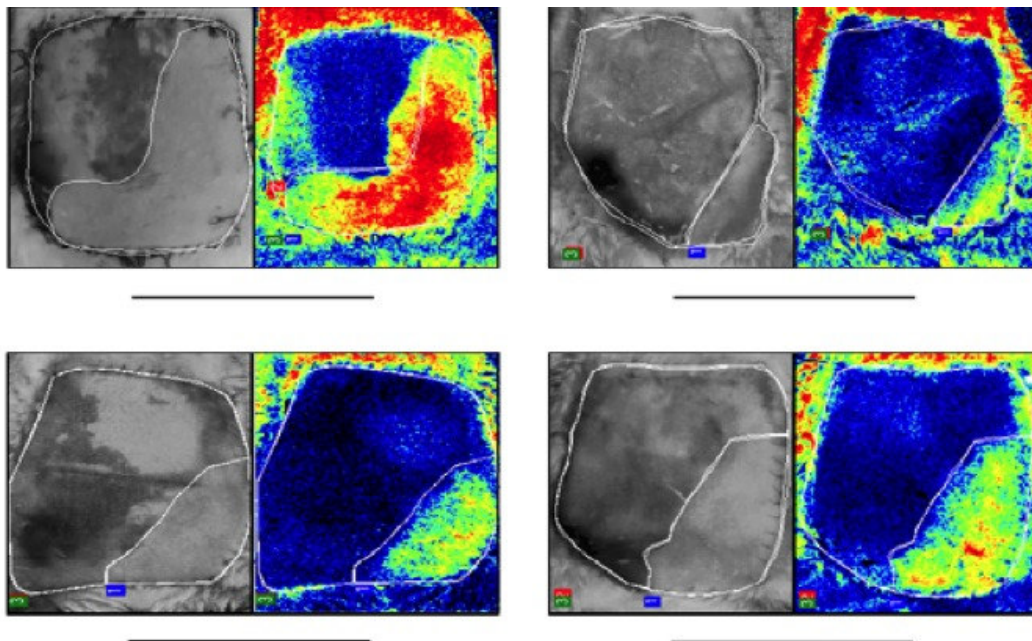


Fig. 5 Blood flow perfusion analysis using LACSA on postoperative d 5
 (a) The blood flow perfusion in the surviving and necrotic areas was detected. The images demonstrate that HRS ameliorated skin blood flow perfusion in both HRS treatment groups. (b) Quantitative analysis of blood flow on postoperative d 5. HRS groups had higher blood perfusion compared with the controls. Blood perfusion is expressed as the mean $\pm$ SEM. * $P < 0.05$

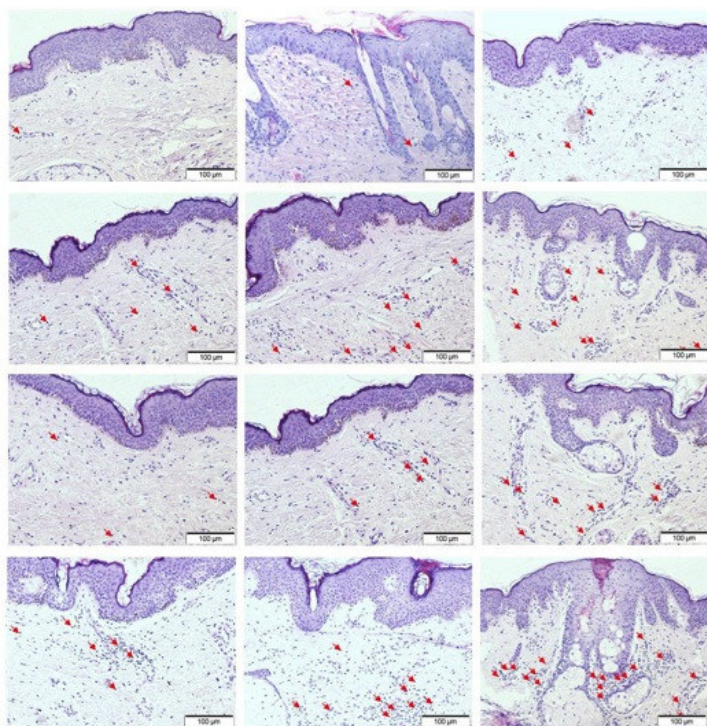


Fig. 6
Photomicrographs of the middle area of skin flaps in different groups

Protective effect of hydrogen-rich saline on ischemia/reperfusion in rat skin flap*

Ling ZHAO¹, You-bin WANG^{†‡2}, Shi-rui QIN¹, Xue-mei MA^{†‡1}, Xue-jun SUN³,
Ming-lian WANG¹, Ru-gang ZHONG¹

(¹College of Life Science and Bioengineering, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China)

(²Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100032, China)

(³Department of Diving Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[†]E-mail: wy.benz@yahoo.com.cn; xmmma@bjut.edu.cn

Received Dec. 17, 2012; Revision accepted Apr. 1, 2013; Crosschecked Apr. 8, 2013

Abstract: Objective: Skin damage induced by ischemia/reperfusion (I/R) is a multifactorial process that often occurs in plastic surgery. The mechanisms of I/R injury include hypoxia, inflammation and oxidative damage. Hydrogen (H₂) gas has been reported to alleviate cerebral I/R injury by acting as a free radical scavenger. Here, we assessed the protective effect of hydrogen-rich saline on skin flap I/R injury. Methods: Abdominal skin flaps of rats were elevated and ischemia was induced for 3 h; subsequently, hydrogen-rich saline (HRS) or physiological saline was administered intraperitoneally 10 min before reperfusion. On postoperative d 5, flap survival, blood perfusion, the accumulation of reactive oxygen species and levels of cytokines were

evaluated. Histological examinations were performed to assess inflammatory cell infiltration. Results: Skin flap survival and bloodflow perfusion were improved by HRS relative to the controls. The production of malondialdehyde (MDA), an indicator of lipid peroxidation, was markedly reduced. A multiplex cytokine assay revealed that HRS reduced the elevation in the levels of inflammatory cytokines, chemokines and growth factors, with the exception of regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES) growth factor. HRS treatment also reduced inflammatory cell infiltration induced by I/R injury. Conclusion: Our findings suggest that HRS mitigates I/R injury by decreasing inflammation and, therefore, has the potential for application as a therapy for improving skin flap survival.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-679776.html>

23-5 氫氣治療急性宿主抗移植反應

已有 695 次閱讀 2013-1-22 16:38 | 個人分類:[氫氣生理鹽水](#) | 系統分類:[論文交流](#) | 關鍵字:氫氣 幹細胞移植 office style

[ehed \(1\).pdf](#)

[ehed \(1\).pdf](#)

國際著名雜誌《移植》發表來自第二軍醫大學一篇論文，證明氫氣可以對抗造血幹細胞移植排斥反應。這一研究對促進氫氣在幹細胞移植領域的應用具有重要作用。

異體造血幹細胞移植是許多惡性和非惡性造血系統疾病的有效治療手段，但是急性移植排斥反應會造成造血幹細胞移植的失敗，甚至導致生命危險，這是限制這一手段有效應用的重要障礙，細胞因數如腫瘤壞死因數 和白細胞介素 6 在這一過程中發揮關鍵作用，活性氧如羥自由基也具有重要作用。最近研究證明氫氣對各類炎症和氧化損傷具有保護作用。本研究試圖證明氫氣生理鹽水對這一疾病的治療效果。

研究採用骨髓移植模型，動物生存率、白細胞計數、血清細胞因數水準和臨床表現分別用於評價治療效果。結果發現，氫氣生理鹽水可以提高動物存活率、促進白細胞恢復。結果表明，氫氣生理鹽水對幹細胞移植排斥反應具有潛在的治療價值。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-655528.html>

23-6 氫氣可以提高體外心臟保存效果

已有 1048 次閱讀 2012-1-29 00:46 |個人分類:氫氣效應基礎|系統分類:科研筆記|關鍵字:class 國際 微軟雅黑 器官移植 影響因數

來自長海醫院胸外科的研究發現，只要把氫氣溶解到器官保存液（HTK）中，心臟保存的效果明顯提高。該研究論文最近發表在《國際心臟學》雜誌上，這是氫氣在器官移植領域的一個重要進展，由於幾年前美國學者證明呼吸氫氣對器官移植後損傷具有保護作用，本研究證明體外用氫氣同樣可以增加心臟保存效果，這樣就可以把氫氣從器官保存到移植後損傷進行全程使用，應該可以達到更理想的效果（尚無直接證據）。體外應用氫氣，相對在體使用，更容易獲得臨床使用的批准，這將加快氫氣進入臨床應用的步伐。

本研究採用多種方法，證明氫氣溶解到保存液中可以降低器官保存過程由於冷缺血導致的心臟細胞凋亡蛋白基因表達，降低凋亡蛋白水準，增加抗氧化能力，降低氧化損傷和炎症因數的釋放。關於炎症因數的改變，相對的貢獻應該比較小，因為體外器官缺乏必要的炎症細胞來源，如果結合在體研究，將可以把本研究提高一個層次。非常令人激動的一個細節：把動物心臟放在 4 度保存數小時後，無氫氣的心臟恢復 37 度後恢復跳動的時間大概是 4 分鐘，而保護液中含氫氣的心臟恢復時間降低到 1 分鐘。這個表觀效果雖然沒有採用高端的實驗技術，但絕對說明問題。因此，有時候實驗細節和相對粗糙的方法更能說明問題。

當然，本研究仍屬於描述性研究，亮點是首次證明器官保存效果和相關影響因素。但氫氣是如何引起這些改變的分子途徑並無法獲得確認。例如引起凋亡蛋白基因表達的上游調節分子非常複雜，那些通路是最關鍵的，至少需要那些路徑參與這個保護效應，都值得深入探討。特別需要進行阻斷性影響觀察是否可以翻轉氫氣的保護效應，來確認這些通路的重要性。當然這些工作存在一定難度和風險。到目前長海醫院成為國內唯一一個發表氫氣生物學效應在 5 分以上雜誌的單位，值得高興，也是國內發表氫氣生物學效應論文最多（8 篇）的醫院，分別是麻醉科、急救科、眼科、耳鼻、燒傷和胸外科。

Int J Cardiol. 2012 Jan 19. [Epub ahead of print]

Hydrogen as additive of HTK solution fortifies myocardial preservation in grafts with prolonged cold ischemia.

Tan M, Sun X, Guo L, Su C, Sun X, Xu Z.

Source

Abstract

BACKGROUND:

Recent evidences indicated that hydrogen (H₂) can attenuate organ transplantation induced cold ischemia/reperfusion (I/R) injury if administrated perioperatively. In this study we evaluated whether administrating H₂ during the prolonged cold ischemia stage by adding it to Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) solution fortifies preservation for cardiac grafts.

METHODS:

One hundred and twenty-eight Sprague-Dawley (SD) rats were equally randomized to four groups: three H₂-rich HTK-treated groups with H₂ of different concentrations and traditional HTK-treated group as the control group. Isolated hearts were mounted on the Langendorff apparatus for aerobic perfusion. Following baseline hemodynamic measurements, grafts were arrested and stored in HTK with or without H₂ for 6h at 4°C. After this prolonged cold storage, grafts were reperfused and concerned parameters were examined.

RESULTS:

Compared with the control group, preservation in H₂-rich HTK significantly enhanced the percentage recovery of hemodynamic parameters, which was parallel to the diminished re-beating time and improved microscopic morphology of myocardium. Oxidative stress associated parameters including 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) and malondialdehyde (MDA) were decreased while myocardial superoxide dismutase (SOD) activity was preserved. Concentrations of inflammatory mediators including tumor necrosis factor- α (TNF- α) and Interleukin-6 (IL-6), percentage of TUNEL-positive cells, expression of pro-apoptotic molecule Bax, and caspase-3 activity were reduced while Bcl-2 mRNA and protein levels were up-regulated in H₂-rich HTK groups. The protective effects of H₂ were concentration dependant.

CONCLUSIONS:

Hydrogen as additive of HTK solution fortifies HTK's preservation efficacy for cardiac grafts subjected to prolonged cold ischemia by inhibiting cold ischemia-induced up-regulation of oxidative stress, inflammation mediators, and apoptosis.

Copyright © 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-532322.html>

23-7 氫氣可治療慢性移植腎病

已有 3773 次閱讀 2009-10-6 12:17 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣

This was recently accepted in Kidney International (Impact factor 6.8).

隨著免疫抑制藥物的發展，腎移植急性排斥反應基本上都可以得到控制，但慢性移植腎病尚無明確有效的治療藥物和方法。慢性移植腎病是導致移植腎晚期功能喪失的最主要原因。

慢性移植腎病的發病機制目前比較公認的觀點是：本病是由異種抗原依賴的免疫因素（如急性排斥反應、免疫抑制劑不足等）及非異種抗原依賴的因素（如延長的冷缺血時間、供體年齡、受體脂代謝異常、高血壓、糖尿病或糖耐量異常、移植後 6~12 月間腎功能受損、巨細胞病毒感染等）導致的移植腎功能持續惡化和發展。本文作者最近在 Fish—er344—Lewis 大鼠慢性移植腎病模型發現：成年鼠間腎移植的慢性移植腎病顯著比幼年鼠間腎移植的慢性移植腎病嚴重。

本研究通過動物腎臟移植模型，持續給含氫水 150 天，比較了腎臟功能、死亡率、炎症因數和 MAPK 系統，證明含氫水可以治療慢性移植腎病，這個研究給臨床上治療該疾病帶來了新的希望。也是氫分子醫學方面的又一力作。

ORAL ADMINISTRATION OF HYDROGEN WATER PREVENTS CHRONIC ALLOGRAFT NEPHROPATHY IN RAT RENAL TRANSPLANTATION

ABSTRACT: (210 words)

Tissue injury, induced by reactive oxygen species (ROS), contributes to the development of chronic allograft nephropathy (CAN; also known as interstitial fibrosis and tubular atrophy with unknown etiology [IF/TA]) after renal transplantation. Molecular hydrogen gas can act as a ROS scavenger. We hypothesized that administration of hydrogen water (HW) would ameliorate CAN by scavenging ROS. Using a rat model of kidney transplantation, LEW rat allografts were orthotopically transplanted into BN rat recipients that had undergone bilateral nephrectomy. Molecular hydrogen was dissolved in water (>0.8 mM) and recipients were given either regular water (RW) or HW from day 0 to day 150, or death. RW-treated animals experienced a gradual decline in creatinine clearance, associated with proteinuria, which ultimately led to graft failure secondary to CAN. In contrast, HW administration improved allograft function, slowed the progression of CAN, and improved overall survival. HW also reduced oxidant injury and inflammatory mediator production. Additionally, inflammatory signaling pathways (mitogen activated protein kinases) were less activated in renal allografts from HW-treated rats compared to the RW-treated group. These data indicate that orally administered HW is an effective antioxidant and anti-inflammatory agent that can prevent CAN and improve survival in a model of rodent renal transplantation. HW may be of therapeutic value in the setting of transplantation.

23-8 氫氣可以作為體外器官保護劑

已有 1138 次閱讀 2011-10-2 01:01 |個人分類:重點推薦|系統分類:科研筆記|關鍵字:
保護劑 xml white style class

氫氣可以作為體外器官保護劑

Hydrogen-Enriched Preservation Protects the Isogeneic Intestinal Graft and Amend.pdf

Nakao 小組再發表氫氣醫學領域的重要文獻。早在 2008 年，Nakao 小組證明呼吸氫氣對小腸移植後炎症反應具有治療作用，首先提出氫氣具有抗炎症的作用。後來他們在心臟、腎臟等器官移植方面發表同類的研究文章。在器官移植領域，存在一個非常重要的問題，就是器官體外保存時間的問題。例如人的肝臟從貢體取出後放在器官保護液中，可以持續 12 小時左右再移植給受體，可以沒有問題。但隨著體外保存的時間延長，器官移植後的存活率會顯著下降。主要的問題是器官保存的過程中是一個器官缺血缺氧的過程，儘管採取一些措施，例如給一定的細胞保護劑，低溫等。但仍不能明顯延長保存時間。體外器官保護是器官移植領域的一個重要問題。因為這大大限制了不同地區之間的器官轉運，例如現在基本無法實現 10 個小時以上運輸的器官移植的需要，中國的器官供應者不能運到歐洲和美國。同樣美國和歐洲的也不能送到中國使用。因此尋找更有效的保護方法是這個領域一直關注的重要問題。

08 年的時候我先後與一些作器官移植的老師探討過這個問題，也進行了一些嘗試，但當時我們的試驗並不成功，後來就沒有繼續。現在美國的 Nakao 教授把這個問題解決了。他們採用小腸移植模型，證明了使用氫氣可以有效保護體外器官保護的時間，並能顯著降低移植後的器官損傷。並證明這種保護與抗氧化酶 HO-1 和抗炎症作用的增強有關係。主要可能是他們採用的研究手段比較巧妙，一是採用連續通氣的方法，另一個是對照採用連續氮氣，這可能避免了氧分壓的影響。因為無論氫氣通風，還是氮氣，液體中氧氣濃度肯定會降低到幾乎沒有，沒有氧氣是好事，還是不好，不得而知，但肯定非常重要。

相信用類似的研究模式開展心臟、肝臟、腎臟、皮膚、肺等器官移植的工作隨後將大量出現，誰的動作快，誰的設計巧妙，誰就可以發表更好的文章。

Transplantation. 2011 Sep 27. [Epub ahead of print]

Hydrogen-Enriched Preservation Protects the Isogeneic Intestinal Graft and Amends Recipient Gastric Function During Transplantation.

Buchholz BM, Masutani K, Kawamura T, Peng X, Toyoda Y, Billiar TR, Bauer AJ, Nakao A.

Source

1 Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA. 2 Department of Surgery, University of Bonn, Bonn, Germany. 3 Department of Pathology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA. 4 Department of Surgery, Thomas E. Starzl Transplantation Institute, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA. 5 Department of Cardiothoracic Surgery, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA. 6 Department of Surgery, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA.

Abstract

BACKGROUND.: Inhaled hydrogen gas exerts antioxidant and anti-inflammatory effects in rat intestinal transplantation. Here, we investigated whether ex vivo donor organ treatment with dissolved hydrogen would prevent intestinal graft injury. **METHODS.:** Isogeneic intestinal transplantation was performed in Lewis rats with vascular flush, luminal preservation, and cold graft storage in nitrogen-bubbled (SITxN2) or hydrogen-bubbled (SITxH2) preservation solution. Lactated Ringer's solution and 3-hr cold ischemia time were used for mechanistic investigations, whereas survival experiments were performed with University of Wisconsin solution and 6-hr cold ischemia time. **RESULTS.:** During the early phase of ischemia-reperfusion injury, hydrogen-enriched solution significantly preserved mucosal graft morphology, diminished graft malondialdehyde levels demonstrating substantial reduction potential and blunted proinflammatory molecular responses (early growth response gene [EGR-1], interleukin [IL]-6, IL-1 β , and inducible nitric oxide synthase) within the reperfused intestinal graft muscularis. During the late phase of ischemia-reperfusion injury, circulating IL-6 protein and lactate dehydrogenase levels were significantly ameliorated in SITxH2 animals, which were associated with a favorable functional outcome in in vivo liquid gastrointestinal transit and recipient solid gastric emptying of chrome steel balls, and marked prevention of the posttransplant associated suppression of in vitro muscarinic jejunal contractility. Reflecting improved graft preservation, hydrogenpreloading of grafts increased recipient survival rates from 41% to 80%. Anti-inflammatory and antiapoptotic heme oxygenase-1 was significantly upregulated in the hydrogen-treated graft muscularis but not mucosa before reperfusion. **CONCLUSIONS.:** Graft preloading with hydrogen demonstrated superior morphologic and functional graft protection in rodent intestinal transplantation, ultimately facilitating recipient survival. Antioxidant capacity and muscularis heme oxygenase-1 upregulation are possible protective mechanisms

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-492477.html>

23-9 呼吸氫氣可降低移植肺損傷

已有 567 次閱讀 2012-12-30 11:16 | 個人分類:呼吸氫氣 | 系統分類:科研筆記

Hydrogen inhalation decreases lung graft injury in brain-dead donor rats.pdf

氫氣的抗氧化抗炎症損傷很容易讓人聯想到是否在器官移植方面的應用，目前國際上在氫氣對抗器官移植損傷方面研究最多的美國匹大的 Nakao 小組，不過該教授目前在美國的實驗已經停止，回到日本作臨床醫生，不瞭解他目前工作的情况如何。最近國內幾家單位也相繼做了一些氫氣對器官移植損傷方面的研究，如上海長海醫院關於心臟體外保護方面的研究，也有關於腎臟移植保護的研究，但總體上這個方面國內研究並不多。現在的文章來自哈爾濱醫科大學附屬醫院的一研究，是讓腦死亡動物呼吸 2% 的氫氣氮氣（48%）氧氣（50%）混合氣，對照組呼吸氮氣（48%）氧氣（50%）混合氣。呼吸時間為 2 小時，受體動物也呼吸同樣成分的氣體。這個模式非常類似 2008 年美國關於小腸移植的研究，不過他們是呼吸 3 小時。採用組織學生物化學和蛋白分析等方法針對氧化損傷、組織損傷和炎症因數等進行檢測，證明呼吸氫氣確實能改善這樣腦死亡動物肺抑制組織損傷的情况。

點評，屬於跟蹤性研究，其實作為研究，沒有必要一定要強調腦死亡，一方面腦死亡對肺損傷的貢獻到底有多少並不清楚，更重要的是本研究最需要瞭解的是器官移植本身造成的損傷是否受到保護，當然腦死亡更符合臨床實際情况，但這會造成動物操作的複雜性，對明確氫氣的效果並沒有太大幫助。

Hydrogen inhalation decreases lung graft injury in brain-dead donor rats

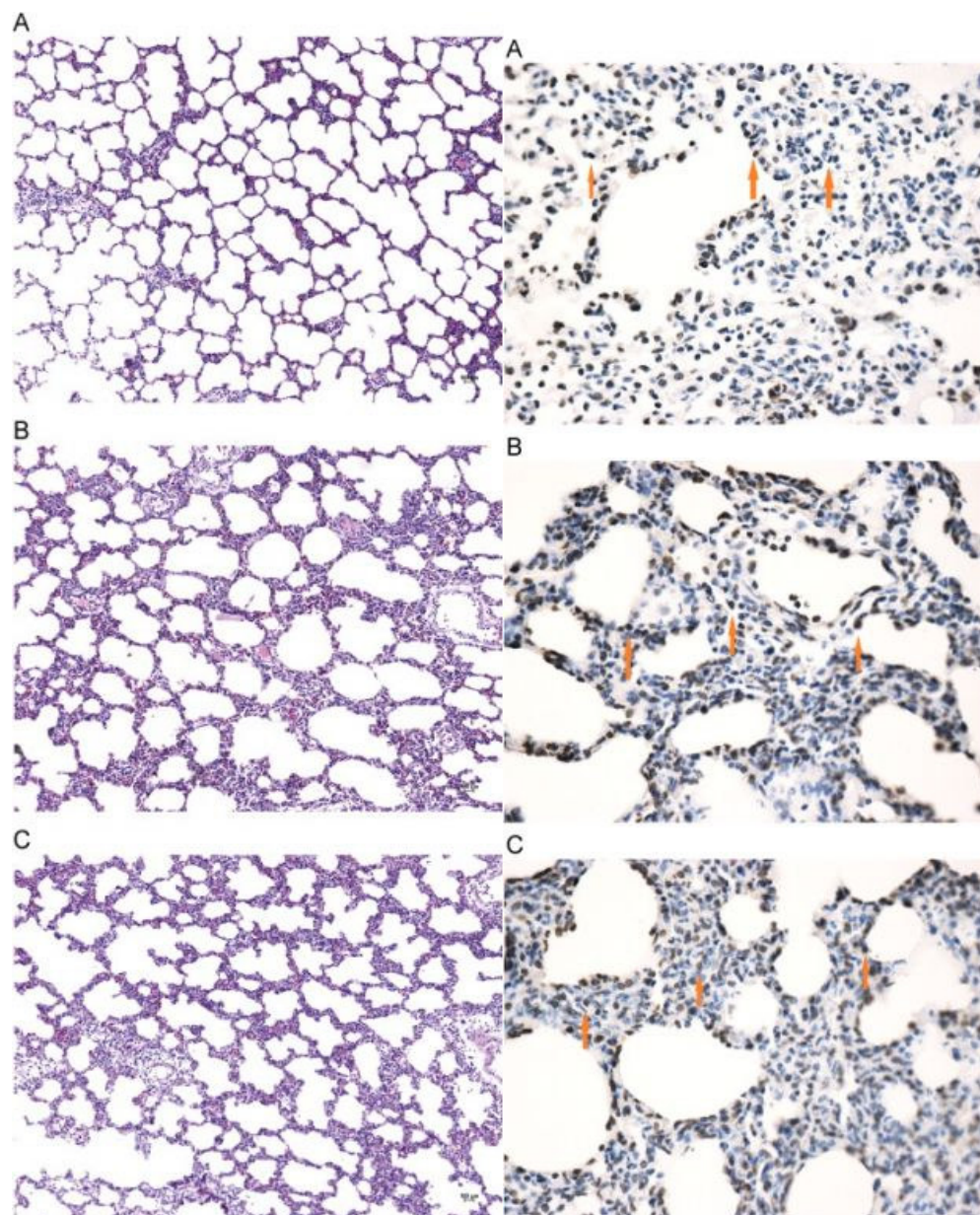
BACKGROUND

The process of brain death induces acute lung injury in donors and aggravates ischemia–reperfusion injury (IRI) in grafts. Hydrogen, a new anti-oxidant, attenuates IRI in several organ transplant models. We examined whether 2% inhaled hydrogen would show favorable effects on lung grafts from brain-dead donor rats.

METHODS

Brain-dead donor rats inhaled mixed gases with either 50% oxygen and 50% nitrogen or mixed gases with 2% hydrogen, 50% oxygen and 48% nitrogen for 2 hours. The recipients inhaled the same gas as the donors and were euthanized 2 hours after lung transplantation.

RESULTS



上圖一組為 HE（左）一組為 Tunel（右）染色。

Hydrogen improved PaO₂/FIO₂ and PVO₂/FIO₂ from the arterial and pulmonary venous blood in recipients and decreased the lung injury score in grafts from brain-dead donors. Hydrogen decreased the amount of IL-8 and TNF- α in serum, inhibited the activity of malondialdehyde and myeloperoxidase, and increased the activity of superoxide dismutase in the lung grafts from brain-dead donors. Furthermore, hydrogen decreased the apoptotic index of the cells and inhibited the protein expression of intercellular adhesion molecule-1 and caspase-3 in lung grafts from brain-dead donors.

CONCLUSIONS

Hydrogen can exert protective effects on lung grafts from brain-dead donors through anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-apoptotic mechanisms.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-647824.html>

23-10 呼吸氫氣對肺臟器官移植的保護作用

已有 1278 次閱讀 2011-7-29 07:51 |個人分類:呼吸氫氣|系統分類:科研筆記|關鍵字:器官移植

The effect of donor treatment with hydrogen on lung allograft.pdf

來自美國 Nakao 教授課題組的最新報導，關於呼吸氫氣對肺移植損傷的保護作用。使氫氣在器官移植方面又增加了新證據。該小組最近致力於呼吸氫氣對各類器官移植損傷的研究。先後在小腸、心臟、腎、肺移植損傷方面獲得進展。本研究的特点是氫氣只在移植前使用，如何保持氫氣的持續作用是一個問題。按說氫氣的作用只應該在損傷比較嚴重的階段發揮作用。也就是說應該在再灌注期間發揮作用。但該研究似乎不是，當然作者提供了一個證據，就是呼吸氫氣可以誘導 HO-1 的表達。該蛋白是著名的抗氧化蛋白之一，但也有人發現它有導致細胞損傷的作用，也是可以產生一氧化碳的酶，也就是說氫氣的作用有可能是通過一氧化碳的提高實現的，那麼至少這個研究提示氫氣與三大氣體信號有密切關係。

關於氫氣可以誘導 HO-1 的表達，其實早在一個會議上已經有這樣的報導。如下

Inhaling Hydrogen May Help Reduce Lung Damage in Critically Ill Patients, Animal Study Suggests

高濃度吸氧可以導致肺損傷，這對晚期的肺功能障礙患者是一個非常致命的問題，不吸氧無法維持正常的血氧濃度，會發生肺功能障礙，呼吸氧氣可以糾正血氧濃度，但如果長時間，例如呼吸 100% 氧氣超過 24 小時，氧氣本身可以造成肺的損傷。繼續吸氧，肺功能更差，這樣必然導致惡性循環，最終導致無法挽回的局面。

最近有人報導可以呼吸氫氣解決這個令人棘手的問題。

ScienceDaily (May 16, 2011)— Inhaling small amounts of hydrogen in addition to concentrated oxygen may help stem the damage to lung tissue that can occur when critically ill patients are given oxygen for long periods of time, according to a rat model study conducted by researchers in Pittsburgh. The study also found hydrogen initiates activation of heme-oxygenase (HO-1), an enzyme that protects lung cells. The results will be presented at the ATS 2011 International Conference in Denver.

"We found that inhalation of hydrogen can reduce hyperoxic lung injury that occurs as the result of exposure to concentrated oxygen for prolonged periods, an important

problem in critically ill, ventilated patients," said Tomohiro Kawamura, MD, research fellow at the University of Pittsburgh's Thomas E. Starzl Transplantation Institute. "Administering hydrogen treatment by providing gas for the patient to inhale is a new approach and may be feasible in clinical practice." Highly concentrated oxygen is routinely administered to critically ill patients who cannot breathe efficiently, such as patients with severe heart or lung disease. Given over a prolonged period, oxygen toxicity can occur, causing severe lung injury which can lead to respiratory failure. In this study, the researchers hypothesized that the addition of hydrogen, which has potent antioxidant and anti-inflammatory effects, might help mitigate the damage caused by prolonged exposure to concentrated oxygen. To find out, the researchers assigned male rats assigned to four experimental groups: rats exposed to high concentrations of oxygen and either 2 percent nitrogen or 2 percent hydrogen, and rats given normal levels of oxygen and either 2 percent nitrogen or 2 percent hydrogen. Exposure periods for all groups were 60 hours. Lung function was evaluated by blood gas analysis of the arterial blood, and body weight, lung fluid volume, inflammatory cell count in lung fluids and HO-1 levels were measured. Comparing oxygen exposure groups to controls, the researchers found exposure to 2 percent nitrogen with 98 percent oxygen for 60 hours markedly impaired lung function and caused inflammation and a build-up of fluid in the lung. In contrast, rats exposed to 2 percent hydrogen with 98 percent oxygen had less swelling and improved lung function, as well as significant reductions in inflammation compared to controls. In addition, levels of HO-1 were elevated in rats exposed to hydrogen. "Hydrogen-induced hemeoxygenase-1 is a protein that protects the cells and has antioxidant and anti-inflammatory activities," Dr. Kawamura noted. "HO-1 induction protects against harmful stimuli, including hyperoxia. "HO-1 induction in the lung may be one of the mechanisms underlying the protective effects of hydrogen," he added. "Our study is the first to show induction of HO-1 by hydrogen, and our results suggest that hydrogen functions by inducing protective proteins such as HO-1." Dr. Kawamura said he and his colleagues have conducted extensive research on the beneficial effects of hydrogen in lung injuries. "In one recent mouse study, we showed that inhaled hydrogen could prevent acute lung injury induced by mechanical ventilation, and we also showed that inhaled hydrogen gas therapy for lung transplant donors and recipients reduced some transplant-associated injuries in a rat model study," he said. The results of this study indicate hydrogen inhalation therapy may have applications in other lung injuries, he added. "Hydrogen has a therapeutic potential not only in treating acute lung injury, but also in treating chronic lung diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is the fourth leading cause of death in the U.S.," he said. "Hydrogen may help prevent progression of COPD, which could have a huge impact on treatment. "Administering hydrogen treatment by providing gas for the patients to inhale is straightforward and may be feasible in clinical practice in the future," Dr. Kawamura added. Future research should focus on establishing efficacy and safety profiles of hydrogen inhalation therapy in animal models, prior to its possible use in a clinical setting, he said.

The effect of donor treatment with
hydrogen on lung allograft function
in rats

Tomohiro Kawamura, MD,a,b,c,* Chien-Sheng Huang, MD,a,d,* Ximei Peng, MSc,a
Kosuke Masutani, MD, PhD,e Norihisa Shigemura, MD, PhD,a Timothy R. Billiar,
MD,f

Meinoshin Okumura, MD, PhD,c Yoshiya Toyoda, MD, PhD,b and Atsunori Nakao,
MD,a,b,f

Pittsburgh, PA, Osaka, Japan, and Taipei, Taiwan

Background. Because inhaled hydrogen provides potent anti-inflammatory and
antiapoptotic effects

against acute lung injury, we hypothesized that treatment of organ donors with inhaled
hydrogen during

mechanical ventilation would decrease graft injury after lung transplantation.

Methods. Orthotopic left lung transplants were performed using a fully allogeneic Lewis
to Brown

Norway rat model. The donors were exposed to mechanical ventilation with 98%
oxygen plus 2%

nitrogen or 2% hydrogen for 3 h prior to harvest, and the lung grafts underwent 4 h of
cold storage in

Perfadex (Vitrolife, G

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-469599.html>

23-11 呼吸氫氣對肺移植後肺損傷的保護作用 精選

已有 6204 次閱讀 2010-11-10 09:54 |個人分類:呼吸氫氣|系統分類:論文交流|關
鍵字:氫氣

又看到氫氣醫學領域的新文章出籠了，作為氫氣生物學研究的重要人物，我當然很高興，也不會放過這次宣傳氫氣效應的機會。但我今天想利用這個機會給大家講一個可能是學術界廣泛存在的現象。我要講的現象是“學術論文中研究結果是相對客觀的真實的，道理的解釋可能只是一個傳說。”我這樣說完全沒有貶低學術研究的意思，只是告訴大家在閱讀文獻的時候，不要被那些表面現象所蒙蔽，假如你想走到這個領域真正的前沿，瞭解一些內幕比什麼都重要。大數情況下，真理往往暫時被大量謬誤掩蓋。

早晨打開信箱中見來自美國 Pittsburgh 大學移植中心發表在 Transplantation 上的文章。他們研究發現，呼吸氫氣能治療肺移植後缺血再灌注損傷。氫氣對器官缺血再灌注損傷的研究，從 2007 年太田教授報導對腦缺血再灌注損傷後，先後已

經證明對肝臟、心臟、小腸、腎臟缺血再灌注損傷均有很顯著的效果，基本機制是公認的氫氣具有選擇性抗氧化和抗炎症作用。但現在為止，除了皮膚、脊髓（值得關注和期待）以外，其他所有重要器官的缺血再灌注損傷均已經有了文章發表。

Pittsburgh 大學移植中心的主要是開展各類器官移植的基礎和臨床研究，過去這個小組在呼吸一氧化碳治療各類器官移植中效應研究中有很多積累，從 2008 年開始，他們把重點從一氧化碳轉移到氫氣，而沒有把重點放在另一個重要氣體硫化氫，顯然是看中了氫氣的優點和特色。

無論是 Pittsburgh 大學，還是我們和日本醫科大學，我們選擇了研究氫氣，同時也選擇了暫時的無奈。因為氫氣目前的真正機制是非常不清楚的，儘管的大家認為氫氣的作用是抗氧化和抗炎症，甚至抗凋亡。但氫氣的生物學效應不像硫化氫和一氧化碳，已經有了許多明確的分子機制（如硫化氫通過調節 ATP 依賴鉀通道等）可以參照研究。抗氧化、抗炎症和抗凋亡在一氧化碳和硫化氫全部都有。從某種意義上說，說這些效應是一切有效手段的共同效應都不過分。在整體上看這些效應是似乎是“機制”，在細節上看只是效應而已。也就是說，氫氣引起這些效應改變的分子途徑到底是什麼，實際上是不明確的。這一點大家在寫論文的時候都不會說太多，但大家心知肚明。那麼關於氫氣抗氧化是否就是分子機制？似乎抗氧化是從分子水準上解釋了效應，實際上也不是，這是聰明的日本太田教授給大家講了一個故事，一個充滿陷阱的傳奇故事。為什麼這樣說，因為太田教授的文章中證據是利用試管內化學反應結合自由基檢測，證明氫氣能中和羥基自由基和亞硝酸陰離子，這兩個傢伙，如果解釋氧化損傷，還能部分有道理，如果說是分子機制，那是抬高了他們，因為這兩個分子的信號作用十分有限，無法擔當此重任。存在的主要問題是，溶液中的變化與細胞內的變化不能等同，氫氣在溶液中能與羥基自由基和亞硝酸陰離子中和，不等於細胞內也有此反應，因為在細胞記憶體在比氫氣濃度和還原作用強許多倍物質，這些物質與自由基反應的可能性要超過氫氣（有人說是 1000 倍，細節見 07 年關於第一篇文章的評論文章）。更不幸地是，即使這個十分關鍵而有些忽悠的證據，後來也被另一個日本大學的研究推翻（研究內容單薄，發表雜誌檔次低，如何不被埋沒！這個研究才是獲得 NB 獎的潛力所在）。不過學術就是江湖，大家目前仍把這個故事作為公認的說法，包括我們的文章，都是按照這個規則去寫，去發表。前幾天在丁香園看到一個人對這類現象的精彩解釋，故事只不過是故事而已，結果才是最重要的。無論如何，氫氣的效應是明顯的，這就足夠我們欣慰了。

文章摘要介紹：本研究採用同基因 Lewis 大鼠同位肺移植（翻譯不一定準確）模型，肺臟灌注和保存採用常規方法(low potassium dextran solution at 4°C for 6 hr)，進行肺移植手術過程和手術後 1 小時，根據分組給動物呼吸不同混合氣體：對照組呼吸 98% 氧和 2% 氮或者 2% 氫（兩種氣體對照），實驗組呼吸 98% 氧和 2% 氫。採用呼吸功能、病理學和分子生物學檢測技術判斷呼吸氫氣對肺移植後損傷

的治療效果。研究結果發現：兩種對照組動物氣體交換功能顯著受損。與對照組相比，呼吸氫氣組動物在再灌注後 2 小時就顯著改善（早期功能改善明顯）。移植組織過氧化指標檢測顯示呼吸氫氣的明顯抗氧化效應。肺臟冷缺血損傷（器官移植中特殊稱呼）可導致快速釋放大量促炎症介質和肺臟上皮細胞凋亡。呼吸氫氣可阻斷這些炎症介質釋放並抑制肺臟上皮細胞凋亡發生，作者特別強調了一種抑制凋亡蛋白（Bcl-2 和 Bcl-XL, 作者用全稱 B-cell lymphoma-2 and B-cell lymphoma-extra large 代替大家熟悉的 Bcl-2 和 Bcl-XL，顯得有些奇怪）水準上調可能是重要原因。結論顯然是，呼吸氫氣能治療肺移植後缺血再灌注損傷。

Transplantation. 2010 Nov 2. [Epub ahead of print] 全文 pdf

Inhaled Hydrogen Gas Therapy for Prevention of Lung Transplant-Induced Ischemia/Reperfusion Injury in Rats.

Kawamura T, Huang CS, Tochigi N, Lee S, Shigemura N, Billiar TR, Okumura M, Nakao A, Toyoda Y.

1 Department of Cardiothoracic Surgery, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA. 2 Department of General Thoracic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan. 3 Thomas E. Starzl Transplantation Institute, Department of Surgery, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA. 4 Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, Taipei-Veterans General Hospital and National Yang-Ming University School of Medicine, Taipei, Taiwan. 5 Department of Pathology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA. 6 Department of Surgery, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA.

Abstract

BACKGROUND.: Successful abrogation of ischemia/reperfusion (I/R) injury of lung grafts could significantly improve short- and long-term outcomes for lung transplant (LTx) recipients. Hydrogen gas has potent antioxidant and antiapoptotic properties and has been recently used in number of experimental and clinical studies. The purpose of this research was to investigate whether inhaled hydrogen gas could reduce graft I/R injury during lung transplantation. **METHODS.:** Orthotopic left LTxs were performed in syngenic Lewis rats. Grafts were perfused with and stored in low potassium dextran solution at 4°C for 6 hr. The recipients received 100% O₂ or 98% O₂ with 2% N₂, 2% He, or 2% H₂ during surgery and 1 hr after reperfusion. The effects of hydrogen were assessed by functional, pathologic, and molecular analysis. **RESULTS.:** Gas exchange was markedly impaired in animals exposed to 100% O₂, 2% N₂, or 2% He. Hydrogen inhalation attenuated graft injury as indicated by significantly improved gas exchange 2 hr after reperfusion. Graft lipid peroxidation was significantly reduced in the presence of hydrogen, demonstrating antioxidant effects of hydrogen in the transplanted lungs.

Lung cold I/R injury causes the rapid production and release of several proinflammatory mediators and epithelial apoptosis. Exposure to 2% H₂ significantly blocked the production of several proinflammatory mediators and reduced apoptosis with induction of the antiapoptotic molecules B-cell lymphoma-2 and B-cell lymphoma-extra large. CONCLUSION.: Treatment of LTx recipients with inhaled hydrogen can prevent lung I/R injury and significantly improve the function of lung grafts after extended cold preservation, transplant, and reperfusion.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-382268.html>

23-12 氫氣呼吸對體外肺器官灌流的保護作用

已有 595 次閱讀 2013-4-4 16:50 |個人分類:氫氣效應基礎|系統分類:科研筆記|關鍵字:呼吸 氫氣

氫氣作為一種保護器官移植損傷的藥物研究，主要有兩個方面，一是直接對抗移植後排斥反應，另一個針對體外器官的冷缺血損傷，也就是用於器官體外的保護。器官保護在器官移植中是一種重要技術，雖然有一些有效器官保護液，但仍無法繼續延長離體時間。氫氣生物學效應發現後，不少學者開始關注這一領域，試圖用氫氣的優點來達到保護器官損傷的目的。以下內容來自下月 24-27 將在加拿大 Montreal，召開的 ISHLT33rd Annual Meeting & Scientific Sessions 會議上的一篇會議摘要。

作為一種高度安全的多功能的治療性氣體，過去曾經有人發現呼吸氫氣可通過對抗炎症、細胞凋亡等途徑保護動物急性肺損傷，本研究試圖證明體外肺臟灌流期間呼吸氫氣是否可以作為一種新型的器官保護手段，以用於肺臟器官移植的效果。

研究採用 Lewis 大鼠為供體，採用穩定的體外灌流系統，首先讓器官在 1 小時冷缺血，然後用 37 度 acellular Steen 溶液灌流並進行通風 4 小時。氫氣處理組在呼吸氣體中加 2% 氫氣，對照組使用空氣通風。

研究結果發現，氫氣呼吸可明顯提高移植肺功能，主要包括氧合能力、肺組織順應性，減少肺血管阻力。另外氫氣處理可以顯著減少部分炎症因數 (IL-6, IL-1 β , TNF- α) mRNA 水準。有意思的是，肺組織內代表細胞損傷的乳酸脫氫酶和代表低氧應激的低氧誘導因數水準都明顯低於對照組（對照組明顯高於正常組），說明在體外器官保護期間給肺臟通氫氣可以改善移植器官的代謝。

結論：呼吸氫氣可以發揮關鍵作用提高肺臟器官保護效果，這種作用可能和氫氣的抗炎症和提高線粒體生物能量代謝的細胞保護效應有關。

Hydrogen Inhalation during Ex Vivo Lung Perfusion Ameliorates the Quality of Lung Grafts in Rats

K. Noda, N. Shigemura, Y. Tanaka, C.A. Bermudez

Department of Cardiothoracic Surgery, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA

<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2013.01.979>, How to Cite or Link Using DOI

Hydrogen (H₂) has a high potential as a safe and multi-potent therapeutic gas. We have recently reported inhaled H₂ could prevent acute lung injury through anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in lung injury animal models. We hypothesized that H₂ inhalation during ex vivo lung perfusion (EVLP) that is a novel strategy for donor lung preservation, optimizes the opportunity and contributes to further refinement in the current EVLP strategy.

Methods and Materials

Using heart-lung blocks harvested from Lewis rats, our rat EVLP system was established in a stable and reliable fashion where rat lungs after 1 hr cold preservation, perfused with acellular Steen solution and ventilated at 37°C on EVLP for 4 hrs were evaluated. In the H₂ treated group, lungs were ventilated with 2% H₂ during EVLP and their results were compared with those from lungs ventilated with air on EVLP as the control group.

Results H₂ inhalation was associated with significantly better preserved graft function in terms of oxygenation, lung compliance and reduced pulmonary vascular resistance. In addition, H₂-treated lungs exhibited significantly reduced proinflammatory cytokine (IL-6, IL-1 β , TNF- α) mRNA levels in the allografts. Interestingly, H₂ treated lungs resulted in significantly reduced elevation of lactate levels as well as hypoxia-inducible factor 1 (HIF1) levels in lung tissues as compared to the control group, suggesting the contribution of H₂ to improve metabolism in lung grafts during EVLP. [figure 1]

Conclusions

H₂ inhalation during EVLP may play a pivotal role in preserving better graft function through promotion of anti-inflammatory and cytoprotective effects as well as activation of mitochondrial biogenesis in lungs.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-676891.html>

23-13 心臟氫氣水沐浴

已有 633 次閱讀 2012-12-30 12:25 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:科研筆記
|關鍵字:氫氣 3 color

A novel method of preserving cardiac grafts using a hydrogen-rich water bath..pdf

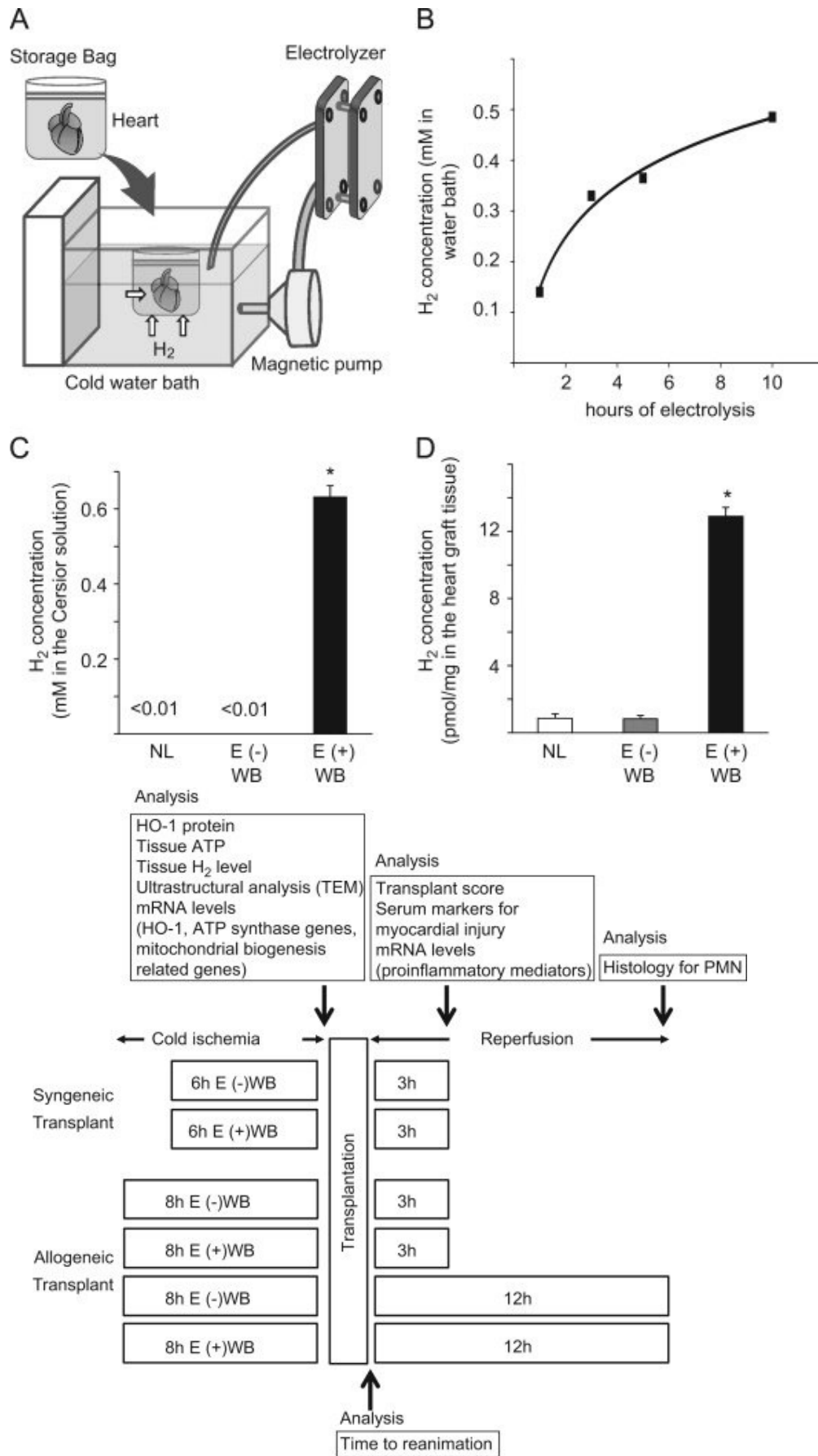
一種可保護移植心臟的氫氣水浴新方法

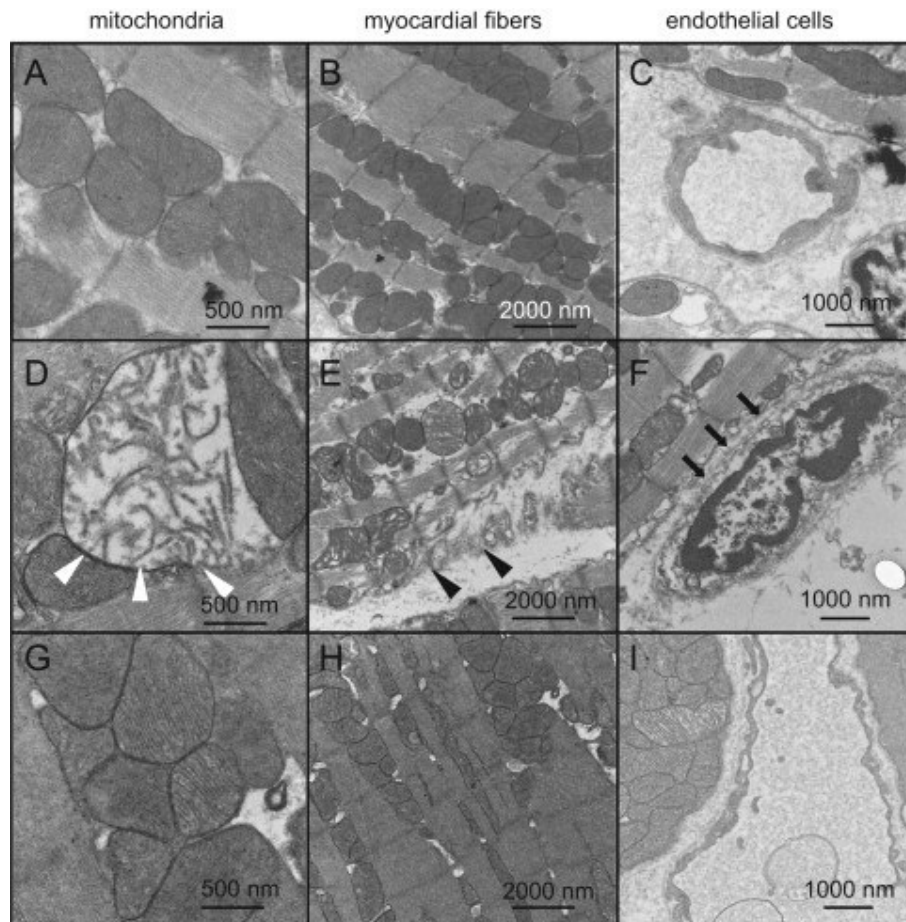
最近美國 Pittsburgh 大學心臟外科和器官移植中心，在 The Journal of Heart and Lung Transplantation 發表一篇關於氫氣水浴保護體外心臟器官的方法，該方法給這一領域提出了一種切實可行的技術，可以推進氫氣在臨床，特別是在器官移植領域的應用。這種方法曾經被日本一家從事氫氣水生產的公司推廣作為臨床注射氫氣溶液的技術，現在該技術被用於體外器官移植，非常值得推薦。主要原因是這種技術不存在太多的倫理限制，只是將傳統的器官保護袋放在溶解氫氣的溶液中，依靠氫氣強大的擴散能力，在不影響器官保護袋內任何成分的前提下，氫氣可以穿透保護袋材料進入保護袋內，然後擴散到保護的器官內。要知道，過去許多研究中氫氣的有效濃度只在微摩爾級，而體外保存液的氫氣濃度可以達到毫摩爾級，這在給藥濃度具有極大的優勢。

背景：外源性氫氣主要通過抗氧化抗炎症抗細胞凋亡等機制發揮細胞保護效應，在許多疾病模型中，保護器官移植都已經證明存在上述效應。本研究的目的是評價採用新的氫氣水保存裝置對體外心臟的保護效果。

研究方法，建立大鼠異位元元元器官移植模型，首先將同源心臟從 60-70 周齡 Lewis 大鼠或異源心臟從成年 12 周齡 Brown Norway 大鼠體內取出，放入冷保存液。移植心臟放入 Celsior 液塑膠袋內，浸入經電解飽和氫氣的冷水中，以使氫氣擴散到冷保存液內。然後心臟被異位移植到 Lewis 大鼠。

結果：在移植後 3 小時，兩種實驗對照組都發現血清肌鈣蛋白 I 和肌酸磷酸激酶含量顯著升高，並表現出持續的炎症反應，如中性粒細胞浸潤和促炎症因數和趨化因數 mRNA 表達明顯上調。而經過氫氣水處理的心臟心臟損傷和炎症反應均明顯改善。而且氫氣水沐浴的心臟其線粒體受損明顯緩解，ATP 水準明顯增加。研究結果表明，採用這種新的裝置確實可以將氫氣輸送到器官保存液體中的心臟組織內，而且可以發揮對冷缺血再灌注損傷的保護作用。可以作為器官移植保存的手段這種新的設備值得嘗試。





A novel method of preserving cardiac grafts using a hydrogen-rich water bath

BACKGROUND

Exogenously administered hydrogen exerts cytoprotective effects through anti-oxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic mechanisms in various disease settings, including organ transplantation. Our objective in this study was to evaluate the efficacy of a novel cold storage device equipped with a hydrogen-rich water bath.

METHODS

The study used an established rat heterotopic transplantation model. Syngeneic heart grafts from elderly donors (60- to 70-week-old Lewis rats) or allografts from adult donors (12-week-old Brown Norway rats) were exposed to prolonged cold preservation. The cardiac grafts were stored in plastic bags containing Celsior, which were immersed in the cold water bath equipped with an electrolyzer to saturate the water with hydrogen. The cardiac grafts then were heterotopically engrafted into Lewis rat recipients.

RESULTS

In both experimental settings, serum troponin I and creatine phosphokinase were markedly elevated 3 hours after reperfusion in the control grafts without hydrogen treatment. The grafts exhibited prominent inflammatory responses, including neutrophil infiltration and the upregulation of messenger RNAs for pro-inflammatory cytokines and chemokines. Myocardial injury and inflammatory events were significantly attenuated by organ storage in the hydrogen-rich water bath. The grafts stored using the hydrogen-rich water bath also exhibited less mitochondrial damage and a higher adenosine triphosphate content.

CONCLUSIONS

Hydrogen delivery to cardiac grafts during cold preservation using a novel hydrogen-supplemented water bath efficiently ameliorated myocardial injury due to cold ischemia and reperfusion. This new device to saturate organs with hydrogen during cold storage merits further investigation for possible therapeutic and preventative use during transplantation.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-647845.html>

23-14 氫氣水對移植心臟炎症損傷的保護作用

已有 967 次閱讀 2012-8-18 01:03 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣 炎症 office

文章來自美國匹茲堡大學，發表在《移植國際》雜誌上。美國匹茲堡大學 Nakao 課題組主要致力於氫氣對器官移植損傷保護作用的研究，先後發表氫氣對小腸、心臟、肺、腎臟、血管等器官移植後損傷方面的高水準研究論文。上周剛發表在肺組織移植和基因表達相互關係的研究。這周又發表氫氣水對心臟移植保護作用的研究。

文章中使用的氫氣水有兩種，一是用金屬鎂和水反應產生，另一種是用氫氣在水中充氣泡產生，

充氣泡產生氫氣溶液是氣體溶液研究中最經典傳統的手段，過去氫氣生物學領域一直認為，這樣的方法可能不能製備出符合濃度要求的氫氣溶液，但最近有一些研究先後發現，這樣的土方法，仍可以製備出具有治療作用的氫氣溶液，這也給普通學者甚至普通的消費者提供了一種製備氫氣水的“技術”，就是簡單地把氫氣用管子通入水中吹泡，大概 10 分鐘，就可以製備出一瓶可以對身體有好處的保健水。氫氣的製備非常容易，或者直接購買氫氣發生器使用。當然作為研究手段，這樣的方法仍有不準確的嫌疑。不過這也給過去許多氫氣的研究提出一種

潛在的挑戰：氫氣的有效濃度或有效劑量到底有多低？

考慮到許多氫氣電極的校對方式為這種充氣法，但這樣的溶液可能沒有達到真正的飽和溶液，這樣的標準溶液就非常容易產生誤差，導致檢測的資料偏大。也許過去許多研究中所聲稱的氫氣濃度，甚至在體檢測的氫氣濃度都存在比較大的水分。

該研究在證明氫氣效應後，重點從組織的炎症因數，白細胞介素 2 和 gama 幹擾素角度觀察氫氣對抗炎症的作用，促進線粒體氧化磷酸化代謝相關的酶，提高組織細胞 ATP 水準，說明氫氣不僅具有抗炎症的作用，而且具有提高組織能量代謝的能力。體外實驗證明氫氣可以減少 T 細胞的增殖。關於 T 細胞增殖體外研究，在 2009 年哈佛大學關於大腸細菌產生氫氣治療肝炎的論文也曾經使用過。當然，兩個研究希望說明的問題是不同的，因此儘管是重複，仍具有價值，這就是生物學研究。

Transpl Int. 2012 Aug 14. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01542.x. [Epub ahead of print]

Hydrogen-supplemented drinking water protects cardiac allografts from inflammation-associated deterioration.

Noda K, Tanaka Y, Shigemura N, Kawamura T, Wang Y, Masutani K, Sun X, Toyoda Y, Bermudez CA, Nakao A.

Source

Department of Cardiothoracic Surgery, Pittsburgh, PA, USA Department of Pathology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA Department of Diving Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai, China Department of Surgery, Thomas E. Starzl Transplantation Institute, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA Department of Emergency and Critical Care Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan.

Abstract

Recent evidence suggests that molecular hydrogen has therapeutic value for disease states that involve inflammation. We hypothesized that drinking hydrogen-rich water (HW) daily would protect cardiac and aortic allograft recipients from inflammation-associated deterioration. Heterotopic heart transplantation with short-course tacrolimus immunosuppression and orthotopic aortic transplantation were performed in allogeneic rat strains. HW was generated either by bubbling hydrogen gas through tap water (Bu-HW) or via chemical reaction using a magnesium stick [$\text{Mg} + 2\text{H}(2)\text{O} \rightarrow \text{Mg}(\text{OH})(2) + \text{H}(2)$] immersed in tap water (Mg-HW). Recipients were given either regular water (RW), Mg-HW, Bu-HW, or Mg-HW that had been subsequently degassed (DW). Graft survival was assessed by daily palpation for a

heartbeat. Drinking Mg-HW or Bu-HW was remarkably effective in prolonging heart graft survival and reducing intimal hyperplasia in transplanted aortas as compared with grafts treated with RW or DW. Furthermore, T cell proliferation was significantly inhibited in the presence of hydrogen in vitro, accompanied by less production of interleukin-2 and interferon- γ . Hydrogen treatment was also associated with increased graft ATP levels and increased activity of the enzymes in mitochondrial respiratory chain. Drinking HW prolongs survival of cardiac allografts and reduces intimal hyperplasia of aortic allografts.

© 2012 The Authors. Transplant International © 2012 European Society for Organ Transplantation.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-603322.html>

23-15 氫氣治療心臟移植後缺血損傷

已有 2620 次閱讀 2009-2-10 13:22 | 個人分類:呼吸氫氣 | 系統分類:科研筆記 | 關鍵字: 氫氣, 論文, 氫分子醫學

這個內容說明美國這個實驗室開展的工作很多, 不僅對小腸而且對心臟方面, 甚至在肝肺腎等方面都應該涉及.

The Journal of Heart and Lung Transplantation

Volume 27, Issue 2, Supplement 1, February 2008, Page S215

Program/Abstract Issue, International Society for Heart and Lung Transplantation 28th Annual Meeting and Scientific Sessions

428: Hydrogen Inhalation Prevents Ischemia/Reperfusion Injury of Rat Cardiac Grafts

A. Nakao^{*,1,2}, D. Kaczorowski¹, R. Sugimoto¹, Y. Wang¹, H. Ueda³, T.R. Billiar¹ and K.R. McCurry^{1,2}

¹Thomas E Starzl Transplantation Institute, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

²Surgery, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

³Mitleben R&D Associates, Osaka, Japan

Available online 25 January 2008.

Article Outline

Purpose

Methods and Materials

Results

Conclusions

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-214073.html>

23-16 氫氣治療小腸移植後炎症損傷(一)

已有 3133 次閱讀 2009-2-10 13:10 | 個人分類:呼吸氫氣|系統分類:科研筆記|
關鍵字:氫氣, 論文, 氫分子醫學

已有 2998 次閱讀 2009-2-10 13:10 | 個人分類:呼吸氫氣|系統分類:科研筆記|關鍵字:
氫氣,論文,氫分子醫學

總體印象，美國對氫在器官移植方面非常關注，在心臟和小腸方面都已經開始出文章了。我們必須加緊這方面的工作，否則就要落後了。

該論文在實驗技術上沒有新東西，採用 HE、小腸黏膜通透性、小腸體外張力功能測定，並用定量 PCR 測定了幾個重要炎症分子的 mRNA。實驗非常簡單。

但該文章寫的比較好，基本把目前氫有關的研究都包括進，而且把 2001 年最早的一個法國的報導也用上了。儘管我早就注意到這個，但我們論文中沒有引用，是我們的不足，值得學習。

該文比較可貴的是測定了動脈血中的氫濃度，呼吸後比正常升高了 3.5 倍。這個文章強調了體內細菌產生氫的量比較可觀，比日本的文章要有進步。我曾經與日本學者討論這個問題，他們說測不出來。現在的結果更明確了。

另外這個資料說明，呼吸氫並沒有十分明顯增加氫的量，更說明氫的作用重要，同時也提示內源性氫可能具有重要作用。文章在這個問題上提出，大腸對缺血與小腸相比不敏感，主要可能是大腸有細菌，可產生氫。內氫的作用值得我們重視。

該文在討論中談到，HO-1 和 IL-10 可以升高，而這些物質是抗氧化和抗炎症的。因此可以作為將來我們研究的測定指標。

在討論中，作者認為線粒體通透性可能受到影響，可作為將來的一個指標進行

研究。當然細胞凋亡相關的蛋白都是可以的。細胞的研究，很多信號分子都可以進行研究和探索。

本研究只是用 PCR 測定，沒有用蛋白和酶學方法，是非常遺憾的，也是我們可以考慮在其基礎上改進提高的。

Molecular hydrogen prevents intestinal I/R injury

Takeshi Tsukamoto MD^a, Bettina M. Buchholz MD^a, Asad Nazir MD^a, R. Savanh Chanthaphavong PhD^a, Christopher Pape MD^a, Atsunori Nakao MD^a and Anthony J. Bauer PhD^a

^aUniversity of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

Available online 27 August 2008.

Article Outline

Introduction

Methods

Results

Conclusions

Introduction

Molecular hydrogen shows potential for reducing ischemia/reperfusion (IR) injury. We investigate the effect of hydrogen on intestinal IR injury.

Methods

Rodents were subjected to SMA clamp IR (50min) and reperfusion with air or molecular hydrogen (2%) inhalation (30 pretreatment/50min ischemia/30min posttreatment). Histochemistry and IHC on jejunal muscularis whole-mounts quantified neutrophil and F4/80+ monocyte recruitment into the muscularis externa (N=4 each). Organ bath recordings measured jejunal circular muscle contractility to bethanechol (0.3-300μM, N=6 each). Orally fed FITC-fluorescent microspheres (0.4μM) within muscularis leukocytes assessed mucosal barrier function.

Results

Few neutrophils were observed in air and hydrogen treated controls (Air=1.1±0.23 vs. Hydrogen=0.6±0.14). I/R resulted in a significant increase in neutrophils into the muscularis of air treated mice (46.2±8.19), which was significantly decreased by hydrogen inhalation (16.7±4.69). Monocytes were not observed within control tissues, but I/R air mice exhibited the appearance of dense monocytic plaques at 24 hours. Hydrogen treated animals did not exhibit the monocytic plaques. Bethanechol dose-response curves demonstrated no difference between air and hydrogen treated control mice or 3hrs after reperfusion. However, 24 hours after reperfusion hydrogen treatment resulted in markedly improved muscle contractility compared to air (Air-I50min/R24hrs=0.26±0.071 vs. Hydrogen-I50min/R24hrs=0.68±0.118 g/mm2/sec @ 100μM bethanechol). I/R resulted in a time dependent lumeno-lymphatic transference of microspheres in 30 minutes after reperfusion that was blocked by lymphatic ligation.

Conclusions

I/R injury causes a breakdown in mucosal barrier function, neutrophil and monocyte recruitment into the muscularis externa resulting in a suppression in muscle function, which is significantly prevented by molecular hydrogen.

全文

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-214068.html>

23-17 氫氣治療小腸移植後炎症損傷(二)

已有 2532 次閱讀 2009-2-10 12:58 | 個人分類:呼吸氫氣 | 系統分類:科研筆記 | 關鍵字:氫氣,論文,氫分子醫學

日本的論文發表後,肯定引起了這個實驗室的關注.他們課題組有日本人,也許是通過這個途徑.他們發表了 1 篇論文是關於移植的. 這個實驗室過去一直是用呼吸一氧化碳研究其抗氧化的.看到氫的研究,很容易開展這樣的工作可以理解.另外我看到兩篇會議摘要也來自該實驗室. 一個是關於心臟移植,一個是關於小腸缺血再灌的. 有實力的實驗室可以跟蹤他們的研究. 特別是他們採用呼吸的方法. 我們可以採用氫水更沒有問題.

美國匹斯堡大學移植中心證明,呼吸 2%的氫可治療小腸移植引起的炎症損傷 (Buchholz et al. 2008), 據說這個小組的人來中國重慶做過這個方面的報告,可惜不瞭解具體內容.這篇文章很不錯,儘管思路沒有什麼新奇,很容易想到.

我瞭解這個實驗室曾採用飽和一氧化碳溶液研究抗氧化,估計他們肯定想到採用注射含氫水的方法.

Hydrogen Inhalation Ameliorates Oxidative Stress in Transplantation Induced Intestinal Graft Injury

Abstract:

Ischemia/reperfusion (I/R) injury during small intestinal transplantation (SITx) frequently causes complications including dysmotility, inflammation and organ failure. Recent evidence indicates hydrogen inhalation eliminates toxic hydroxyl radicals. Syngeneic, orthotopic SITx was performed in Lewis rats with 3 h of cold ischemic time. Both donor and recipient received perioperative air or 2% hydrogen inhalation. SITx caused a delay in gastrointestinal transit and decreased jejunal circular muscle contractile activity 24 h after surgery. Hydrogen treatment resulted in significantly improved gastrointestinal transit, as well as jejunal smooth muscle contractility in response to bethanechol. The transplant induced upregulation in the inflammatory mediators CCL2, IL-1 β , IL-6 and TNF- α were mitigated by hydrogen. Hydrogen significantly diminished lipid peroxidation compared to elevated tissue malondialdehyde levels in air-treated grafts demonstrating an antioxidant effect. Histopathological mucosal erosion and increased gut permeability indicated a breakdown in posttransplant mucosal barrier function which was significantly attenuated by hydrogen treatment. In recipient lung, hydrogen treatment also resulted in a significant abatement in inflammatory mRNA induction and reduced neutrophil recruitment. Hydrogen inhalation significantly ameliorates intestinal transplant injury and prevents remote organ inflammation via its antioxidant effects. Administration of perioperative hydrogen gas may be a potent and clinically applicable therapeutic strategy for intestinal I/R injury.

全文

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-214062.html>

第 24 章 氫氣治療精神病及神經病

24-1 氫氣是否可以治療精神疾病

已有 541 次閱讀 2013-6-7 21:21 |個人分類:科研思路分享|系統分類:科研筆記

最近來自澳大利亞和伊朗的學者在《醫學氣體研究》雜誌發表文章，提出根據目前氫氣生物醫學和神經精神疾病的研究證據，推測氫氣可以治療雙向障礙和精神分裂症。其實，我們曾經進行過抑鬱症方面的研究，至少在動物實驗水準上，確實發現氫氣對抑鬱症具有很好的治療效果，不過由於參與研究的學者因病謝世沒有及時發表這一研究結果，成為很大的遺憾。可以免費下載全文：

<http://www.medicalgasresearch.com/>

Molecular hydrogen: an overview of its neurobiological effects and therapeutic potential for bipolar disorder and schizophrenia

Hydrogen gas is a bioactive molecule that has a diversity of effects, including anti-apoptotic, anti-inflammatory and anti-oxidative properties; these overlap with the process of neuroprogression in major psychiatric disorders. Specifically, both bipolar disorder and schizophrenia are associated with increased oxidative and inflammatory stress. Moreover, lithium which is commonly administered for treating bipolar disorder has effects on oxidative stress and apoptotic pathways, as do valproate and some atypical antipsychotics for treating schizophrenia. Molecular hydrogen has been studied pre-clinically in animal models for the

treatment of some medical conditions including hypoxia and neurodegenerative disorders, and there are intriguing clinical findings in neurological disorders including Parkinson's

disease. Therefore, it is hypothesized that administration of hydrogen molecule may have potential as a novel therapy for bipolar disorder, schizophrenia, and other concurrent disorders characterized by oxidative, inflammatory and apoptotic dysregulation.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-697507.html>

24-2 氫氣保護神經損傷可能不僅是抗氧化

已有 3697 次閱讀 2009-8-8 17:41 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫分子醫學， 氫氣， hydrogen

這是來自日本的會議摘要，儘管比較簡單，但很全面，可貴的是提出了氫治療疾病的新機制。

Neuroprotective effects of Hydrogen gas on brain in three types of stress models: a 3p-NMR study

ABSTRACT

It has recently been reported that hydrogen gas (H_2) acts as a radical scavenger by reducing the hydroxyl radical and reduces acute oxidative stress on brain in ischemia-reperfusion stress (Ohsawa et al., Nat. Med. 2007). We measured high-energy phosphates in rat brain slices by phosphorus nuclear magnetic resonance (^3P -NMR) and evaluated neuroprotective effects of H_2 using a hypoxic stress model, an ischemia-reperfusion model and a high- K^+ stress model. Brain slices were superfused with well-oxygenated ($PO_2 = 500$ torr) artificial cerebrospinal fluid (ACSF) equilibrated with (H_2 group) or without 4% H_2 gas (H_2 group) at 27.5°C. In the hypoxic stress model, slices were superfused with hypoxic ACSF ($PO_2 = 120$ torr) for 2 hours. In the ischemia-reperfusion model, perfusion was stopped for 1 hour. In the high- K^+ stress model, slices were superfused with ACSF containing 60mM K^+ for 1 hour. In the hypoxic stress model, phosphocreatine (PCr) level of H_2 group recovered to 81% relative to the pre-stress level, whereas that of H_2 group was 85% (n.s.). There was no significant difference in γ -ATP levels. In the ischemia-reperfusion model, PCr levels after stress were not significantly different between the two groups (H_2 : 45%, H_2 : 47%; $p > 0.05$). But γ -ATP level of H_2 group 1-2 hours after stress was significantly higher than that of H_2 group (H_2 : 60%, H_2 : 39%; $p < 0.05$). In the high- K^+ stress model, PCr level of H_2 group at the early stage of the stress was significantly higher than that of H_2 group (H_2 : 71%, H_2 : 54%; $p < 0.05$). Our result in the ischemia-reperfusion model is consistent with the previous report that H_2 may exert neuroprotective effects on brain slices against strong oxidative stress by scavenging hydroxyl radical. But we observed the significant difference of PCr level in the high- K^+ stress model, because the high- K^+ stress has distinct mechanisms from oxidative stress, this difference is in conflict with the previous report. CONCLUSION: Our result showed that H_2 may have neuroprotective effects on brain slices from a viewpoint of energy metabolism. In addition, our results indicated that careful consideration must be given to neuroprotective mechanisms other than that H_2 acts as a radical scavenger by reducing the hydroxyl radical.

INTRODUCTION

It has been demonstrated that hydrogen gas (H_2) acts as a radical scavenger by reducing the hydroxyl radical ($\cdot OH$) and reduces acute oxidative stress induced by ischemia-reperfusion on brain tissue (Ohsawa et al., 2007). The recovery of ATP level from oxidative stress is important in the viewpoint of energy metabolism. They measured the cellular ATP levels using antimycin A to induce oxidative stress. One hour after the application of antimycin A, the level of cellular ATP was about 10% higher in the presence of H_2 . To identify the free radical species that H_2 reduces, they studied the effects of H_2 on electron spin resonance (ESR) signals of spin-trapping reagents (5,5-dimethyl-1-pyrroline N-oxide) using Fenton reaction to produce $\cdot OH$.

We have investigated effects of various energy substrates and neuroprotective substances (e.g., ethyl pyruvate) on the energy metabolism using phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy (^3P -NMR). Here we measured high-energy phosphates in rat brain slices by ^3P -NMR and evaluated neuroprotective effects of H_2 using a hypoxic stress model (results not shown), an ischemia-reperfusion model, a high- K^+ stress model.

In ESR experiments, DMPO has been most frequently used, however, it has weak points around its short shelf-life, poor availability of the pure compound, and the short lifetime of the superoxide adduct. DMPO superoxide adduct decomposes into hydroxyl adduct in the presence of metal ions. We studied the capacity of H_2 as a radical scavenger using new spin trapping reagent, 5-(2,2-dimethyl-1,3-propoxy cyclophosphoryl)-5-methyl-1-pyrroline N-oxide (CYPMPPO), which has higher sensitivity than DMPO.

METHODS

METHODS-1: Ischemia-reperfusion model

Animal preparation

Twelve male Wistar rats (6 weeks) weighing 184 to 237g were anesthetized and decapitated, and they were randomly assigned to two groups (H_2 - or H_2 group). The brain was quickly removed and placed in artificial cerebrospinal fluid (ACSF) at 4°C. After the cerebrum was cut into two hemispheres and subcortical tissues were removed, the cerebral hemispheres were sagittally sectioned into 400 μ m-thick slices using a vibratome (Dosaka EM Co., Kyoto, Japan).

Brain slices were placed in a glass NMR sample tube (ϕ 10 mm) and superfused with ACSF (27.5°C) at a rate of 4.0 ml/min (Fig.1).

Experimental protocol

The time at which the ischemic stress started was defined as 0 min, and energy metabolism of brain slices was observed from -96 to 192 min.

Brain slices were superfused with well-oxygenated ACSF equilibrated with (H_2 group) or without 4% H_2 (H_2 group) at 27.5°C for a period longer than or equal to 96 min (Pre-ischemic period) after confirming that NMR signals had reached a stable plateau. The data from -64 to 0 min were used as the representatives of the Pre-ischemic period. Following the Pre-ischemic period, perfusion was halted for 64 min (ischemic period). Perfusion was subsequently restarted and NMR signals were observed for 128 min (Recovery period). (Fig.2)

Signal levels in the ischemic period were regarded as zero, because NMR signals of PCr and γ -ATP were very weak and standard deviations of estimated chemical shift were more than four times larger than those in the Pre-ischemic period. Data from 128 to 192 min were compared between the two groups. The results were analyzed with two-sample t-test.

^3P -NMR

^3P -NMR spectra were obtained using a Bruker DRX300wb (7.5T) spectrometer. Free induction decay (FID) were obtained by 45° radio frequency pulses repeated at intervals of 4.0s. An accumulation of 64 FIDs (4 min) was taken as a unit of observation.

Data were analyzed using WIN-NMR(Bruker) offline. Because one unit of measurement (64 FIDs) did not necessarily give a sufficient signal-to-noise ratio, data of 16 units (1024 FIDs) were further accumulated for the following analyses. Since each preparation contained different concentrations of substances, changes in PCr and γ -ATP levels were expressed with values relative to the average value in the Pre-hypoxic period. Sample spectra are shown in Fig. 3.

METHODS-2: High- K^+ stress model

Main different parts from METHODS-1 are as follows.

Each hemisphere of nine male Wistar rats (6 weeks) weighing 173 to 207g were randomly assigned to two groups (H_2 - or H_2 group). They were given 60 mM high- K^+ stress instead of the ischemia-reperfusion stress. For preparation of the high- K^+ solution, the concentration of K^+ was raised using KCl and $K_2H_2SO_4$, while the product of [K] and [Cl] was kept constant. The results were analyzed with paired t-test. Although γ -ATP levels could be analyzed more than 16 data units (64 min) because of the problem of S/N ratio, PCr levels could be analyzed with only four data units (16 min). PCr levels in early High- K^+ stress period were therefore analyzed with four data units.

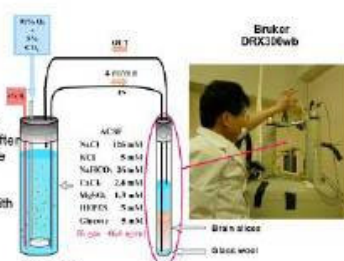


Fig.1 ^3P -NMR experiments of rat brain slices

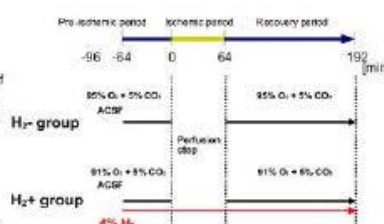


Fig.2 Methods-1

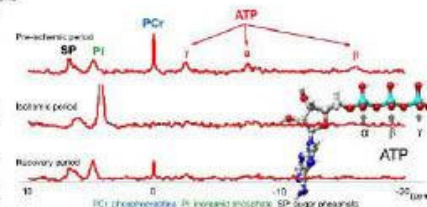


Fig. 3 ^3P -NMR spectra

RESULTS-1: Ischemia-reperfusion model;

An irreversible change was given to brain slices and γ -ATP level of H_2+ group was significantly higher than that of H_2- group.

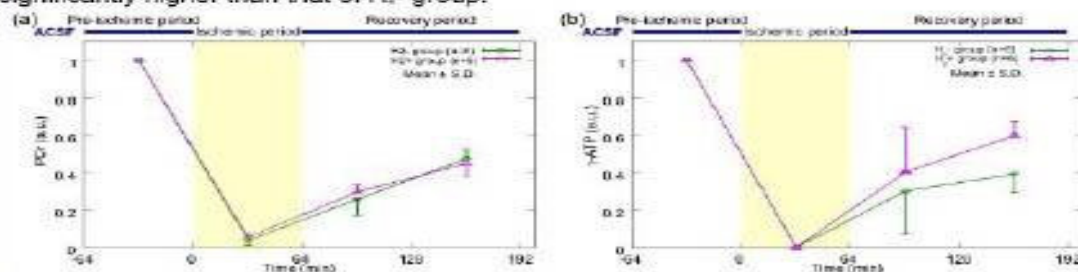


Fig. 4 Ischemia-reperfusion model: PCr (a) & γ -ATP (b) levels

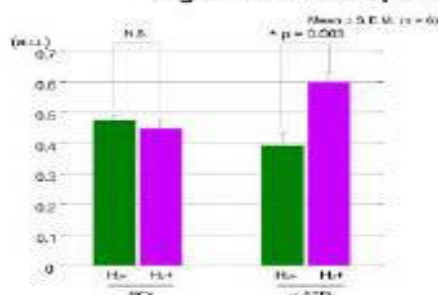


Fig. 5 Ischemia-reperfusion model: comparison in the Recovery period

Figure 4 shows PCr (a) and γ -ATP (b) levels, relative to the value in the Pre-ischemic period, in the Ischemic period and the following Recovery period. Each point represents an accumulation of 16 data units. Yellow range indicates the ischemic period. The green circles show values in H_2- group and the magenta triangles show those in H_2+ group.

The time at which the ischemic stress started was defined as 0 min. Signals in the Pre-ischemic period were set to 1 and those in the Ischemic period are set to zero (See METHODS-1).

In figure 5, representative values of PCr and γ -ATP in the Recovery period were compared between H_2- and H_2+ groups. PCr level of H_2- group was 47% of that in the Pre-ischemic period and that of H_2+ group was 45%, although there was no significant difference. γ -ATP level of H_2+ group was, however, significantly higher than that of H_2- group (H_2- : 39%, H_2+ : 60%; $p = 0.003$).

RESULTS-2: High- K^+ stress model:

No irreversible change was given to brain slices and PCr level of H_2+ group was significantly higher than that of H_2- group.

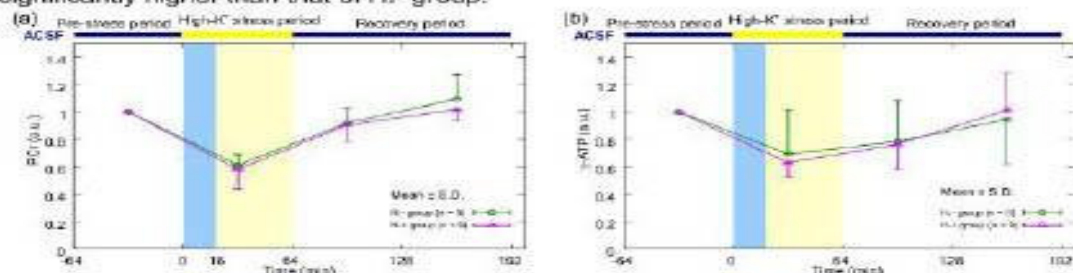


Fig. 6 High- K^+ stress model: PCr (a) & γ -ATP (b) levels

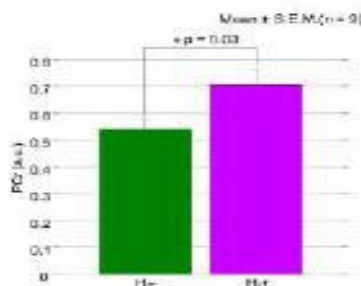


Fig. 7 High- K^+ stress model: comparison in the early High- K^+ stress period

Figure 6 shows PCr (a) and γ -ATP (b) levels, relative to the value in the Pre-stress period, in the High- K^+ stress period and the following Recovery period. Values are color-coded as in the Fig. 4. Blue range indicates the early High- K^+ stress period.

No significant difference was found in all periods. The levels of PCr and γ -ATP from 128 to 192 min were recovered up to almost 100 percent of those in Pre-stress period (Fig. 6).

In figure 7, the PCr levels from 0 to 16 min were compared between H_2+ group and H_2- group (0.54 and 0.71, respectively). The result showed that PCr level of H_2+ group was significantly higher than that of H_2- group ($p = 0.03$).

METHODS-3: ESR

The capacity of H_2 to scavenge hydroxyl radical was measured by ESR (JES-RE1X, JEOL, Tokyo, Japan) by spin trapping method using CYPMPPO with WIN-RAD operation software (Radical Research Inc.). ESR setting as follows: room temperature (25°C); microwave power, 2mW; frequency approximately 9.4 GHz; modulation width, 0.1 mT; time constant, 0.1 s; scan time, 1 min; magnetic field intensity, 335.8 $\pm$ 7.5 mT, and gain of 200 for CYPMPPO/OH adducts.

Hydroxyl radical was produced using 5 s illumination of UV light from a medium-pressure mercury arc (RUVF-203SF, Radical Research Inc., Tokyo, Japan) to a dilute solution (0.5%) of hydrogen peroxide in the presence of 5 mM CYPMPPO.

The experiment was set up as a randomized complete block design with 14 blocks of three treatments (3×14 blocks/replications). Treatments included 4% H_2 (theoretical final H_2 concentration is 63.8 ng/ml), 5 mM glucose, and control. In multiple comparison, p-values were corrected by Benjamini and Hochberg method. Alpha level was set to 0.05.

RESULT-3: The capacity of H₂ to scavenge hydroxyl radical by ESR;

The radical scavenging activity of "4% H₂" was less than that of "5 mM glucose (90 mg/dl)".

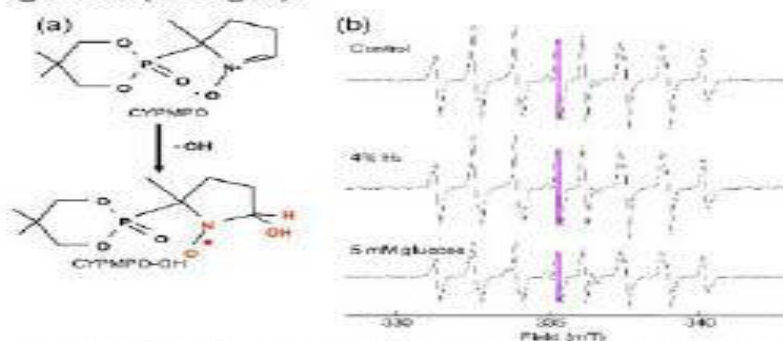


Fig. 8 Structure of ·CYPMPD-OH and ESR spectra

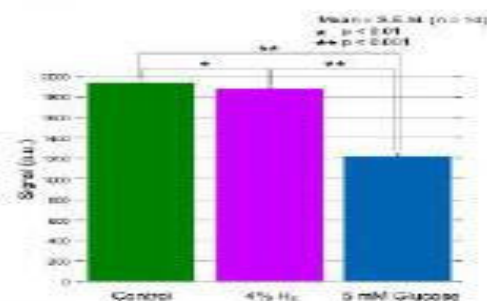


Fig. 9 ESR signal intensities:
Capacity of H₂ as a radical scavenger

Figure 8 (a) shows the structure of ·CYPMPD-OH. Figure 8 (b) shows spectra of three treatments. Magenta filled rectangles reflect ESR signal intensities of ·CYPMPD-OH adducts.

The signal of 5 mM glucose was obviously lower than that of 4% H₂. 2-way ANOVA showed the block was not a significant factor ($F_{1,8} = 0.988$, $p = 0.488$), but the treatment was a significant factor ($F_{1,8} = 874$, $p < 0.05$).

Figure 9 shows ESR signal intensities of ·CYPMPD-OH adducts after three treatments.

Significant differences were found between all treatments (4% H₂, 5 mM glucose and control). The signal levels of H₂ and glucose, relative to the value of control, were 97.1% and 63.2%, respectively.

CONCLUSION

1. Our result showed that H₂ may have neuroprotective effects on brain slices from a viewpoint of energy metabolism (Fig. 5 and Fig. 7).
2. High-K⁺ stress does not produce the hydroxyl radical enough to insult brain slices, but H₂ may have neuroprotective effects on those under High-K⁺ stress (Fig. 7).
3. Because the ESR signal levels of "4% H₂" and "5 mM glucose", relative to the value of control, were 97.1% and 63.2%, respectively, the radical scavenging activity of "4% H₂" was extremely weaker than that of "5 mM glucose" (Fig. 9). Further experiments are required for interactions between H₂ and components in intracellular matrix.
4. Our results indicated that careful consideration must be given to neuroprotective mechanisms other than that H₂ acts as a radical scavenger by reducing the hydroxyl radical.

ACKNOWLEDGEMENTS

We sincerely thank Dr.H.Nishiguchi (Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Oita University) for his help in gas chromatography. We also thank Ms.S.Yamamoto and Mr.T.Hashimoto for their help conducting preliminary studies.

This study was supported by Grant-in-Aid (KAKENHI) to CK (#21791455), OT(#21591978), TK (#20591807).

REFERENCES

1. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K et al (2007) Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*, 13(6): 688-694.
2. Tokumaru O, Kuraki C et al (2009) Neuroprotective effects of ethyl pyruvate on brain energy metabolism after ischemia-reperfusion injury: A ³¹P-nuclear magnetic resonance study. *Neurochem. Res.* 34:775-785.
3. Kamibayashi M, Owada S et al (2006) Synthesis and characterization of a practically better DEPMPO-type spin trap, 5-(2,2-dimethyl-1,3-propanediyl cydophosphoryl)-5-methyl-1-pyrroline N-oxide (CYPMPPO). *Free Radic Res* 40(11):1166-72.

The Partial Solar Eclipse of 22 July 2009, Oita, Japan



本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-248201.html>

24-3 氫氣能治療精神分裂症

已有 2410 次閱讀 2010-7-17 19:41 |個人分類:科研思路分享|系統分類:觀點評述|
關鍵字:氫氣

聲明：本文純屬推測，任何按照本文開展的研究結果是否符合推測本人概不負責。

剛剛閱讀到《神經精神藥理學》上一篇來自加拿大的文獻，該研究表明，與正常人比較，精神分裂患者的腦皮層中氧化型、還原性和總穀胱甘肽均明顯降低。過去幾年，人們逐漸關注精神疾患與氧化應激的關係，認為抑鬱症和精神分裂症都與氧化應激關係密切。本研究採用屍體來源的大腦皮層，研究結果提示人類精神分裂患者與氧化應激可能確實存在很重要的關係。

如果真的這樣，應該用氫氣也可以對抗精神分裂。這個動物實驗就不好作了，不知道有沒有這樣的動物模型，看來應該找患者試驗，但如何徵求患者的同意？他們的判斷可能有問題。

Int J Neuropsychopharmacol. 2010 Jul 16:1-8. [Epub ahead of print]

Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders.

Gawryluk JW, Wang JF, Andreazza AC, Shao L, Young LT.

Department of Psychiatry, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada.

Abstract

Accruing data suggest that oxidative stress may be a factor underlying the pathophysiology of bipolar disorder (BD), major depressive disorder (MDD), and schizophrenia (SCZ). Glutathione (GSH) is the major free radical scavenger in the brain. Diminished GSH levels elevate cellular vulnerability towards oxidative stress; characterized by accumulating reactive oxygen species. The aim of this study was to determine if mood disorders and SCZ are associated with abnormal GSH and its functionally related enzymes. Post-mortem prefrontal cortex from patients with BD, MDD, SCZ, and from non-psychiatric comparison controls were provided by the Stanley Foundation Neuropathology Consortium. Spectrophotometric analysis was utilized for the quantitative determination of GSH, while immunoblotting analyses were used to examine expression of glutamyl-cysteine ligase (GCL), GSH reductase (GR), and GSH peroxidase (GPx). We found that the levels of reduced, oxidized, and total GSH were significantly decreased in all psychiatric conditions compared to the control

group. Although GCL and GR levels did not differ between groups, the levels of GPx were reduced in MDD and SCZ compared to control subjects. Since oxidative damage has been demonstrated in MDD, BD, and SCZ, our finding that GSH levels are reduced in post-mortem prefrontal cortex suggests that these patient groups may be more susceptible to oxidative stress.

PMID: 20633320 [PubMed - as supplied by publisher]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-344922.html>

第 25 章 氫分子保健美容功能

25-1 氫氣通過下調 CD36 表達抑制肝細胞攝取脂肪酸和脂肪積聚

已有 695 次閱讀 2013-3-3 12:53 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:科研筆記|
關鍵字:脂肪酸 氫氣 style

來自日本學者 Ito A 等最近在《醫學氣體研究》雜誌上發表論文，他們通過人類肝臟癌細胞的研究，提出氫氣對脂肪代謝紊亂的作用和減少肝細胞上脂肪酸轉運酶有關。該小組是氫氣生物學效應研究的活躍小組，先後發表多篇文章。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ito+M%5BAuthor%5D+hydrogen%5Bti%5D>

大量研究表明，肥胖的發生原因有三個方面的密切因素，脂肪酸代謝障礙、胰島素抵抗和炎症。在肝臟脂肪變性發生過程中，肝細胞膜上的脂肪酸轉運酶 CD36 介導的脂肪酸攝取過度是關鍵過程。最近研究發現，分子氫氣具有減少脂肪變性、動脈硬化等患者和動物模型的氧化應激、促進脂類、糖和能量代謝，但具體分子機制大部分都不清楚。

本研究將肝癌 HepG2 細胞暴露在棕櫚酸牛血清白蛋白複合體製備模型，使用或不使用氫氣處理 24 小時。脂肪酸攝取採用螢光光譜測定法，脂肪酸含量採用油紅染色檢測。JNK 磷酸化和 CD36 表達分別用 Western blot 和定量 PCR 檢測。

結果發現，氫氣預處理可減少棕櫚酸誘導的細胞對脂肪酸的攝取，降低細胞脂質集聚，同時可以抑制 JNK 磷酸化啟動（也檢測了 P38，沒有變化），雖然氫氣不影響 CD36 的 mRNA 表達，但可以減少 CD36 蛋白的表達（這是什麼原因值得追究）。

結果提示，氫氣可以抑制肝臟細胞對脂肪酸的攝取，減少脂肪集聚，該效應是通過減少（50%以上）CD36 蛋白表達，這一研究提供了一條探索氫氣研究脂質代謝紊亂分子機制的途徑。

本研究中最關鍵的是氫氣處理細胞的方式：該試驗是預處理方式，也就是說是在細胞受到損傷處理前用氫氣處理 24 小時，那麼氫氣的效應主要作用在沒有經過損傷的“正常”細胞上，出現一些變化才是後續效應的原因。對脂肪集聚是考察 24 小時，對分子變化是 120 分鐘的快速效應，當然由於處理的氫氣劑量非常高，達到 75% 濃度，時間比較長，達到 24 小時，要知道，由於氫氣濃度處於爆炸濃度範圍，除非採用高壓，這種處理方式對動物和人體相對難以實現，因此這種效應如何和非常小劑量氫氣關聯是本研究無法回答的問題。

Briefly, cells were cultured in DMEM containing 0.67% (w/v) fatty acid-free BSA

(Roche, Penzberg, Germany) under a humidified condition of 75% H₂, 20% O₂ and 5% CO₂, or 95% air and 5% CO₂ in a small aluminum bag. After treatment with or without hydrogen for 24 h, cells were treated with 0.67% fatty acid-free BSA or with 0.3 and 1.0 mM sodium palmitate (Sigma, St. Louis, MO, USA)-BSA complex (containing 0.67% fatty acid-free BSA) for 24 h to analyze the lipid content. Cells were also treated with fatty acid-free BSA or with 0.3 mM sodium palmitate-BSA complex for 120 min to analyze the protein phosphorylation.

Med Gas Res. 2013 Mar 1;3(1):6. [Epub ahead of print]

Molecular hydrogen attenuates fatty acid uptake and lipid accumulation through downregulating CD36 expression in HepG2 cells.

fulltext

2045-9912-3-6.pdf

Iio A, Ito M, Itoh T, Terazawa R, Fujita Y, Nozawa Y, Ohsawa I, Ohno K, Ito M.

Abstract

BACKGROUND:

There is accumulating evidence that obesity is closely associated with an impaired free fatty acid metabolism as well as with insulin resistance and inflammation. Excessive fatty acid uptake mediated by fatty acid translocase CD36 plays an important role in hepatic steatosis. Molecular hydrogen has been shown to attenuate oxidative stress and improve lipid, glucose and energy metabolism in patients and animal models of hepatic steatosis and atherosclerosis, but the underlying molecular mechanisms remain largely unknown.

METHODS:

Human hepatoma HepG2 cells were exposed to palmitate-BSA complex after treatment with or without hydrogen for 24 h. The fatty acid uptake was measured by using spectrofluorometry and the lipid content was detected by Oil Red O staining. JNK phosphorylation and CD36 expression were analyzed by Western blot and real-time PCR analyses.

RESULTS:

Pretreatment with hydrogen reduced fatty acid uptake and lipid accumulation after palmitate overload in HepG2 cells, which was associated with inhibition of JNK activation. Hydrogen treatment did not alter CD36 mRNA expression but reduced CD36 protein expression.

CONCLUSION:

Hydrogen inhibits fatty acid uptake and lipid accumulation through the downregulation of CD36 at the protein level in hepatic cultured cells, providing insights into the

molecular mechanism underlying the hydrogen effects in vivo on lipid metabolism disorders.

文獻來源：<http://www.medicalgasresearch.com/content/3/1/6/abstract>

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-666708.html>

25-2 含氫氣水沐浴可對抗紫外線

已有 627 次閱讀 2013-4-9 11:20 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:
紫外線 對抗



The balneotherapy effect of hydrogen reduced water on UVB-mediated skin injury i.pdf

紫外線可以導致皮膚損傷，並可以導致 DNA 損傷甚至可以誘發皮膚腫瘤，由於紫外線引起的皮膚損傷主要是紫外線引起的氧化損傷和局部炎症反應，因此採用抗氧化物質治療紫外線皮膚損傷是一種治療選擇，但是一般抗氧化物質難以進入細胞內所有部位，限制了許多抗氧化物質的作用。氫氣是一種特殊的選擇性抗氧化物質，使用呼吸、注射氫氣溶液和飲用的方式可以治療多種氧化和炎症相關疾病，來自韓國的一個小組最近報導了使用氫氣水沐浴對紫外線引起的小鼠皮膚損傷具有理想的治療效果，這種治療作用和減少氧化損傷、炎症反應有關係，而且發現可以增加皮膚本身的抗氧化物質如谷胱甘肽含量。韓國學者曾經報導過氫氣水沐浴對人類皮膚皺紋產生具有對抗作用，這裡採用動物模型，進一步證明這種作用，並探討了部分分子機制。

該文章最近線上發表在 Mol Cell Toxicol (2013) 9:15-21，前幾天，來自國內南京醫科大學的小組也證明採用注射氫氣生理鹽水對這類損傷的治療作用。雖然從本質上研究都是探討氫氣對抗紫外線皮膚損傷的研究，但通過沐浴的方法具有更大的可行性和實用性。

研究中設計了三種治療組，分別是普通鹼性電解水，低濃度氫氣水和高濃度氫氣水，雖然低濃度氫氣水的還原性（ORP）比普通鹼性電解水低，但從各類指標上看，氫氣水的效果比鹼性電解水更理想。研究缺少應該有的對照，例如非紫外線照射組、單純沐浴組。限制了該研究的客觀性和全面性。

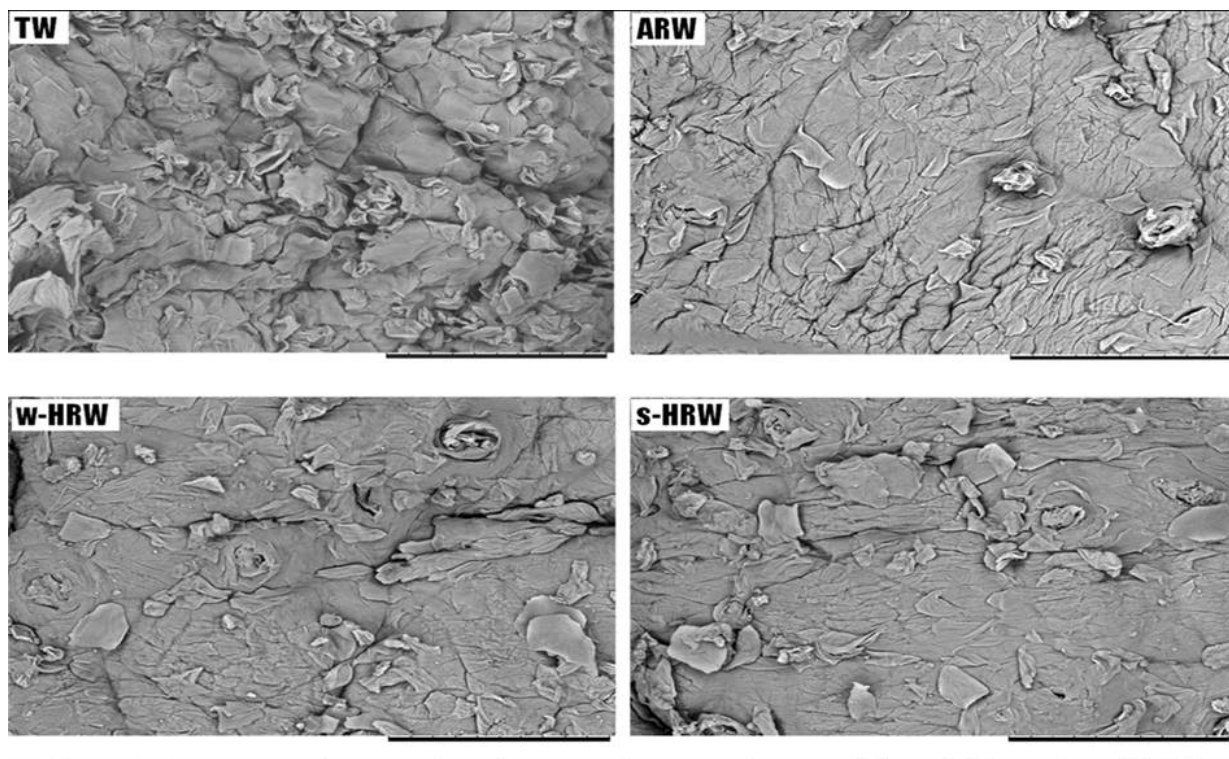


Figure 4. Representative scanning electron microscope image of dorsal skin surface, $\times 600$ magnification. Alkaline reduced water (ARW), weak hydrogen reduced water (w-HRW), and strong hydrogen reduced water (s-HRW) bathing groups showed less defective corneocytes than tapwater (TW) bathing group. The scale bar represents 100 μm .

The balneotherapy effect of hydrogen reduced water on UVB-mediated skin injury in hairless mice

Rosa Mistica Ignacio¹, Yang-Suk Yoon¹, Ma. Easter Joy Sajo¹, Cheol-Su Kim², Dong-Heui Kim¹, Soo-Ki Kim² & Kyu-Jae Lee^{1,3}

Received: 23 August 2012 / Accepted: 8 February 2013

The Korean Society of Toxicogenomics and Toxicoproteomics and Springer 2013

¹Department of Environmental Medical Biology, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju-si, Gangwon-do 220-701, Korea

²Department of Microbiology, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju-si, Gangwon-do 220-701, Korea

³Institute for Poverty Alleviation and International Development, Yonsei University Wonju Campus, Wonju-si, Gangwon-do 220-710, Korea

Correspondence and requests for materials should be addressed to

K. J. Lee (medbio9@gmail.com) &

S. K. Kim (kim6@yonsei.ac.kr)

相關研究資料

Materials & Methods Preparation of HRW and ARW Hydrogen reduced water (HRW) was generated from electrolyzing apparatus. pH and oxidative reduction potential (ORP) values of HRW were adjusted to obtain weak HRW(w-HRW) and strong HRW(s-HRW) as seen in Table 1. Alkaline reduced water(ARW) was produced by the continuously electrolyzing apparatus (HDr Co., Ltd., Korea). Main source of water was a tap water. ARW was prepared by physical filtering followed by electrolysis and collected in a cell equipped with a cathode platinum-coated titanium electrode (0.9±0.1 A, 1-2 L/min at 2 kgf/min). We used tapwater (TW) for positive control group. The characteristics of test waters were adjusted in terms of pH, oxidation

reduction potential (ORP) and temperature (Table 1).

Animals

Six-week old male SKH-1 hairless mice weighing 25 ±2 g were purchased from Orient Bio Inc. (Korea). Mice were maintained in stainless steel cages in a controlled environment with temperature of 22±2°C and 40-60% humidity under a 12 : 12 hour light dark cycle.

After 1 week of acclimation, the hairless mice were randomly assigned to four groups: TW-bathing group bathed with tap water after UV treatment (control, n=12), ARW-bathing group bathed in ARW after UV treatment (n=12), w-HRW-bathing group bathed with

weak HRW after UV treatment and s-HRW-bathing group bathed in strong HRW after UV treatment. The animal use and care protocol for this animal experiment was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) at Wonju Campus, Yonsei University, Wonju, Gangwon, Korea.

UVB irradiation and bathing

UVB fluorescent lamp (TL 40W/12RS Philips, Netherland Holland) emitting a continuous spectrum between 290-320 nm was used to induce skin damage. The intensity of UVB lamp was 0.10-0.15 mW/cm² and the total cumulative dose energy of UVB irradiated was 360-540 mJ/cm² (UV light meter YK-34 UV, Lutron Electronics Inc., Taiwan). The lamp was mounted 30 cm above surface of the bathing cage. TW-bath- Mol Cell Toxicol (2013) 9:15-21 19

Table 1. Preparation of test water.

Test water pH ORP Temperature

w-HRW 7.33±0.53 -83.3±44.8 30.0±0.3

s-HRW 7.32 ± 0.34 -481 ± 41.4 30.0 ± 0.4

ARW 9.88 ± 0.28 -225 ± 117 30.5 ± 0.4

TW 6.90 ± 0.35 410 ± 166 29.9 ± 0.1

Abbreviations: w-HRW, weak-hydrogen reduced water; s-HRW, strong-hydrogen reduced water; ARW, alkaline reduced water; TW, tap water; ORP, oxidation reduction potential

氫氣的抗皺美容效果研究 人體實驗
<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-499940.html>

25-3 氫氣生理鹽水對紫外線 B 皮膚損傷的保護作用

已有 710 次閱讀 2013-4-6 07:23 |個人分類:氫氣生理鹽水|系統分類:科研筆記|關鍵字:紫外線 皮膚

氫氣生理鹽水對紫外線 B 皮膚損傷的保護作用

南京醫科大學第一附屬醫院皮膚科最近的研究發現，氫氣可以對抗紫外線引起的皮膚損傷，文章發表在 J Biomed Res. (原南京醫科大學學報) 上。

眾所周知，太陽來源的紫外線可以引起皮膚損傷，其中紫外線 B (UVB) 輻射誘導皮膚產生的活性氧 (ROS) 是導致損傷的重要原因，氫氣具有抗 ROS 氧化損傷和抗炎症作用。在本研究中，我們試圖證明，富氫生理鹽水是否具有保護紫外線輻射皮膚損傷的效果。選擇 C57BL/6 雌性小鼠，經 UVB 輻射照射引起皮膚損傷為疾病模型。給予小鼠腹腔注射富氫生理鹽水和富氫生理鹽水。顯微鏡檢測傷後皮膚損害。UVB 輻射後腫瘤壞死因數 α ，白介素 (IL) -1β 和 IL-6 等炎症因數顯著升高，組織超氧化物歧化酶降低，丙二醛和一氧化氮的活性升高。富氫生理鹽水通過改變這些標誌物的水準和改善病理改變。結果表明，富氫生理鹽水可能通過減少炎症和氧化應激保護皮膚對抗紫外線輻射損傷。

J Biomed Res. 2012 Sep;26(5):365-71. doi:10.7555/JBR.26.20110037. Epub 2012 Apr 24.

Hydrogen-rich saline protects against ultraviolet B radiation injury in rats.

Guo Z, Zhou B, Li W, Sun X, Luo D.

Source

Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China;

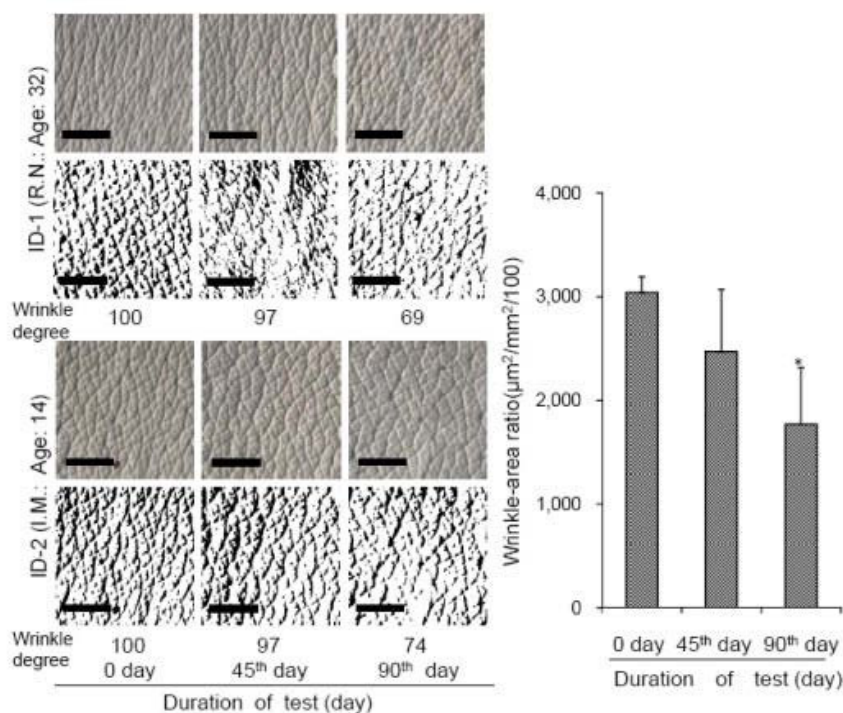
Abstract

Exposure of skin to solar ultraviolet (UV) radiation induces photo-damage. Ultraviolet B (UVB) is the major component of UV radiation which induces the production of reactive oxygen species (ROS) and plays an important role in photo-damage. Hydrogen gas reduces ROS and alleviates inflammation. In this study, we sought to demonstrate that hydrogen-rich saline has the effect on skin injuries caused by UVB radiation. UVB radiation was irradiated on female C57BL/6 rats to induce skin injury. Hydrogen-rich saline and nitrogen-rich saline were administered to rats by intraperitoneal injection. Skin damage was detected by microscope after injury. UVB radiation had a significant affection in tumor necrosis factor α , interleukin (IL)- 1β and IL-6 levels, tissue superoxide dismutase, malondialdehyde and nitric oxide activity. Hydrogen-rich saline had a protective effect by altering the levels of these markers and relieved morphological skin injury. Hydrogen-rich saline protected against UVB radiation injury, possibly by reducing inflammation and oxidative stress.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-677365.html>

25-4 氫氣的抗皺美容效果研究

已有 1407 次閱讀 2011-10-23 02:45 | 個人分類: 氫氣生物學 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: 抗皺 美容 style class



氫水洗澡 3 個月可以顯著減少皮膚皺紋。

Hydrogen-rich electrolyzed warm water represses wrinkle formation against UVA ra.pdf

不久前曾經有韓國學者用動物試驗證明《氫氣洗澡能對抗紫外線》引起的動物皮膚損傷。本研究採用體外細胞學研究並進行了人體試驗。使用溫電解富氫氣水，溫度為41度，氫氣的溶解量為1.13 ppm，氧化還原電位為-741 mV。普通水中氫氣的含量為0.01 ppm以下（沒有測定出），氧化還原電位為+184 mV。選擇皮膚相關的纖維母細胞 OUMS-36 和角質細胞 HaCaT 用於紫外線損傷試驗。結果發現，3-5 天后氫水可以使 OUMS-36 細胞 I 型膠原合成增加 1.85 到 2.03 倍，免疫組織化學染色顯示 I 型膠原主要分佈在細胞核周圍。細胞增殖及細胞毒性（WST-1）和細胞凋亡與壞死（Hoechst 33342）檢測結果發現，氫氣水可以顯著保護 HaCaT 角質細胞的 DNA 損傷，如細胞核固縮、核酸片斷形成等。氯化硝基四氮唑藍（NBT）光化還原法證明氫氣對兩種細胞的超氧陰離子產生都具有抑制作用。

人體抗皺效應試驗採用氫氣水沐浴，6 名日本人參加，每天使用氫氣含量為 0.2-0.4 ppm 的水進行沐浴，連續 3 個月。通過第 90 天與試驗前頸和背部皮膚的比較，發現其中 4 名受試者頸和背部皮膚皺紋明顯減少。研究提示，氫氣水洗可通過清除活性氧作為日常皮膚防紫外線輻射損傷和抗皺手段。

這是來自日本最新研究，文章發表在 Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology。題目為 Hydrogen-rich electrolyzed warm water represses wrinkle formation against UVA ray together with type-I collagen production and oxidative-stress diminishment in fibroblasts and cell-injury prevention in keratinocytes

來自日本廣島大學，生命與環境科學系的 Shinya Kato^{a,1}, Yasukazu Saitoh^{a,2}, Keizou Iwai^b, Nobuhiko Miwa 等作者認為，本研究的亮點為：通過試驗證明，氫氣水可促進纖維細胞膠原合成，清除自由基，抑制角質細胞死亡。臨床研究證明氫氣水沐浴具有抗皺效應。

本人評論，雖然這個研究非常有意思，畢竟是關於抗皮膚衰老首次進行的人體試驗。但研究存在一些缺陷，細胞學試驗證據不足，沒有針對膠原蛋白合成的原因進行探討，實際上皮細胞合成膠原的調節方式已經比較清楚，氫氣如何影響這些途徑是非常容易進行分析和研究的，至少要針對一些比較重要的信號分子進行檢測。人體試驗樣本量太少，只有 6 個，而且只有 4 個有效，必須有 10-20 個人的數量才能算小樣本的小型試驗，這樣的小規模試驗無法證明這種手段的有效性。很難排除偶然性和人為因素的干擾。

英文摘要和目錄

Hydrogen-rich electrolyzed warm water (HW) was prepared at 41°C and exhibited dissolved hydrogen(DH) of 1.13 ppm and an oxidation-reduction potential (ORP) of -741 mV in contrast to below 0.01 ppm and +184 mV for regular warm water (RW). Fibroblasts OUMS-36 and keratinocytes HaCaT were used to examine effects of HW against UVA-ray irradiation. Type-I collagen was synthesized 1.85- to 2.03-fold more abundantly by HW application for 3-5 days than RW in OUMS-36 fibroblasts, and localized preferentially around the nuclei as shown by immunostain. HW application significantly prevented cell death and DNA damages such as nuclear condensation and fragmentation in UVA-induced HaCaT keratinocytes as estimated by WST-1 and Hoechst33342 assays. HW significantly suppressed UVA-induced generation of intracellular superoxide anion radicals in both the cell lines according to NBT assay. Wrinkle repression was clinically assessed using a HW-bathing. Six Japanese subjects were enrolled in a trial of HW-bathing (DH, 0.2-0.4 ppm) every day for 3 months. HW-bathing significantly improved wrinkle in four subjects on the back of neck on 90th day as compared to 0 day. Thus, HW may serve as daily skin care to repress UVA-induced skin damages by ROS-scavenging and promotion of type-I collagen synthesis in dermis.

Highlights

► Hydrogen-rich electrolyzed warm water (HW) promotes the type-I collagen synthesis in fibroblasts and suppresses cell death in keratinocytes, in accompanying with quenching UVA-derived intracellular reactive oxygen species. ► In addition, a clinical study of HW-bathing demonstrated the repressive-wrinkle formation on 90th day as compared to 0 day. ► Therefore, continuous application of HW reduces oxidative stress in the skin, and expects to prevent the wrinkle formation.

Loader.rt("abs_end");
Loader.feature('lp_embed').qCode("loadEmbedContent(EMBED_APC,
'embedAPCModule');") Keywords:Hydrogen water; UV-A; Collagen type-I;
Fluorescent immunostaining; Oxidative stress; Hydrogen water bathing; Wrinkle repression

Article Outline

1. Introduction

2. Materials and methods

2.1. Cell culture

2.2. Preparation of Hydrogen-rich Electrolyzed Warm Water (HW) and HW-containing medium

2.3. Application of Hydrogen-rich electrolyzed warm water (HW) and Immunostaining for type I collagen in OUMS-36 fibroblasts

2.4. Intracellular ROS-generation examined by NBT assay in OUMS-36 fibroblasts

2.5. Cell viability measured by WST-1 assay in relation to DNA -cleavage and intracellular ROS generation in HaCaT keratinocytes

2.6. Clinical evaluation of repressive-wrinkle formation by daily HW-bathing

2.7. Statistical analysis

3. Results

3.1. Effects of HW on type-I collagen production and antioxidant activity against UVA in OUMS-36 fibroblasts

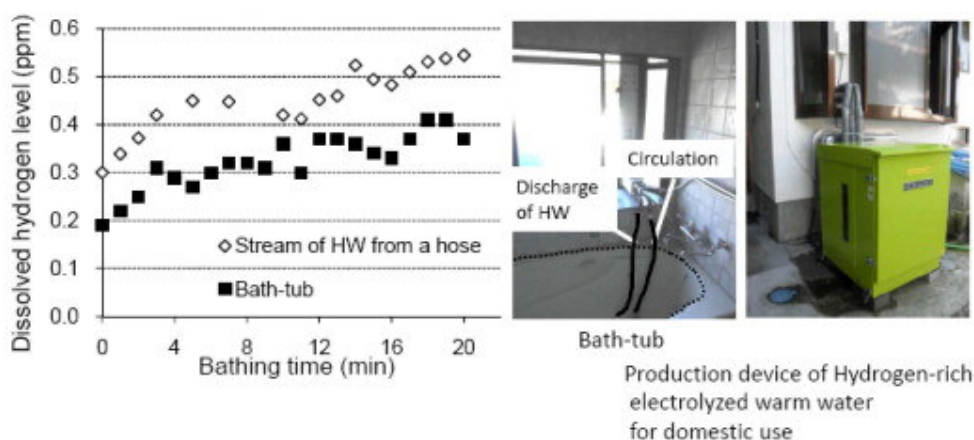
3.2. Defensive effects of HW against UVA-induced injury in HaCaT keratinocytes

3.3. Clinical evaluation of repressive-wrinkle formation by HW-bathing

4. Discussion

5. Conclusions

References



The device for HW-bathing and dissolved hydrogen level (ppm) of bathwater in supplying horse and bath-tub. This device can supply HW by electrolysis of tap-water and hold dissolved hydrogen at the lev ...

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-499940.html>

25-5 氫氣能預防衰老引起的學習能力下降

已有 2102 次閱讀 2010-4-13 18:27 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:論文交流|關鍵字:氫氣

日本這個研究工作已經被接受，儘管研究的設計不是非常出色，但研究的問題是非常引人注目的。該研究採用日本早期篩選的早衰動物 SAMP8，研究結果發現，飲用含氫氣水（日本 Friendear 公司的氫水棒）1 月就可以提高動物的抗氧化能力，18 周能改善動物的認知能力，保護神經細胞，是否具有延長壽命的作用就值得期待了。

實際上，研究抗衰老比較理想的模型可以用更簡單的動物，例如線蟲和果蠅。希望國內研究抗衰老方面的老師關注這個研究。是非常有意思的研究內容和方向。

Drinking hydrogen water ameliorated cognitive impairment in senescence-accelerated mouse

Abstract

Hydrogen has been reported to have neuron protective effects due to its antioxidant properties, but the effects for cognitive impairment in senescence-related brain alterations and the underlying mechanism have not been characterized. In this study, we investigated the efficacies of drinking hydrogen water for prevention in spatial memory and age-related alteration of the brain using the senescence-accelerated prone mouse 8 (SAMP8), exhibiting early aging syndromes including declining abilities of learning and memory. In the water maze test, aged SAMP8 mice were impaired in place discrimination and in repeated acquisition tasks. However, treatment with hydrogen water for 30 days resulted in prevention of age-related declines in spatial memory processing abilities, associated with increased brain serotonin levels and elevation of serum antioxidant activity. In addition, drinking of hydrogen water for 18 weeks inhibited neurodegeneration in hippocampus, although marked loss of neurons were noted in control aged brain treated with regular water. Our results showed that drinking of hydrogen water on daily basis may present a novel strategy to prevent age-related cognitive disorder.

Key words: hydrogen water, senescence, hippocampus, oxidative stress, cognitive disorder

[PDF \(571K\)](#)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-311660.html>

25-6 氫水保護吸煙男性生育能力

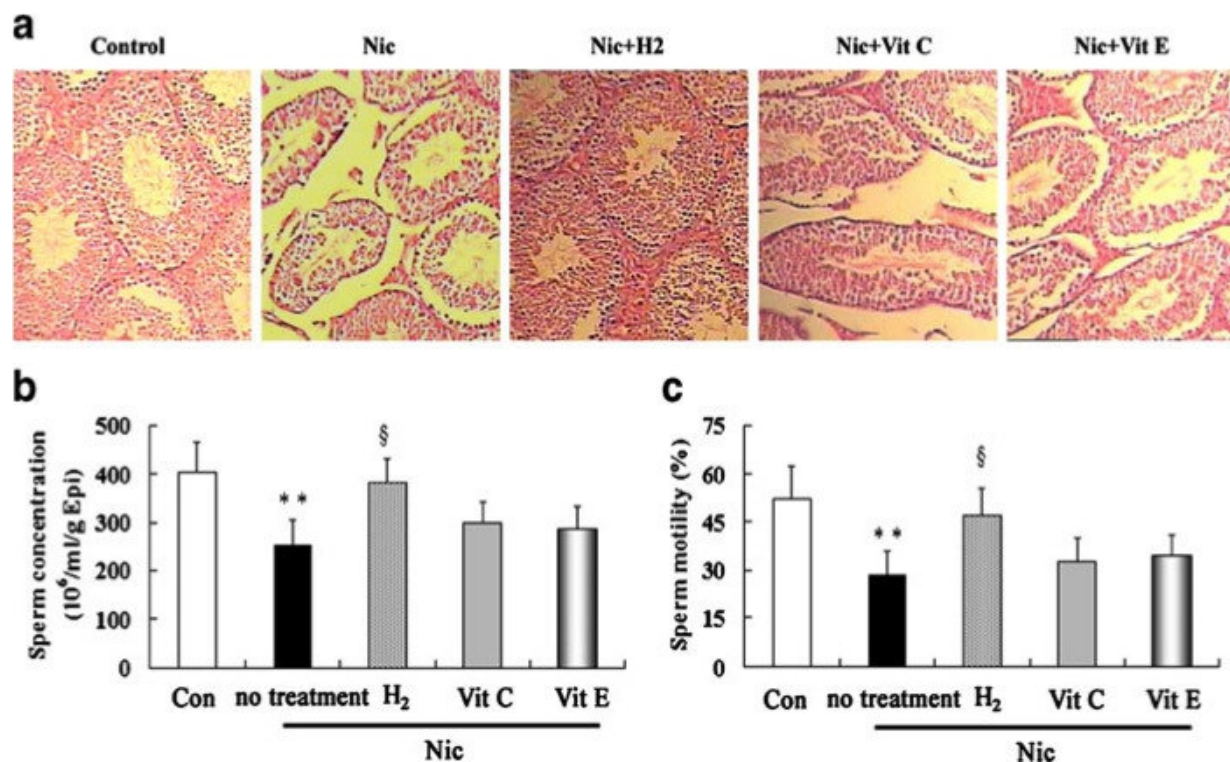
已有 799 次閱讀 2013-11-14 20:41 | 個人分類:[氫氣生理鹽水](#) | 系統分類:[科研筆記](#)

氫水保護吸煙男性生育能力

抽煙有害健康，香煙煙霧中 3000 多類化合物，許多有害健康。尼古丁是香煙中最主要的有害物質，也經常被作為香煙危害的研究物件。吸煙不僅可以增加肺癌的發生，也嚴重危害男性性功能和生育能力。吸煙的危害和氧化應激增加的關係十分密切。

氫氣具有選擇性抗氧化能力，大量研究發現，氫氣對各類氧化應激、炎症等相關疾病具有理想的治療效果。對糖尿病男性性功能障礙有治療作用，對動物睪丸缺血、反射損傷具有保護作用。氫氣是否對慢性尼古丁處理引起的睪丸和精子氧化損傷是否具有保護作用，過去未見報道。

最近來自中國人民解放軍海軍總醫院的學者研究發現，連續 3 月氫水對慢性尼古丁暴露導致的動物精子和睪丸氧化應激損傷具有理想的保護作用，而傳統的抗氧化維生素，如 VC、VE 均沒有這樣的作用。該研究將 60 只小鼠隨機分成 6 組，分別是（1）對照組，（2）尼古丁組，每日 4.5 mg/kg 皮下注射 3 個月。（3）氫治療組，每日皮下尼古丁注射，腹腔注射氫氣飽和生理鹽水。（4）維生素 C 組（60 mg/kg/天 ip）。（5）維生素 E 組（100 mg/kg/天 ip）。



研究結果（見上）表明，氫氣對吸煙導致的男性生育能力下降和睪丸損傷具有潛在的應用前景。該論文最近線上發表在 Journal of assisted reproduction and genetics。

Long-term treatment of hydrogen-rich saline abates testicular oxidative stress induced by nicotine in mice.

Li S, Lu D, Zhang Y, Zhang Y.

Department of Pharmacy, Navy General Hospital, No. 6 Fucheng Road, Beijing, 100048, People's Republic of China.

Abstract

The present study was designed to test the hypothesis that long-term treatment with hydrogen-rich saline abated testicular oxidative stress induced by nicotine in mice. The effects of hydrogen-rich saline (6 ml/kg, i.p.), vitamin C (60 mg/kg, i.p.) and vitamin E (100 mg/kg, i.p.) on reproductive system and testicular oxidative levels in nicotine-treated (4.5 mg/kg, s.b.) mice were investigated. It was found that vitamin C and vitamin E attenuated serum oxidative level, but did not lower testicular oxidative levels in mice subjected to chronic nicotine treatment, and did not improve the male reproductive damage and apoptosis induced by nicotine. Different from normal antioxidants, vitamin C and vitamin E, hydrogen-rich saline abated oxidative stress in testis, and protected against nicotine-induced male reproductive damages. Our results first demonstrated that long-term treatment with hydrogen-rich saline attenuated testicular oxidative level and improved male reproductive function in nicotine-treated mice.

PMID: 24221909 [-]

文章全文見 [194837aop.pdf](#)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-741767.html>

25-7 氫氣可以促進肌肉細胞攝取葡萄糖

已有 954 次閱讀 2013-1-17 08:54 | 個人分類:[氫氣生理鹽水](#) | 系統分類:[論文交流](#)

[Hydrogen Improves Glycemic Control in Type1 Diabetic Animal Model by Promoting G.pdf](#)

氫氣具有胰島素樣效應，可以治療一型糖尿病。

關於氫氣的效應，研究最充分的是其抗氧化效應，但對其他生物學效應，特別是細胞內信號分子的影響研究並不深入。最近日本學者在 Plos One 發表一篇文章，證明氫可以通過促進胰島素受體以及下游信號分子，促進葡萄糖的攝取。

該研究最顯著的特點是開展了高中低三種跨度較大的劑量效應分析，對不同層次的細胞內信號分子進行了分析，開展的細胞學研究也很具有特色。但文章也

出現一些結果和過去的報導存在衝突，例如發現對肥胖沒有效果（太田教授報導有抗肥胖效果）。而且對氫氣為什麼存在多位元點的生物學效應沒有給出合理的解釋，對不同細胞存在不同效應也沒有深入分析。但無論如何，這一研究是氫分子醫學領域相對高品質的研究，建議全文認真閱讀。

介紹如下

糖尿病（DM）的特徵是異常的胰島素分泌、碳水化合物脂質代謝紊亂和慢性高血糖。DM 的總人數 2000 年為 1.71 億，預計 2030 年將達到 3.66 億。因此，治療糖尿病的各種療法，包括替代醫學一直受到臨床研究的重視。胰島素樣生長因數 1（IGF-1）的生理效應和胰島素類似，曾經一度認為可以代替胰島素治療糖尿病，但是最近的研究發現 IGF-1 可以導致糖尿病性視網膜病變。進行性糖尿病目前唯一的治療方式仍是胰島素。

胰島素通過結合肝臟和肌肉等細胞膜上特異性胰島素受體發揮作用，胰島素受體的作用方式符合典型的受體酪氨酸激酶模式，結合胰島素-受體啟動，磷酸化受體後底物，產生效應。胰島素受體是由一個異型四聚體膜蛋白。由兩個細胞外亞單位和兩個跨膜的亞單位通過二硫鍵連接組成。胰島素與細胞外亞單位結合，導致亞單位自身磷酸化，啟動亞單位細胞內的酪氨酸激酶域。啟動的胰島素受體（酪氨酸激酶）使將胰島素受體底物(insulin receptor substrate, IRSs)上具有重要作用的十幾個酪氨酸殘基磷酸化，磷酸化的 IRSs 能夠結合並啟動下游效應物如 PI3K。有學者把胰島素受體、胰島素受體底物和 PI3K 稱為胰島素信號作用臨界結節（critical nodes）。PI3K 啟動後通過提高磷脂酰肌醇三磷酸濃度啟動下游分子 Akt 和蛋白激酶 C (PKC)，促進葡萄糖攝取。

氫氣是品質最小的氣體分子，在許多動物包括人類的大腸內，細菌可以產生一定的氫氣，這些氫氣可以被機體攝取（14%），然後經過迴圈和呼吸釋放到體外。呼吸氣體中檢測氫氣濃度可以用於某些疾病的診斷，例如小腸細菌過度增生、乳糖和果糖不耐受等。Gharib 等曾經報導大量氫氣通過抗氧化對抗寄生蟲引起的肝臟損傷。Ohsawa 等報導氫氣具有選擇性抗氧化作用，可以保護腦缺血再灌注損傷。隨後有人分別報導氫氣對各類缺血再灌注損傷、動脈硬化、胰腺炎、巴金森病和一型過敏反應具有治療作用。現在已經有超過 300 篇相關報導。

儘管許多研究都分析了氫對糖尿病治療的抗氧化作用，Although several studies have described the antioxidant effect of

但是很少有研究報導關於氫對糖尿病的其他作用（許多疾病的研究都存在類似的情況，這個研究啟示我們可以對許多疾病開展更廣泛更細緻的研究）。這個研究中，作者首先用小鼠 C2C12 成肌細胞和人類肝癌 Hep G2 細胞，然後用 STZ 誘導、高脂飲食誘導和基因缺陷 db/db 等三種糖尿病動物模型，體內外觀察氫氣在葡萄糖代謝的作用，並進行分子水準的分析。

研究方法

最重要的是關於不同濃度的氫溶液製備方法。他們選擇三種不同的濃度，高濃度、低濃度和常規濃度。其中高濃度的飲水和生理鹽水採用 0.4 MPa 處理 24 小時，氫濃度為 0.8 mM；低濃度採用常壓處理 24 小時，氫濃度為 0.08 mM（請注意，根據我們的經驗這個濃度可能不正確，或者水的深度太大，如果水的深度大，那麼加壓也無法達到 0.8mM）；常規濃度 0.075–0.125 mM 的水由 VANA Co., Ltd. (Yamanashi, Japan) 公司每日提供。

High-content (saturated) H₂ water and saline (HHW and HHS, respectively: 0.8 mM each) were prepared by dissolving H₂ in pure water or saline under high pressure (0.4 MPa) for 24 hours. Lowcontent H₂ water (LHW: 0.08 mM) was prepared by dissolving H₂ in pure water under low pressure (0.1 MPa) for 24 hours. Artificial H₂ water and saline were made every day. In this study, we also used natural H₂ water (NHW) drawn from Mt. Fuji (Yamanashi, Japan). NHW containing 0.075–0.125 mM H₂ was provided by VANA Co., Ltd. (Yamanashi, Japan) every day. LHW, HHW and NHW were placed in a glass vessel as drinking water for oral administration (p.o.). HHW and NHW were also used in vitro experiments. On the other hand, HHS was used for intraperitoneal (i.p.) injection. H₂ content was measured with a hydrogen electrode (DH-35A, TOA DKK Co. Ltd., Tokyo, Japan).

25-8 氫氣能解酒

已有 2340 次閱讀 2010-2-3 08:38 |個人分類:飲用氫氣水|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣

這篇文章的主題是證明電解水能解酒，電解水的研究已經有很多年了，發現具有抗氧化作用，對糖尿病、腎臟疾病和各類氧化損傷具有治療作用，也有一些人體實驗的證明。主要的依據是電解水具有比較強的還原電位。但隨著氫氣效應的發現，目前更趨向認為這種作用與水中溶解有大量氫氣有關係。這個文章通過檢測動物血液中酒精濃度、肝臟的功能和酒精代謝的酶、抗氧化指標，證明電解水具有解酒的功能。

這個工作對我們具有一定借鑒意義，我們也可以證明氫水具有同樣的作用，這樣就可以明確電解水作用的本質與酸鹼性沒有關係，就可以對那些宣稱什麼鹼性水治療疾病的報導致命的打擊。

Electrolyzed-reduced water inhibits acute ethanol-induced hangovers in Sprague-Dawley rats

Seung-Kyu PARK¹, Xu-Feng QI¹, Soon-Bong SONG¹, Dong-Heui KIM¹, Yung-Chien TENG¹, Yang-Suk YOON¹, Kwang-Yong KIM², Jian-Hong LI³, Dan JIN⁴ and Kyu-Jae LEE^{1,2}

¹Department of Environmental Medical Biology, ²Institute of Basic Medical Science, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Gangwon, 220-701, Republic of Korea; ³College of Plant Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan, Hubei 430070, China; and ⁴Department of Immunology and Pathogenic Biology, College of Medicine, Yanbian University, Yanji, Jilin, 133000, China

(Received 18 June 2009; and accepted 6 July 2009)

ABSTRACT

Ethanol consumption disturbs the balance between the pro- and anti-oxidant systems of the organism, leading to oxidative stress. Electrolyzed-reduced water (ERW) is widely used by people in East Asia for drinking purposes because of its therapeutic properties including scavenging effect of reactive oxygen species. This study was performed to investigate the effect of ERW on acute ethanol-induced hangovers in Sprague-Dawley rats. Alcohol concentration in serum of ERW-treated rats showed significant difference at 1 h, 3 h and 5 h respectively as compared with the rats treated with distilled water. Both alcohol dehydrogenase type 1 and acetaldehyde dehydrogenase related with oxidation of alcohol were significantly increased in liver tissue while the level of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in serum was markedly decreased 24 h after pre-oral administration of ERW. Moreover, oral administration of ERW significantly activated non-enzymatic (glutathione) and enzymatic (glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, Cu/Zn-superoxide dismutase and catalase) antioxidants in liver tissues compared with the control group. These results suggest that drinking ERW has an effect of alcohol detoxification by antioxidant mechanism and has potentiality for relief of ethanol-induced hangover symptoms.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-292264.html>

25-9 氫水浴或將成為時尚養生手段

已有 1256 次閱讀 2011-10-9 12:08 |個人分類:氫氣效應基礎|系統分類:科研筆記|關鍵字:時尚 養生 office style class

去年底今年初，就曾經與幾個搞溫泉生意朋友談過將氫氣溶解到水中沐浴這個想法，今天借介紹文獻進展談談這個話題。

人和生物總是要逐漸衰老，其中人皮膚變老的一個特別重要的原因是紫外線對皮膚的損傷。我們知道，那些長期在室外工作的農民、工人顯得比正常年齡老

一些，主要原因就是皮膚長期在紫外線下暴露，許多愛美的人士一到夏天就使用陽散也是儘量避免紫外線損傷。

當然，紫外線也不是一點好處沒有，適當的紫外線可以讓我們的皮膚合成一定量的維生素D，因為維生素D是調節鈣平衡的重要物質，是骨骼生長發育和維持健康的重要物質基礎，也許長期暴露室外的人骨骼要強壯一些也有這個原因。

無論怎麼樣，減少紫外線對皮膚的損傷是人們十分關注的問題，已經是許多百姓所注意防護的日常知識。那麼，有沒有什麼辦法可以減少紫外線引起的皮膚損傷。

氫氣抗氧化是最近的研究熱點，關鍵並不是抗氧化本身，能抗氧化的手段和物質太多了，許多維生素都具備這樣的作用，氧化還原反應是基本的生物化學過程，具有還原作用的物質幾乎都具有抗氧化的作用。

但抗氧化絕對不是越厲害越好，今天用這樣一個這樣的例子來說明這個問題。熟悉 western Blot 試驗的人都知道，許多情況下我們的蛋白需要進行變性在進行電泳，而變性的手段可以採用水煮，也經常採用還原劑的方法，還原的結果是可以把結合的二硫鍵打開，把許多結合在一起的蛋白斷開，把許多折疊的蛋白變成線性，這對許多蛋白的功能來說是致命的，因此說還原或者抗氧化並不是越強越好。

總之，抗氧化的手段和強度都必須要適當，適當到什麼程度目前應該是比較難以說清楚的。不過我們可以先不管這個問題，我們只需要用那些還原溫和的物質，驗證這些物質是否具備抗氧化損傷的作用。目前的證據表明，氫氣可能就是符合這種要求的、非常溫和的還原物質。

氫氣如何進入人體？或者說如何使用氫氣治療疾病？我們可以採用直接呼吸氫氣（絕對不可以呼吸純氫氣，那樣可以馬上窒息），可以注射或者飲用飽和氫氣的液體或者水，可以把氫氣直接注射到人體內（肌肉、皮下、或腹腔等位置，注意絕對不可大量注射到血管內）。另外一種辦法就是可以用皮膚呼吸氫氣，因為氫氣分子非常小，非常容易擴散，皮膚可以非常容易吸收，證據是皮膚可以不停釋放氫氣，可以釋放就是可以擴散，而擴散是雙向的，只要濃度提高，氫氣就會按照濃度梯度進行定向擴散。

皮膚吸收氫氣的方法可以是氣體狀態，也可以是液體內溶解的方法。兩種方法那個更好仍需要進行研究，我個人覺得氣體更容易吸收，但液體更容易使用。最近，來自韓國的研究率先證明這種方法確實具有治療疾病的作用，本研究是針對皮膚疾病，可能是考慮到皮膚吸收治療皮膚損傷更容易接受。實際這種方法可以作為氫氣對其他系統疾病治療的常規手段，例如心臟、大腦、肝臟和腎臟。效果肯定會同樣好，因為皮膚是人體最大器官，吸收氫氣的能力是非常大的，吸收後的氫氣可以通過皮膚的血液運輸到全身發揮治療疾病的作用。因此，用氫氣水

沐浴將是一種治療許多疾病的手段。將來可能會出現專門的氫氣沐浴房。根據情況，可以是水浴室，也可以是氣艙的形式，不過後者有爆炸危險技術上需要很強的支援才可以。將來可能是，病了，洗個氫氣澡治病，沒有病，洗個氫氣澡抗衰老，你認為這樣一天會來嗎？

研究介紹：

全文地址：<http://denshi.pharm.or.jp/home/pubpharm/pubview.asp?p=b110256>

最近來自韓國的一項研究表明，用電解水進行沐浴可以治療紫外線引起的皮膚損傷。研究採用無毛小鼠，動物用紫外線處理造成皮膚損傷，然後隨機進行電解氫氣水洗澡，連續 21 天。然後檢查急性期皮膚炎症因數的表達，慢性期進行組織學和超微結構觀察。研究結果發現紫外線誘導的皮膚損傷可以被氫氣電解水沐浴顯著減輕。同時皮膚的厚度和皮膚內的肥大細胞數量明顯減小；掃描電鏡結果表明，角質細胞的數量也顯著減少，IL-1 β , TNF- α 和 IL-12p70 明顯降低，而 IL-10（抗炎症因數）則顯著升高。研究提示，用電解水沐浴可能通過抗炎症作用治療紫外線引起的皮膚損傷。

Electrolyzed reduced water (ERW), functional water, has various beneficial effects via antioxidant mechanism *in vivo* and *in vitro*. However there is no study about beneficial effects of ERW bathing. This study aimed to determine the effect of ERW bathing on the UVB-induced skin injury in hairless mice. For this purpose, mice were irradiated with UVB to cause skin injury, followed by individually taken a bath in ERW (ERW-bathing) and tap water (TW-bathing) for 21 days. We examined cytokines profile in acute period, and histological and ultrastructural observation of skin in chronic period. We found that UVB-mediated skin injury of ERW-bathing group was significantly low compared to TW control group in the early stage of experiment. Consistently, epidermal thickening as well as the number of dermal mast cell was significantly lowered in ERW-bathing group. Defection of corneocytes under the scanning electron microscope was less observed in ERW-bathing group than in TW-bathing group. Further, the level of IL-1 β , TNF- α and IL-12p70 in ERW group decreased whereas those of IL-10 increased.

Collectively, our data indicate that ERW-bathing significantly reduces UVB-induced skin damage through influencing pro-/anti-inflammatory cytokine balance in hairless mice. This suggests that ERW-bathing has a positive effect on acute UVB-mediated skin disorders. This is the first report on bathing effects of ERW in UVB-induced skin injury.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-494811.html>

25-10 氫氣可誘導胃饑餓素

已有 889 次閱讀 2013-11-21 21:00 | 個人分類: [氫氣效應基礎](#) | 系統分類: [論文交流](#)

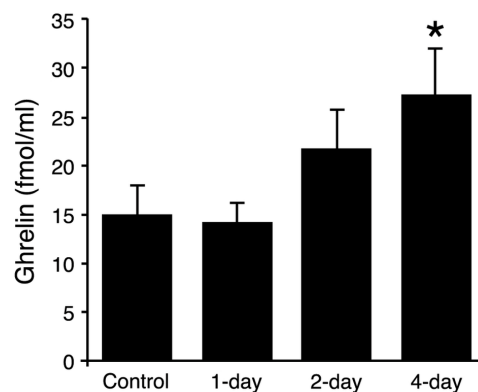
[Oral 'hydrogen water' induces neuroprotective ghrelin secretion in mice..pdf](#)

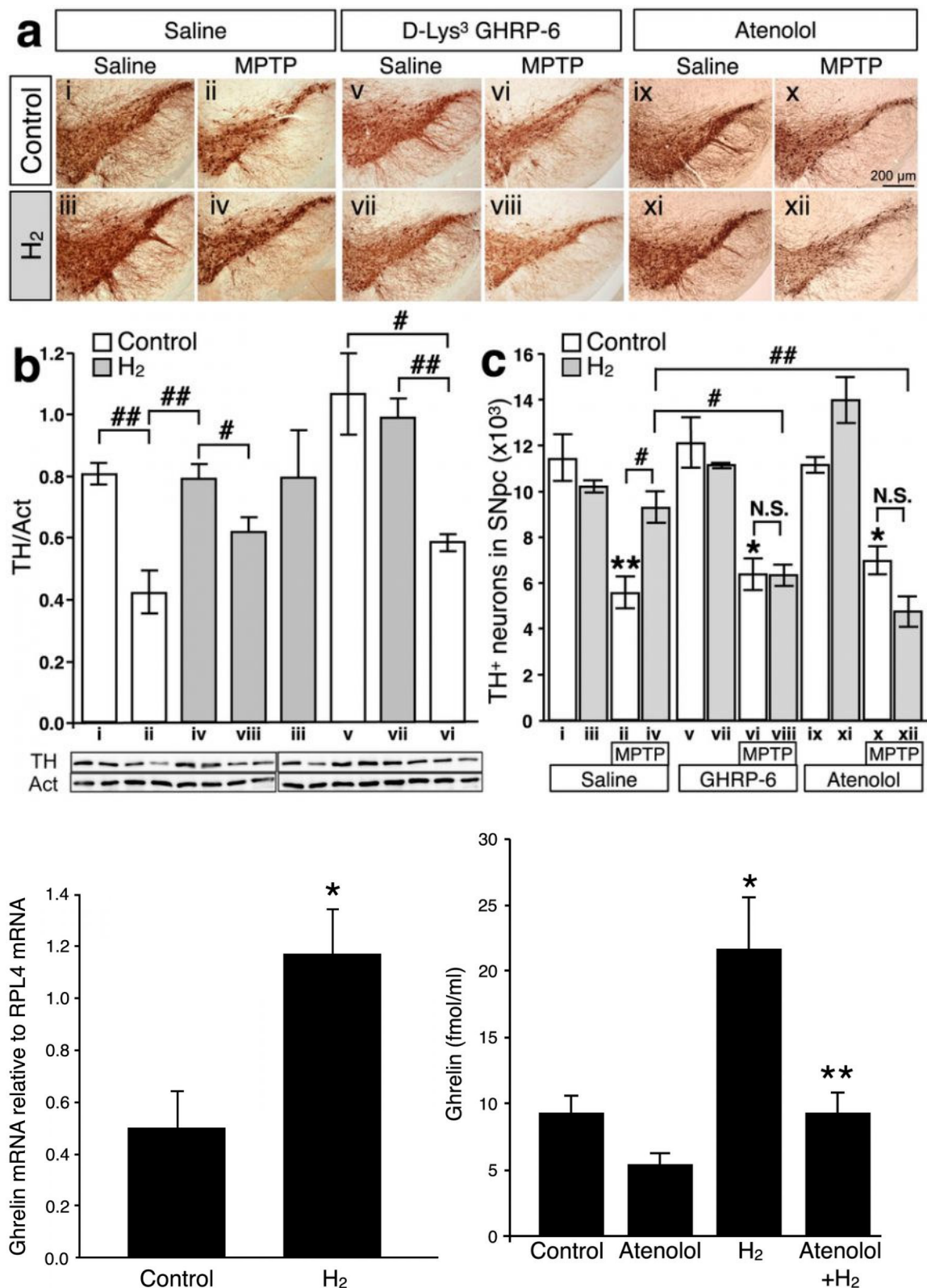
氫氣的生物學效應發現以來，國際上眾多研究發現氫氣具有神經保護作用，雖然從抗氧化、抗炎症等角度對神經保護作用進行解釋，但對這種神經保護作用的本質仍存在爭議。也有許多發現氫氣對糖尿病、肥胖和代謝綜合征具有理想效果，可以對抗動脈硬化，抑制低密度脂蛋白氧化，提高高密度脂蛋白水準和功能，但對氫氣的這些效應從分子細節上也有許多無法解釋的現象。特別是氫氣自身的一過性改變和長期持續效應之間的關係存在悖論，強烈提示氫氣可能是通過調節其他體內物質發揮間接作用。最近來自日本的一項新的研究給氫氣生物學效應的研究提供了一種新的解釋，將會有力推動氫氣生物學效應機制的深入研究。

胃饑餓素是胃內產生的一種肽，它能夠調節食欲、進食和身體構成。這種激素是胃粘膜細胞分泌的激素，由於該激素會在饑餓狀態時大量分泌，飲食後迅速下降，因此被稱為胃饑餓素。胃饑餓素是一種生長激素促分泌素，在生理功能上和脂肪細胞分泌的瘦素有一定拮抗作用（胖素？），這種肽在下丘腦也有細胞可以分泌，對飲食中樞的功能具有調節作用，也可以保護海馬內神經細胞免受傷害。

這一新的研究發現，口服氫水可以顯著促進胃黏膜細胞胃饑餓素 mRNA 的表達，增加胃饑餓素分泌。氫氣的上述效應可以被 $\beta 1$ 腎上腺素受體選擇性阻滯劑阿替洛爾（終於找到一種可以被特異性阻斷的氫氣生物學效應表型，這個是非常關鍵的重要發現）。

更重要的是，使用胃饑餓素受體阻斷劑 D-Lys3 GHRP-6 或者 $\beta 1$ 腎上腺素受體選擇性阻滯劑阿替洛爾都可以完全消除氫氣的神經保護效應。這個研究說明，氫氣對帕金森病的神經保護效應是由增強胃饑餓素的生產（這說明過去所發現的各類神經保護效應的本質很可能是通過胃饑餓素通路實現，這可是要命的問題）。這一研究對解釋微小劑量氫氣的效應十分關鍵。根據這一研究，我們可以產生許多聯想。。。。。





這一重要研究昨天線上發表在 [Sci Rep](https://doi.org/10.1038/srep03273). 2013 Nov 20;3:3273. doi: 10.1038/srep03273. 文章的作者真是率先報導氫氣，特別微小劑量氫氣可以對抗帕金森病（該文章發表在 Plos One）的課題組。

Oral 'hydrogen water' induces neuroprotective ghrelin secretion in mice.

Matsumoto A, Yamafuji M, Tachibana T, Nakabeppu Y, Noda M, Nakaya H.

1] Department of Pharmacology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba
[2] Division of Molecular Design, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Fukuoka
[3] Research Center for Nucleotide Pool, Kyushu University, Fukuoka, Japan
[4].

The therapeutic potential of molecular hydrogen (H₂) is emerging in a number of human diseases and in their animal models, including in particular Parkinson's disease (PD). H₂ supplementation of drinking water has been shown to exert disease-modifying effects in PD patients and neuroprotective effects in experimental PD model mice. However, H₂ supplementation does not result in detectable changes in striatal H₂ levels, indicating an indirect effect. Here we show that H₂ supplementation increases gastric expression of mRNA encoding ghrelin, a growth hormone secretagogue, and ghrelin secretion, which are antagonized by the β 1-adrenoceptor blocker, atenolol. Strikingly, the neuroprotective effect of H₂ water was abolished by either administration of the ghrelin receptor-antagonist, D-Lys3 GHRP-6, or atenolol. Thus, the neuroprotective effect of H₂ in PD is mediated by enhanced production of ghrelin. Our findings point to potential, novel strategies for ameliorating pathophysiology in which a protective effect of H₂ supplementation has been demonstrated.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-743621.html>

25-11 氫氣幫你抗衰老

已有 1150 次閱讀 2012-3-12 01:06 | 個人分類: 氫氣生物學 | 系統分類: 科研筆記 | 關鍵字: face class default center normal

人和生物總是要逐漸衰老，其中人皮膚變老的一個特別重要的原因是紫外線對皮膚的損傷。我們知道，那些長期在室外工作的農民、工人顯得比正常年齡老一些，主要原因就是皮膚長期在紫外線下暴露，許多愛美的人士一到夏天就使用陽傘，也是儘量避免紫外線損傷。

當然，紫外線也不是一點好處沒有，適當水準的紫外線照射可以讓我們的皮膚合成一定量的維生素 D，因為維生素 D 是調節鈣平衡的重要物質，是骨骼生長發育和維持健康的重要物質基礎。但減少紫外線對皮膚的損傷仍是人們十分關注的問題，那麼，有什麼辦法可以減少紫外線引起的皮膚損傷呢？

氫氣抗氧化是近年來研究的熱點，已經發現氫氣對人類許多常見疾病具有潛在治療價值，但研究氫氣氧化的關鍵點並不是抗氧化本身。因為能抗氧化的手

段和物質太多了，許多維生素都具備這樣的作用，氧化還原反應是基本的生物化學過程，具有還原作用的物質幾乎都具有抗氧化的作用。

但抗氧化絕對不是越“厲害”越好，蛋白質是生物細胞內具有重要生物功能的物質，是維持和發揮細胞功能的分子。當細胞發生過分氧化的時候，可以發生蛋白質功能的損害，例如紫外線就可以把蛋白質變性，這是紫外線對皮膚造成損傷的機理之一。相反，強烈的還原物質，就是我們經常所講的抗氧化物質，也可以造成蛋白質變性。蛋白質的聚丙烯醯胺凝膠電泳是一種最常使用的分析蛋白質濃度的生物化學手段，由於許多蛋白質是由幾個小分子組織經過一定組合形成的大分子集團，這個方法的基本原理是首先把組織細胞的所有蛋白質進行變性，變性的化學手段就是使用強還原劑，這樣可以把小分子之間的化學鍵短開，形成獨立的小分子，然後進行分離和定量分析。蛋白質變性雖然可以方便分析，但變性後許多蛋白質將失去生物學功能，因為蛋白質維持正常功能的前提是形成分子集團。所以，還原也並非越強越好。

[zxml]總之，抗氧化的手段和強度都必須要“適當”，“適當”到什麼程度目前還未有定論。不過可以先忽略這個問題，我們只需要選擇用那些還原溫和的物質，這些物質肯定不會導致還原性傷害，然後驗證這些物質是否具備抗氧化損傷的作用。目前的證據表明，氫氣可能就是符合這種要求的、非常溫和的還原物質，即使大量使用也不會有any傷害性作用。

氫氣如何才能進入人體？或者說如何使用氫氣治療疾病？我們可以採用直接呼吸氫氣（絕對不可以呼吸純氫氣，那樣會因為缺氧而馬上窒息），可以注射或者飲用飽和氫氣的液體或者水，另外一種辦法就是用皮膚呼吸氫氣，因為氫氣分子很小，容易擴散，皮膚非常容易吸收。日常情況下，皮膚就不停地釋放氫氣，可以釋放就可以擴散，而擴散是雙向的，只要濃度提高，氫氣就會按照濃度梯度進行定向擴散。

皮膚吸收氫氣的方法可以是氣體狀態，也可以是溶解在液體內。兩種方法那個更好仍需要進行研究，氣體更容易吸收，但液體更容易使用。最近，來自韓國的研究率先證明這種方法確實具有治療疾病的作用，該研究是針對常見的紫外線對皮膚傷害，可能是考慮到局部使用在受損傷的皮膚更容易讓人接受。實際這種方法可以作為氫氣對其他系統疾病治療的常規手段，例如心臟、大腦、肝臟和腎臟。效果肯定會同樣好，因為皮膚是人體最大器官，吸收氫氣的能力是非常大的，吸收後的氫氣可以通過皮膚的血液運輸到全身發揮治療疾病的作用。因此，用氫氣水沐浴將是一種治療許多疾病的手段。將來可能會出現專門的氫氣沐浴房。根據情況，可以是水浴室，也可以是氫氣艙的形式，不過後者有爆炸危險，技術上需要很強的支援才可以。由於氫氣可以對糖尿病、動脈硬化、老年性癡呆、關節炎等人類常見疾病有潛在治療效果，具有十分廣泛的應用前景，也許氫氣浴真的會成為時尚：病了，洗個氫氣澡治病，沒有病，洗個氫氣澡抗衰老，你認為這樣一天會來嗎？

連結：

最近來自韓國的一項研究表明，用含氫氣電解水進行沐浴可以治療紫外線引起的皮膚損傷。研究採用無毛小鼠，首先用紫外線處理造成皮膚損傷，隨機分組進行電解氫氣水洗澡。連續 21 天后，急性期檢查皮膚炎症因數的表達，慢性期進行組織學和超微結構觀察。研究結果發現，紫外線誘導的皮膚損傷可以被氫氣電解水沐浴顯著抑制，皮膚的厚度和皮膚內的肥大細胞數量明顯減小；掃描電鏡結果表明，角質細胞的數量顯著減少。研究結果提示，用電解水沐浴可能通過抗炎作用治療紫外線引起的皮膚損傷。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-546725.html>

25-12 氫氣有助於緩解運動後疲勞

已有 1073 次閱讀 2012-4-24 09:31 | 個人分類:[飲用氫氣水](#) | 系統分類:[科研筆記](#) | 關鍵字:氫氣 運動 office

氧化應激和運動疲勞的關係密切。長跑、短跑、跳躍等劇烈運動可顯著增加能量需求和氧氣消耗，同時可以增加活性氧和活性氮的生成，這將會打破氧化還原平衡導致氧化應激損傷。正常情況下，活性氧和活性氮生成速度相對比較低，而且隨後被抗氧化系統清除（保持一定水準）。但是當劇烈運動過程中活性氧和活性氮生成速度太高時，超過體內抗氧化系統的清除能力，活性氧和活性氮的濃度就會增加，並導致細胞膜等細胞成分受到傷害，甚至導致細胞壞死，啟動肌肉損傷和炎症，這是運動疲勞的一種流行的解釋。儘管，系統訓練的運動員由於抗氧化系統因適應增強，比普通人更能耐受運動後疲勞和氧化損傷。但緩解劇烈運動後氧化損傷仍被運動員廣泛嘗試，並有許多文獻報導。不過，研究發現使用抗氧化物質的許多研究結果存在相互衝突的結果，有的報導效果良好，但有的報導效果不理想，甚至有害。

氫氣具有抗氧化作用。最近研究發現氫氣和氫氣水對許多實驗和臨床疾病中發揮良好的效果，雖然缺乏氫氣的人體長期效應資料，但初步的臨床研究發現，氫氣對人的代謝綜合征、糖尿病、腫瘤放射治療副作用等均有顯著效果。因為氫氣可中和毒性自由基，誘導許多抗氧化酶。該研究推測使用氫氣水對運動員氧化應激誘導的運動後疲勞有幫助。在這個研究中，作者觀察了健康人群運動後血液乳酸水準，儘管缺乏詳細的機制研究，但本研究提示，氫氣水適合作為運動後液體補充。

1、研究物件

10 個健康的足球運動員年齡 21 歲 (20.9 ± 1.3)，進行運動檢測後採集血液。受試者沒有吸煙者，也沒有吃任何藥物和營養補充品。每個人都填寫了 University of Tsukuba 的人體研究倫理委員會要求的知情同意書。每個人的體質情況進行記錄（年齡、身高、體重、體重指數和最大氧耗量）。（這個資料是如何選擇受試者）

2、氫氣水的製備和品質控制

3、飲水方式每天 1500 毫升，分別在檢測前和檢測後喝 500 毫升。

其他相關運動疲勞的指標。因為對運動相關的研究不太熟悉,這裡不詳細介紹，請參考原文。

研究結果發現，儘管氫氣水對運動員抗氧化能力和氧化損傷的指標沒有影響，但可以減少運動疲勞和運動後乳酸增加（圖上似乎反了，或我沒有看懂），作者解釋為什麼對氧化損傷的作用不顯著，是因為這些人都是運動員，本身抗運動應激能力太高。假如用普通人可能效果會更好。具體的研究內容，可以免費看全文。

<http://www.medicalgasresearch.com/content/pdf/2045-9912-2-12.pdf>

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-562934.html>

25-13 氫氣具有減肥作用 精選

已有 2264 次閱讀 2011-2-11 18:35 |個人分類:[飲用氫氣水](#)|系統分類:[論文交流](#)|關鍵字:氫氣

[Molecular Hydrogen Improves Obesity and Diabetes by Inducing Hepatic FGF21 and S.pdf](#)

<http://www.nature.com/oby/journal/vaop/ncurrent/full/oby20116a.html>

氫氣通過誘導肝臟 FGF21 促進能量代謝治療肥胖

日本醫科大學太田成男教授小組又發關於氫氣治療疾病的重要文章，2007 年他們是國際上首先證明氫氣通過選擇性抗氧化治療中風，該實驗室是日本醫科大學老年病研究所，過去主要從事線粒體與氧化損傷方面的研究，研究的疾病主要包括腦血管疾病、代謝性疾病、神經退行性疾病如老年性癡呆、巴金森病等。最近幾年他們圍繞氫氣對上述疾病的治療，開展了大量非常深入的系統研究。

本研究是發現氫氣具有減肥作用，也是非常吸引人的研究課題，2 年前他們發現這個效應後，就已經申請了氫氣具有減肥作用的國際專利。

本研究發表在國際著名雜誌 *Obesity*, (3 February 2011) | doi:10.1038/oby.2011.6，研究的內容非常豐富，首先他們研究發現氫氣水可以促進肝臟糖原的聚集（保肝藥物都這樣，將來研究肝臟保護方面童鞋的可以使用這個指標），採用糖原溶液能保持氫氣的實驗初步解釋為什麼短時間給氫氣對許多疾病具有很強的治療效果（這個是本研究唯一胡扯的，千萬別相信，分析見後）。然後他們用缺乏瘦素受體的 db/db 小鼠，證明氫氣可以治療二型糖尿病，對正常高脂飲食引起動物脂肪肝也具有顯著治療效果，長期飲用氫氣水可以在不減少飲食飲水量的條件下降低動物體重，減少體脂肪，也就是說具有減肥作用。同時動物的血糖、胰島素和甘油三脂都顯著下降，這些效果與限制飲食的效果類似。為了研究氫氣為什麼具有這些令人驚奇的減肥效果，他們採用 PCR 技術，發現氫氣能提高肝臟的一種重要激素成纖維細胞生長因數 21 (FGF21) 的表達水準，FGF21 的作用是促進脂肪酸和葡萄糖的利用，他們還採用氧消耗對氫氣促進代謝的效應進行了驗證。研究提示，氫氣可能是對治療糖尿病、代謝綜合征和肥胖具有潛在的價值。這個研究也再次深化了氫氣生物學效應的分子機制，對解釋為什麼氫氣能治療動脈硬化、中風和神經退行性疾病有重要參考價值。在氫氣生物學領域將是一篇具有重要影響的經典文獻。

關於 FGF21 的延伸閱讀：在動物實驗中，FGF21 已被證實能夠降低血糖、血脂，抑制胰高血糖素分泌，促進胰島素分泌，提高胰島素敏感性，改善胰腺 β 細胞功能及存活率，調節血液迴圈中脂肪細胞因數。還有研究表明，FGF21 能降低血漿白介素-8、C 反應蛋白、纖溶酶原啟動劑抑制因數-1 水準，升高脂聯素水準。此外，FGF21 還可通過血腦屏障。為此，有人認為 FGF21 在將來有望成為一種新型降糖藥。

不過遺憾的是，文章中有一個非常意外的 bug 結果，見全文的圖一結果。他們在體外用水、糖原和葡萄糖溶液分別製備含氫氣溶液，然後通過檢測三種溶液中氫氣濃度以分析氫氣在溶液中的維持時間。研究結果發現，氫氣在這三種溶液中的穩定性不一樣，釋放特別緩慢的是糖原溶液，他們竟然有這樣的結論是 Thus, it is concluded that H₂ can be accumulated and reserved in the liver with glycogen, suggesting that expenditure of glycogen should accompany the release of H₂. 這個推論近乎荒唐。實際上，氫氣在各類大分子溶液中的釋放速度都必然降低，而且任何氣體都符合這個規律，用這個非常明確的物理學規律去解釋病理生理學效應，我們在研究中早就使用了這個規律，不知道是如何被專家放行的。有興趣的可以寫個 letter 質疑一下太田教授。這個實驗項目沒有任何必要進行研究，看來牛人也有犯困的時候。

Molecular Hydrogen Improves Obesity and Diabetes by Inducing Hepatic FGF21 and Stimulating Energy Metabolism in db/db Mice

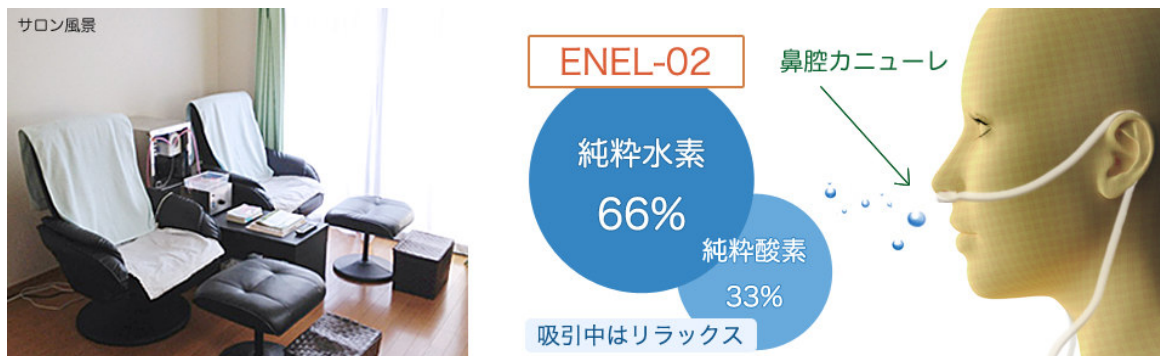
Recent extensive studies have revealed that molecular hydrogen (H₂) has great potential for improving oxidative stress-related diseases by inhaling H₂ gas, injecting saline with dissolved H₂, or drinking water with dissolved H₂ (H₂-water); however, little is known about the dynamic movement of H₂ in a body. First, we show that hepatic glycogen accumulates H₂ after oral administration of H₂-water, explaining why consumption of even a small amount of H₂ over a short span time efficiently improves various disease models. This finding was supported by an in vitro experiment in which glycogen solution maintained H₂. Next, we examined the benefit of ad libitum drinking H₂-water to type 2 diabetes using db/db obesity model mice lacking the functional leptin receptor. Drinking H₂-water reduced hepatic oxidative stress, and significantly alleviated fatty liver in db/db mice as well as high fat-diet-induced fatty liver in wild-type mice. Long-term drinking H₂-water significantly controlled fat and body weights, despite no increase in consumption of diet and water. Moreover, drinking H₂-water decreased levels of plasma glucose, insulin, and triglyceride, the effect of which on hyperglycemia was similar to diet restriction. To examine how drinking H₂-water improves obesity and metabolic parameters at the molecular level, we examined gene-expression profiles, and found enhanced expression of a hepatic hormone, fibroblast growth factor 21 (FGF21), which functions to enhance fatty acid and glucose expenditure. Indeed, H₂ stimulated energy metabolism as measured by oxygen consumption. The present results suggest the potential benefit of H₂ in improving obesity, diabetes, and metabolic syndrome.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-412020.html>

25-14 什麼是吸取氫氣治療法？

<http://suisosalon.com/hydrogen.html>

躺在椅子上、透過吸取氫氣裝置 ENEL-02 的使用、來去除體內的活性氧(自由基)、讓心身健康的治療法。將純氫：純氧=66%：33%的混合氣體、由鼻腔、鼻腔套管吸入體內、吸取時間約 1 小時至 2 小時。剛開始吸的時候、先深呼吸 10 次左右、接著回復自然呼吸方式即可。在吸取氫氣的過程中、可放鬆地邊閱讀書籍、邊看電視、邊欣賞音樂。



25-15 氫去除活性氧臨床實驗

醫療法人社団 博心厚生會 九段クリニック理事長

阿部博幸的臨床結果

「研究有關使用負氫離子後、去除活性氧之效果」

【方法】以健康的 5 位女性做測試、年齡為 45 歲至 58 歲（平均 50.2 歲）、將 1 粒負氫離子膠囊裏的粉末取出、混合水服用、以 30 分鐘後、1 小時後、2 小時後做基準、各別測試一次。

【結果及考察】5 位健康的女性、明顯地有效地去除了活性氧。

服用後 30 分鐘、很快地就呈現出效果、在凝固血液標本上顯示的最清楚、可持續 1 小時。2 小時後也被認證為有效果。尚且比 1 小時前有效速度來得更快。

【個人活性氧的反應數值】

5 點：前面的部分呈現有白色斑點在擴張

4 點：除了中心的部分外、其他地方都呈現白色斑點

3 點：外側佔有 2/3 的白色斑點

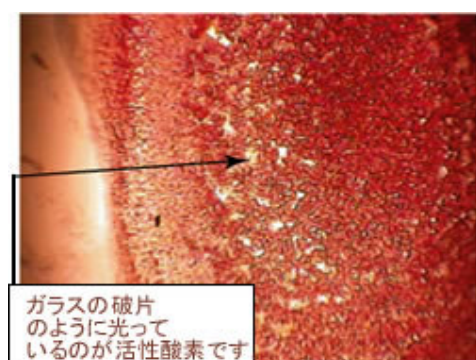
2 點：外側佔有 1/3 的白色斑點

1 點：呈現細小的白色斑點

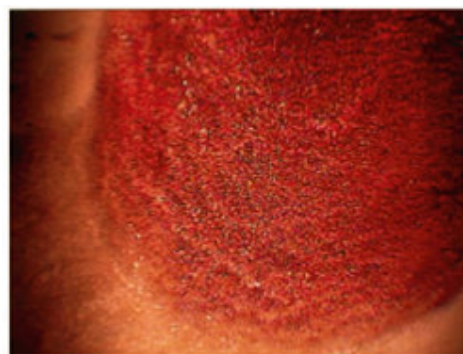
0 點：無白色斑點

氏 名	服用前	服用後30分	服用後 1 時間	服用後 2 時間
Aさん	3	0	1	0
Bさん	4	1	1	1
Cさん	3	0	0	1
Dさん	3	0	1	2
Eさん	2	1	2	2
平均点	3	0.6	1	1.2

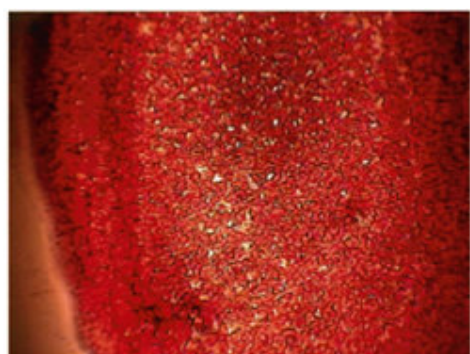
【A 女性摂取負氫離子後 30 分、1 小時、2 小時、活性氧的消失過程】



摂取前（像小碎片會發光的部分為活性氧）



摂取後（經過 30 分）



摂取後（經過 1 小時）



摂取後（經過 2 小時）

25-16 東京女性使用氫食品減肥及排毒體驗

http://suisofan.com/detox/detox_0001.html

體驗談

利用氫的健康食品排毒，將殘留在體內的毒素排出。

因為我知道利用氫的健康食品來排毒、所以我已飲用了 3 年。最近、說是可將被吸入體內的放射性物質排出的健康食品的種類愈來愈多。也愈來愈多人知道有關排毒的知識。

我深感非常地不好意思、怎麼說我也嘗試減肥已 10 年多。一次一次的受到挫折、又一直不斷地再嘗試、總是這樣反反覆覆。我想應該有很多人都有經驗、肚子、大腿、手臂上出現凸凹不平的脂肪才是最難解決的。去健身房、飲用多種的健康食品、流行的減肥法之類的、我全挑戰過了、可是全都失敗。當我決定開始放棄的時候、我減肥的朋友把可排毒的氫的健康食品介紹給我。

重點是要製造讓自己的身體不容易胖

針對減肥也消不了、凸凹不平的脂肪要做處理、預防。我以前聽說為了預防凸凹不平的脂肪、需要花許多的時間來按摩、運動來讓它消失。為了不讓凸凹不平的脂肪附著在身上、也將生活習慣改善了、號稱可排毒的健康食品也飲用了、但大失敗。對於、氫的健康食品、老实說也沒抱太大的期待開始飲用的。

我所服用的氫的健康食品是注重排毒效果而被受注目的。

說是沸石、最近的放射能的問題終於在日本國內被受注目。我是在那之前就開始服用。對於連聽都沒聽過的沸石、剛接觸時、還真不能接受。在美國早就有維持健康、受歡迎的健康食品。

沸石將體內的重金屬、有害化學物質之類的東西吸著、再由尿排出。

膠囊裏的成分是氫和沸石的顆粒、所配合成的健康食品。對身體好像很好、服用時也不需太多的水、很好吞。我服用後感覺比之前好很多。我持續喝了半年、一直在努力將凸凹不平的脂肪消除。泡澡時、故意讓自己流汗後、再按摩... (笑)。

目前為止、再怎麼努力都沒用、可是服用可排毒的氫的健康食品後、半年後脂肪居然不見了。手臂、肚子、大腿都變得很舒暢、也沒有再復發。果真、想要減肥的話、需要讓體內不好的東西排出來、製造讓自己的身體不容易胖是很重要的。之後、我還是持續服用可排毒的氫的健康食品、變得比較不會生病、也不會手腳冰冷了。今後的生活、氫和排毒對我而言是不可缺的。

25-17 含氫的美容液（油）

http://www.cosme.com/product/pdt_dtl/item_id/1000017398



水素×天然オイルの不思議な使い心地

黄金色に輝くオイルと、その中で白くチラチラと漂う水素原料。

この水素原料が、水分に触れることで「水素」が発生して肌の上で力を発揮します。

使い続けることで、肌が朝から晩まで「乾燥」と「たるみ毛穴」知らずの柔らかい肌へ。

シーバリーオイルとコメヌカ油をベストのバランスで配合し、なめらかでベタつくことなく肌に浸透するオイルは、一年を通して使うことができます。

水素発生成分「マイクロクラスター」は、このオイルの中で安定化しており、水分に触れることで、水素が発生します。オイルは何でも良いのではなく、例えば水分を含むオリーブオイルなどでは安定しません。

氫×天然油＝不可思議的感覚

有光澤呈金黃色的美容油內含有氫的原料

這含有氫的原料、只要觸碰到水自然會產生氫、在人們的皮膚上產生極大的效果持續的使用中、皮膚會漸漸地軟化、針對皮膚的乾燥、粗大的毛細孔粗大有效果實油（シーベリーオイル）＋米糠油（こめぬかオイル）是最好的結合。滑順又不油膩容易於浸透肌膚、不分季節、都可使用。

氫的成分含 micro cluster（弗拉納根氫）、這個美容液（油）具安定性、一碰到水會就馬上產生氫。不是任何的美容液（油）都好的、像含有橄欖油成分的美容液（油）安定性就不是很好。

多數含氫的原料中、micro cluster（弗拉納根氫）是具有豐富的美容效果：
增加皮膚光澤、防止暗沈、改善乾燥引起的小皺紋、防止老化。

水素原料「マイクロクラスター」とは

マイクロクラスターとは、アメリカのパトリック・フラナガン博士が開発した、ナノレベルのシリカと微量ミネラルを配合したパウダーです。

マイクロクラスターの原料は、
クエン酸カリウム・炭酸カリウム・二酸化ケイ素（シリカ）・硫酸マグネシウム
の4つから構成されており、水分と反応すると、膨大な量の水素を発生させます。

水素は、エイジングケア、ブライティングケアに良いとされている、今科学界で注目されている成分です。
肌がくすみ、キメが乱れがちな30代以上の方の肌におすすめです。

氫の原料－什麼是 { micro cluster（弗拉納根氫）}

micro cluster（弗拉納根氫）是美國派翠克・弗拉納根博士開發的奈米級的矽膠和微量的礦物質所組合成的粉末。

micro cluster（弗拉納根氫）的原料含檸檬酸鉀、炭酸鉀、二氧化矽（矽膠）、硫酸鎂 4 種成分和水接觸後、會大量的產生氫。

氫是對抗老化、讓肌膚有光澤、現今科學界最受注目的成分，推薦給皮膚容易暗沈、粗糙的 30 歲女性。

25-18 氫氣對幹細胞的保護作用（美國 Ohio 洲立大學）

已有 2720 次閱讀 2010-6-5 11:42 |個人分類:氫氣細胞學研究|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣

延長體外複製壽命並保護分化和分泌能力，這是來自美國 Department of Pathology, The Ohio State University, Columbus, Ohio 43210。這樣美國就已經有四個大學開展氫氣效應的研究。

哈佛大學（2）、匹茲堡大學（5）、羅馬林達大學（2）和俄亥俄州立大學（1）。現在已經有 10 篇論文，不過美國在論文數量上潛力非常大，因為是多個比較厲害的學校先後開展這個工作。他們一般都習慣延續性工作。

從研究特點上看，美國學者研究的比較細緻，推理比較嚴謹。值得學習

使用骨髓間充質幹細胞進行細胞治療是再生醫學的重要手段。骨髓間充質幹細胞數量有限，需要體外增殖才能使用，但是這種操作可導致細胞老化，造成分化、增殖和治療作用的丟失。氫氣分子具有器官保護作用，該作用與氫氣可選擇性清除羥基自由基有關。氧化應激是導致細胞在體和離體老化的關鍵因素。本研究假定氫氣能保護細胞體外增殖過程的老化。通過在培養系統中（氣體介質）增加 3% 氫氣的辦法，發現可在對細胞培養早期克隆形成和複製壽命均有改善作用，同時能保護細胞分化和旁分泌能力。不過有意思的是，研究發現氫氣並沒有減低羥基自由基，對蛋白和核酸氧化損傷指標也沒有影響，提示氫氣對骨髓間充質幹細胞的上述作用與其抗氧化作用無關。（對幹細胞的有關翻譯不一定準確，歡迎拍）

這個文章提供了一種氫氣效應細胞學研究手段，含 3% 氫氣的混合氣持續培養的方法，這與日本學者最早研究的細胞學方法明顯不同，也更人性化，比較容易實現，但要注意的是兩者的氫氣濃度相差十分大，這個 3% 在日本學者的研究中應該屬於沒有效果的濃度，但這個研究是長時間培養的。

因此，從這個角度考慮，氫氣的作用與濃度、作用時間有非常大的關聯性，這就更說明氫氣是一種十分強大的生物活性分子。更值得稱道的是，這個研究沒有看到氫氣的抗氧化作用，這又給我們的研究帶來了更多遐想的空間。不是抗氧化，又是什麼機制？

2.2. Hydrogen gas treatment

Hydrogen gas treatment was made by culturing cells in premixed gas (3% H₂, 21% O₂, 5% CO₂, balance N₂) (Praxair, Danbury, CT) in a hypoxia chamber (Stemcell Technologies, Vancouver, Canada). In brief, cell culture dishes or multiwell plates were placed in the chamber equipped with airtight seal. Then, the chamber was flushed for 5 min or more with premixed gas (20 L/min) according to the manufacture's instruction.

The chamber was flushed with premixed gas every 3 days or less to ensure the composition of mixed gas.

Hydrogen gas treatment prolongs replicative lifespan of bone marrow multipotential stromal cells in vitro while preserving differentiation and paracrine potentials

Biochemical and Biophysical Research Communications, In Press, Accepted

Manuscript, Available online 4 June 2010

Haruhisa Kawasaki, Jianjun Guan, Kenichi Tamama

Department of Pathology, The Ohio State University, Columbus, Ohio 43210

Cell therapy with bone marrow multipotential stromal cells / mesenchymal stem cells (MSCs) represents a promising approach in the field of regenerative medicine. Low frequency of MSCs in adult bone marrow necessitates ex vivo expansion of MSCs after harvest; however, such a manipulation causes cellular senescence with loss of differentiation, proliferative, and therapeutic potentials of MSCs. Hydrogen molecules have been shown to exert organ protective effects through selective reduction of hydroxyl radicals. As oxidative stress is one of the key insults promoting cell senescence in vivo as well as in vitro, we hypothesized that hydrogen molecules prevent senescent process during MSC expansion. Addition of 3%hydrogen gas enhanced preservation of colony forming early progenitor cells within MSC preparation and prolonged the in vitro replicative lifespan of MSCs without losing differentiation potentials and paracrine capabilities. Interestingly, 3%hydrogen gas treatment did not decrease hydroxyl radical, protein carbonyl, and 8-hydroxydeoxyguanosine, suggesting that scavenging hydroxyl radical might not be responsible for these effects of hydrogen gas in this study.

全文

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-332329.html>

第 26 章 能產生氫氣的食物

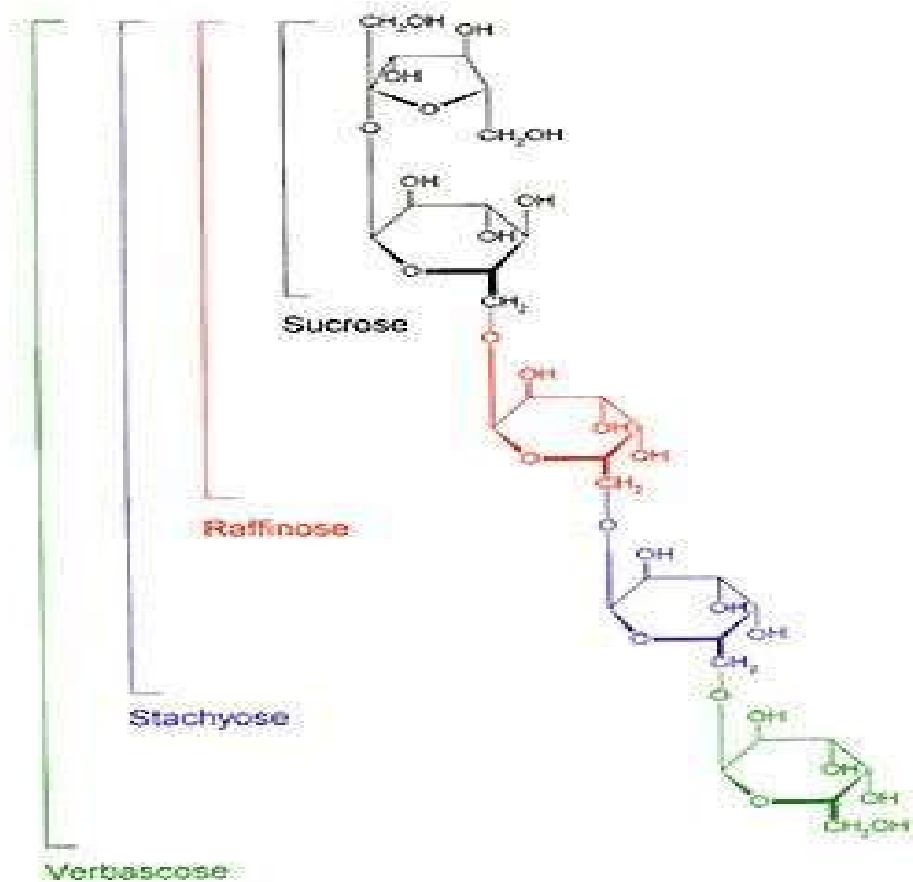
26-1 促進氫產生的食物成分

已有 2847 次閱讀 2009-7-7 12:48 |個人分類:誘導氫氣|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣, 氫分子醫學, 論文

能促進氫氣產生的食品很多，其中最重要的包括以下這些成分：棉籽糖、乳糖、山梨糖醇、澱粉和纖維素。

這些成分大部分都具有保護作用，他們的特點是在小腸不容易被消化，進入大腸後，被細菌消化，細菌消化他們的同時產生氫氣，氫氣才是這些成分為什麼對機體有好處的根本原因。這才是為什麼這些事物都是保健食品的重要原因。

過去一般是考慮這些產氣食品可能容易導致消化不良，但如果產生的氣體對機體是寶貝的話，只能說過去的觀點是不正確的，或者不完全正確的。



Foods that commonly cause gas: According to the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), most foods that contain carbohydrates can cause gas, and fats and proteins cause little gas. Foods that cause gas include the following:

raffinose 棉子糖- a complex sugar found in beans, cabbage, Brussels sprouts, broccoli, asparagus, other vegetables, and whole grains.

lactose 乳糖 - a natural sugar found in milk and milk products, such as cheese and ice cream, and in processed foods, such as bread, cereal, and salad dressing. 奶類製品有好處。ice cream 也可以吃的。

fructose 果糖- a sugar found in onions, artichokes, pears, and wheat, and is also used as a sweetener in some soft drinks and fruit drinks. 洋蔥是好東西。

sorbitol 山梨糖醇- a sugar found naturally in fruits, including apples, pears, peaches, and prunes, and is also used as an artificial sweetener in many dietetic foods and sugar-free candies and gums. 多吃水果可以。

starches 澱粉- most starches, including potatoes, corn, noodles, and wheat produce gas as they are broken down in the large intestine. (Rice is the only starch that does not cause gas.) 大米的澱粉不能產氣。因此效果不好，應該少吃大米多吃薯類澱粉。

soluble fiber 纖維素 - fiber that dissolves easily in water and takes on a soft, gel-like texture in the intestines; is found in oat bran, beans, peas, and most fruits.

insoluble fiber 纖維素 - fiber, such as that found in wheat bran and some vegetables, which passes essentially unchanged through the intestines and produces little gas.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-242295.html>

26-2 直鏈玉米澱粉促進腸道產氫保護肝功能

已有 550 次閱讀 2013-9-23 15:12 |個人分類:誘導氫氣|系統分類:論文交流|關鍵字: 肝功能 玉米

來自日本學者的研究發現，喂 20% 的直鏈玉米澱粉可以促進腸道氫的產生，預防肝臟缺血引起的轉氨酶增加。該論文最近發表在 Bioscience of Microbiota, Food and Health。

全文：

本研究目的是觀察喂高氫抗性澱粉對亞急性肝缺血再灌注損傷的保護作用。大鼠飼喂 20% 的高直鏈玉米澱粉 (HAS) 或普通飲食對照 14 天。於第 12 天，製備肝臟 30 分鐘缺血 45 分鐘再灌注模型（這個研究顯然有預防的目的和成分）。和對照組相比，喂高直鏈玉米澱粉的動物門靜脈氫器濃度顯著增加。缺血引起的血漿中丙氨酸轉移酶和天門冬氨酸氨基轉移酶增加受到明顯抑制。結果表明，促進腸道細菌氫氣產生的抗性澱粉對肝臟缺血有顯著的預防效果。這一研究提示，高直鏈玉米澱粉可以作為一種誘導氫產生的健康食品成分。對各種氫氣有效的疾病具有潛在的預防價值。

評價：該研究中和氧化應激相關的指標沒有發現明顯改變，特別是沒有針對肝臟組織進行形態學觀察是非常不夠的。作為氫效應研究的模式，連續餵食對肝臟缺血的預防，從道理上並不是非常合理的設計。

採用靈敏的氫檢測儀器，對各類可能影響氫產生的食品進行篩選，或許可以尋找到一類可以促進健康的保健食品。例如含甘露醇很高的冬蟲夏草和海帶，經過變性處理的澱粉，大豆中的寡聚糖等等。

We examined whether feeding high hydrogen generating resistant starch could suppress subacute hepatic ischemiareperfusion injury. Rats were fed a control diet with or without 20% high amylose cornstarch (HAS) supplementation for 14 days. On day 12, rats were subject to ischemia-reperfusion treatment. Portal hydrogen concentration was higher in the HAS group compared with the control group. Increased plasma alanine and aspartate aminotransferase activities due to ischemiareperfusion treatment tended to decrease, and a significant reduction was observed by HAS feeding when compared with the control group. In conclusion, HAS, which enhances hydrogen generation in the hindgut, alleviated subacute hepatic ischemia-reperfusion injury.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-727192.html>

26-3 氫氣（來自腸道細菌）可保護肝炎

已有 4075 次閱讀 2009-6-27 17:38 | 個人分類:誘導氫氣 | 系統分類:科研筆記 | 關鍵字:氫氣，氫分子醫學，論文

這個研究給我們一個非常重要的提示，內源性氫也是非常重要的，那麼在進行研究過程中，應該設法排除這個幹擾，作者在實驗設計中提供了一種方法，希望能引起我們的重視。

我們在研究中也發現，有時候實驗結果不穩定，可能的原因之一是，內源性氫氣的幹擾，特別是肝臟和心臟，內源性氫氣的幹擾會更大，這需要引起我們重視，如何來解決這個問題，根本的手段是測定組織內氫氣的含量，如果部分動物組織內氫氣的含量比較高，那麼幹擾就可以預先排除，另外一種手段就是借鑒美國的研究該一定的抗生素預先處理，以降低內源性氫氣的幹擾。美國學者的處理方法是：(1) Animals were supplied with water containing an antibiotics cocktail (Sulfamethoxazole 磺胺甲基異噁唑, 4 mg/ml; Trimethoprim 甲氧苄氨嘧啶, 0.8 mg/ml; and Ampicillin 氨苄青黴素, 0.1 mg/ml) ad libitum for 3 days. (2) For three additional days, the animals were kept with drinking water containing Ampicillin 氨苄青黴素 (0.1 mg/ml) ad libitum. 實驗前 6 天通過在飲水開始給動物三種抗生素 3 天，實驗前 3 天開始給一種抗生素 3 天，這樣就可以排除內源性氫氣的幹擾。

我們在 07 年日本發表文章後，我們查找文獻後發現，由於人類等高等生物大腸記憶體在大量可產生氫氣的細菌，這些氫也可以被機體所吸收，從其含量水準來看，已經達到具有抗氧化作用的濃度。因此我們提出，氫是一種內源性抗氧化物質的概念。這個思路如果被實驗所證明，將也是一個重要的貢獻。現在已經有了真實的證據。

這個方面也將會是氫分子醫學的一個熱點。

Mikihito Kajiya^a, Kimihiro Sato^b, Marcelo J.B. Silva^a, Kazuhisa Ouhara^a, Phi M. Do^c, K.T. Shanmugam^c and Toshihisa Kawai^a, , 

^aDepartment of Immunology, The Forsyth Institute, Boston, MA, USA

^bSkyview Enterprises, New York, NY, USA

^cDepartment of Microbiology and Cell Science, University of Florida, Gainesville, FL, USA

Received 5 June 2009.

Available online 10 June 2009.

Abstract

It is well known that some intestinal bacteria, such as *Escherichia coli*, can produce a remarkable amount of molecular hydrogen (H₂). Although the antioxidant effects of H₂ are well documented, the present study examined whether H₂ released from intestinally colonized bacteria could affect Concanavalin A (ConA)-induced mouse hepatitis. Systemic antibiotics significantly decreased the level of H₂ in both liver and intestines along with suppression of intestinal bacteria. As determined by the levels of AST, ALT, TNF-α and IFN-γ in serum, suppression of intestinal bacterial flora by antibiotics

increased the severity of ConA-induced hepatitis, while reconstitution of intestinal flora with H₂-producing *E. coli*, but not H₂-deficient mutant *E. coli*, down-regulated the ConA-induced liver inflammation. Furthermore, in vitro production of both TNF- α and IFN- γ by ConA-stimulated spleen lymphocytes was significantly inhibited by the introduction of H₂. These results indicate that H₂ released from intestinal bacteria can suppress inflammation induced in liver by ConA.

Keywords: Hepatitis; Concanavalin A; Molecular hydrogen; Inflammation; Mouse model; Lymphocytes; Bacteria; Antibiotics; TNF- α ; IFN- γ

Article Outline

Introduction

Materials and methods

Animals

Establishment of GFP-expressing *E. coli*

Measurement of molecular hydrogen

Generation of H₂ dissolved water

Concanavalin A-induced acute hepatitis model

Measurement of liver inflammation biomarkers and proinflammatory cytokines

Analysis of liver histopathology

In vitro analyses of proliferation of spleen lymphocytes and their production of proinflammatory cytokines

Results

Discussion

Acknowledgements

Appendix A. Supplementary data

References

Introduction

The antioxidant effects of water dissolved with molecular hydrogen (H₂) was demonstrated in the mouse model of brain injury induced by ischemia reperfusion [1]. Following this study, several other reports also demonstrated that H₂ could suppress tissue injury in organs, such as liver, intestine and heart [2], [3] and [4], caused by oxidative stress following ischemia reperfusion. Since a close link between inflammation and oxidative stress is well recognized, as each one activates the other, an efficient antioxidant agent should also suppress the inflammation induced in

tissue-destructive diseases. However, few reports documenting the anti-inflammatory aspects of H₂ can be found.

Importantly, in past studies using animal models, H₂ has been exogenously applied in the form of gas or dissolved in water supplied to the animals [1], [2], [3] and [4]. However, it is also true that some intestinal bacteria, such as *Escherichia coli* (*E. coli*), can produce H₂ as a result of their possession of hydrogenases [5]. If, indeed, H₂ is released by intestinal bacteria [6], such internally produced H₂ should affect the host's resistance to oxidative as well as inflammatory stresses. Again, however, no studies have thus far addressed the effects of H₂, as produced by intestinal bacteria, on the host's resistance to inflammatory stimuli.

Concanavalin A (ConA) is a hemagglutinin that agglutinates blood erythrocytes and a mitogen which predominantly stimulates T cells. Therefore, it causes acute inflammation by the infiltration of activated lymphocytes, which results in massive necrotic tissue injury of hepatocytes accompanied by intrasinusoidal hemostasis [7] and [8]. Accordingly, ConA-induced hepatitis has been used as an experimental murine model that mirrors most of the pathogenic properties of human autoimmune hepatitis [9]. The resistance to ConA-induced hepatitis by athymic nude mice and SCID mice clearly demonstrates the permissive role T cells play in the induction of hepatic injury induced by ConA [10] and [11]. Although the tissue injury caused by ConA is limited to the liver [11], the underlying mechanism that explains such organ specificity is still unclear. Nevertheless, ConA-mediated T cell activation also increases the blood level of proinflammatory cytokines, including tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interferon gamma (IFN- γ), which are released from activated T cells and considered to play critical roles in the development of ConA-induced hepatic inflammation [12], [13] and [14].

Using a mouse model of acute hepatitis induced by Concanavalin A, the present study examined (1) the amount of H₂ released from bacteria colonized in the intestines and (2) the effects of H₂ released from intestinal bacteria on the inflammation induced in liver.

Materials and methods

Animals

C57BL/6j mice (8- to 10-week-old males) were kept in a conventional room with a 12-h light-dark cycle at constant temperature. The experimental procedures employed in this study were approved by the Forsyth IACUC.

Establishment of GFP-expressing *E. coli*

Escherichia coli strain W3110 (ATCC 27325) and its hypF deletion mutant strain PMD23, which does not produce H₂, were used in this study (Supplementary Material 1; accessible online). HypF is indispensable for the synthesis of active hydrogenase because its absence results in >95% decrease in hydrogenase activity [15] and [16]. Using electroporation, both strains of *E. coli* were transfected with pGFPuv-vector

(Clontech, Mountain View, CA) possessing an Ampicillin-resistant gene (Amp^r) in the promoter. The resulting two strains, *E. coli* W3110^{gfp+} (Amp^r +/GFP+/HypF+) and *E. coli* PMD23^{gfp+} (Amp^r +/GFP+/HypF-) were cultured in Luria–Bertani (LB) broth containing Ampicillin (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

Measurement of molecular hydrogen

The molecular hydrogen (H_2) produced in organs of mice was measured using a needle-type Hydrogen Sensor (Unisense A/S, Aarhus, Denmark) following the method published by Hayashida et al. [3]. Immediately after mice were sacrificed under CO_2 inhalation, the needle-type Hydrogen Sensor was placed to the pilot paths prepared in organs by a 25-G needle. Otherwise, the Hydrogen Sensor was directly placed into blood sampled by cardiac puncture. The standard positive concentration of H_2 was prepared by saturation of H_2 gas in water (781 μM at 25 °C or 721 μM at 37 °C) at an atmospheric pressure, while non-treated control water was used for H_2 amount 0 μM . The diffusion factor of H_2 was always taken into account and adjusted (e.g., 0.7 $\mu\text{M}/\text{min}$ from sampled blood in a plastic tube).

Generation of H_2 dissolved water

High purity H_2 gas (Airgas, Salem, NH) was ejected into water or culture medium until H_2 concentration reached to saturation (780 μM , at 25 °C). Then, H_2 at appropriate concentration was prepared by dilution. The saturated H_2 in water showed pH 7.6 and very high redox potential (ORP level -511 mV).

Concanavalin A-induced acute hepatitis model

Experimental Protocol-A. (1) Animals were supplied with water containing an antibiotics cocktail (Sulfamethoxazole, 8 mg/ml, and Trimethoprim, 1.6 mg/ml) or control antibiotics-free water ad libitum for 3 days. (2) For two additional days, both groups of animals were rested with antibiotics-free water ad libitum. (3) ConA (Sigma, St. Louis, MO, 15 mg/kg; saline solution) was injected i.v. to both groups of mice, and ALT and AST in serum was monitored at 0, 2 and 10 h afterwards.

Experimental Protocol-B. (1) Animals were supplied with water containing an antibiotics cocktail (Sulfamethoxazole, 4 mg/ml; Trimethoprim, 0.8 mg/ml; and Ampicillin, 0.1 mg/ml) ad libitum for 3 days. (2) For three additional days, the animals were kept with drinking water containing Ampicillin (0.1 mg/ml) ad libitum. (3) ConA (15 mg/kg, saline solution) was injected to two groups of mice: (a) those receiving H_2 -enriched water (780 μM , pH 7.6, 1 ml/mouse [p.o.], $n = 5/\text{group}$) or (b) those receiving control water (1 ml/mouse [p.o.], $n = 5/\text{group}$) at 12 h prior to ConA injection and 0 and 3 h after ConA injection. After ConA injection, both groups were still supplied with drinking water containing Ampicillin. The diagram of Experimental Protocol-B is shown in Fig. 2A.

Fig. 1. Effects of systemic antibiotics treatment on the H_2 level in intestinal ducts and liver and the susceptibility of mice to ConA-induced hepatitis. (A) H_2 concentrations in

different organs shown in the histogram were measured using a needle-type Hydrogen Sensor ($n = 3/\text{group}$). (B) Fresh fecal samples collected from the mice treated with or without antibiotics for 3 days followed by a 2-day resting period (feces, 20 mg/10 ml of LB broth, $n = 3/\text{group}$) were incubated for 1 h or 12 h at 37 °C, followed by measurement of H_2 in the bacterial culture. (C and D) ConA (15 mg/kg) was injected i.v. to the mice which were pretreated with or without antibiotics (Sulfamethoxazole, 8 mg/ml, and Trimethoprim, 1.6 mg/ml) for 3 days followed by a 2-day resting period with antibiotics-free water. The levels of ALT (C) and AST (D) in blood serum were measured. Data are shown as the mean $\pm$ SD of five mice per group. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: values differ significantly (t-test).

Fig. 2. Effects of exogenously applied H_2 on ConA-induced liver injury of C57BL/6j mice which were pretreated with antibiotics. (A) Diagram of Experimental Protocol-B: details are described in Materials and methods. The levels of ALT (C), AST (D), TNF- α (E) and IFN- γ (F) collected from mice at 0, 2 and 6 h after ConA injection were measured and presented in histograms. Columns and bars in each histogram (C, D, E and F) indicate mean $\pm$ SD of respective values ($n = 5/\text{group}$). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: values differ significantly (t-test).

Experimental Protocol-C. (1) Animals were supplied with water containing the same cocktail of three antibiotics as indicated in Protocol-B for 3 days. (2) For three additional days, the animals were kept with water containing Ampicillin (1 mg/ml) ad libitum. (3) ConA (15 mg/kg, saline solution) was injected to two groups of mice: (a) those reconstituted with *E. coli* W3110^{gfp+} ($n = 5/\text{group}$) or (b) those colonized with PMD23^{gfp+} ($n = 5/\text{group}$). The two strains of *E. coli* growing in the mid-log phase were harvested and applied (10^9 bacteria/100 μl saline with 5% carboxymethyl cellulose/mouse [p.o.]) using a Popper feeding needle at 2 days prior to ConA injection. Even after ConA injection, both groups were supplied with drinking water containing Ampicillin. The diagram of Experimental Protocol-C is shown in Fig. 3A.

Fig. 3. Reconstitution of intestinal duct with H_2 -producing *E. coli*, but not H_2 -deficient *E. coli*, can down-regulate the ConA-induced liver injury in C57BL/6 mice pretreated with antibiotics. (A) Experimental Protocol-C: details are described in Materials and methods. (B) Level of H_2 production by *E. coli* strain PMD23 (Amp^r+/GFP+/HypF-) or W3110 (Amp^r+/GFP+/HypF+), as cultured in LB broth supplemented with Ampicillin (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) for 12 h. The levels of ALT (B), AST (C), TNF- α (D) and IFN- γ (E) collected from mice at 0, 2 and 6 h after ConA injection were measured and are shown in histograms as mean $\pm$ SD of respective values ($n = 5/\text{group}$). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: Significantly different by t-test.

Measurement of liver inflammation biomarkers and proinflammatory cytokines

The extent of liver injury was analyzed by determining the serum levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) using detection kits and following the manufacturer's instructions (Biotron Diagnostics, Hemet, CA).

Quantification of proinflammatory cytokines, TNF- α and IFN- γ , was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (PeproTech, Rocky Hill, NJ).

Analysis of liver histopathology

The left lobes of the livers sampled from sacrificed mice 10 h following ConA injection were processed for histological analysis by hematoxylin and eosin (H&E)-staining.

In vitro analyses of proliferation of spleen lymphocytes and their production of proinflammatory cytokines

The mononuclear lymphocytes were isolated from the spleen of C57BL/6j mice by a density gradient centrifugation using Histopaque (Sigma). In a 96-well plate, the lymphocytes (2×10^5 /well) were pretreated with H₂ dissolved in RPMI medium supplemented with 10% FBS, l-glutamine and antibiotics (H₂ at concentrations of 175, 350 and 700 μ M). The cells in the 96-well plate were then reacted with or without ConA (1 μ g/ml) for 24 h, and the culture supernatants were subjected to ELISA for detection of TNF- α and IFN- γ . The spleen lymphocytes in the 96-well plate were further incubated with [³H] thymidine (0.5 μ Ci) for the last 16 h of a total 48 h culture, and the radioactivity incorporated in the cells under proliferation (cpm) was monitored by a radio scintillation counter.

Results

H₂ is produced in the intestine of animals as a byproduct of carbohydrate fermentation [17]. It was also demonstrated that H₂ concentrations in live mouse stomach or livers (about 20–80 μ M) are over 20 times greater than the apparent whole-cell K_m for hydrogen [6] and [18]. Based on this evidence, we hypothesized that such elevated level of H₂ in abdominal organs is derived from intestinal bacteria. To test this premise, mice were treated with or without antibiotics (Sulfamethoxazole and Trimethoprim) for 3 days, followed by a 2-day resting period with antibiotics-free water. Thereafter, the effect of antibiotics in suppressing intestinal flora was confirmed by the culture of fresh feces in red blood agar plate (control non-treated mice, $1.6 \pm 0.5 \times \text{Log}_{10} 9$ CFU/g; antibiotics-treated mice, $7.0 \pm 6.1 \times \text{Log}_{10} 7$ CFU/g). Fig. 1A shows the amount of H₂ in different organs. The amount of H₂ detected in the caecum was highest, followed, in descending order, by small intestine, large intestine, liver, spleen and blood. A trace level of H₂ was detected in the brain. The systemic treatment of mice with antibiotics (Sulfamethoxazole and Trimethoprim) significantly decreased the amount of H₂ detected in all organs tested. The ex vivo culture of fresh fecal matter sampled from the mice treated with antibiotics also showed significantly lower H₂ production than the sample collected from control non-treated mice (Fig. 1B). These data demonstrate the antibiotics-dependent change of H₂, as measured in situ of mouse organs and by ex vivo feces culture, and indicate that H₂ in intestinal ducts, as well as liver and spleen, is directly derived from resident bacteria.

To explore whether the presence of commensal bacteria, which produce H₂ in intestinal ducts, affects the susceptibility of mice to ConA-induced liver injury, ConA (15 mg/kg)

was injected i.v. to the mice which were pretreated with or without antibiotics (Experimental Protocol-A). Baseline levels of ALT and AST showed no difference between the mouse groups pretreated with or without antibiotics (Fig. 1C and D), indicating that antibiotics did not cause liver damage. The levels of ALT and AST in blood serum measured at 2 h were significantly elevated in mice receiving antibiotics, but did not differ from the control baseline level measured at 0 h (Fig. 1C and D). Histo-morphological analysis of liver also demonstrated that the level of tissue damage was worse in antibiotics-treated mice compared to control non-treated mice (see Supplementary Data 1), suggesting that antibiotics treatment increased the susceptibility of mice to ConA-induced hepatitis. In other words, without antibiotics, the presence of intestinal bacterial flora seems to give sufficient protection against the development of ConA-induced hepatitis.

If H₂ produced by intestinal bacteria is responsible for the protection of liver from ConA-induced inflammation, then the exogenous supplement of antibiotics-treated mice with H₂ should down-regulate the level of inflammatory responses to ConA challenge in the antibiotics-treated mice. To test this premise, the antibiotics-treated mice received water dissolved with H₂ (p.o.) (Experimental Protocol-B). As expected, exogenously applied H₂ by the oral route significantly suppressed the inflammatory ALT and AST biomarkers in antibiotics-treated mice measured at 6 h from ConA injection (Fig. 2B and C). Importantly, the proinflammatory cytokines in serum, TNF- α and IFN- γ , which are produced by activated T cells, were also significantly down-regulated by application of H₂ in antibiotics-treated mice (Fig. 2D and E).

In order to examine the effects of H₂ derived from intestinal bacteria on ConA-induced liver injury, mice pretreated with antibiotics were reconstituted by two different strains of *E. coli*, i.e., (1) H₂-producing *E. coli* strain W3110^{gfp+} or (2) H₂-deficient *E. coli* strain PMD23^{gfp+}; then, ConA was injected i.v. (Fig. 3A, Experimental Protocol-C; Fig. 3B, H₂ production by W3110^{gfp+} and PMD23^{gfp+}). The colonization of both strains of *E. coli* in the mice which received the drinking water with Ampicillin was confirmed by the recovery of GFP+ bacteria from the feces of mice as cultured on agar plate containing Ampicillin. An elevated amount of H₂ was detected in the small and large intestines, caecum and liver of mice that were colonized with W3110^{gfp+}, whereas mice colonized with the PMD23^{gfp+} retained a low level of H₂ in those organs (see Supplementary Data 2; accessible online). Compared to the PMD23^{gfp+}-harboring- or control-mice, the levels of ALT and AST in the sera collected at 6 h after ConA injection were significantly lower in the W3110 strain mice (Fig. 3C and D). The serum levels of TNF- α and IFN- γ were also significantly suppressed in the mice harboring the W3110^{gfp+} compared to the PMD23^{gfp+}-harboring- or control-mice (Fig. 3E and F). Therefore, based on the results from Experimental Protocols-A, -B, and -C, H₂ released from intestinal bacteria seems to play a role in the suppression of the inflammation induced in liver by ConA injection.

It is thought that TNF- α and IFN- γ released from activated T cells cause hepatic tissue damage in the ConA-induced hepatitis model [12], [13] and [14]. Therefore, to address

whether H₂ can affect TNF- α and IFN- γ production in ConA-stimulated T cells, spleen mononuclear lymphocytes (MNL) were stimulated in vitro with ConA in the presence or absence of H₂. As shown in Fig. 4, the presence of H₂ in the culture medium significantly suppressed the proliferation of MNL (Fig. 4A), as well as the production of TNF- α and IFN- γ (Fig. 4B and C, respectively), compared to the stimulation of MNL with ConA in the absence of H₂. It is noteworthy that H₂ alone neither affected the proliferation nor the production of IFN- γ by non-stimulated MNL. Consequently, this in vitro study strongly supported the premise that H₂ can suppress ConA-mediated T cell activation which results in the tissue-destructive production of TNF- α and IFN- γ .

Fig. 4. In vitro effects of H₂ on the inflammatory responses by lymphocytes stimulated with ConA. Mononuclear lymphocytes isolated from C57BL/6 mouse spleen were pretreated with medium dissolved with H₂ at concentrations of 175, 350 and 700 μ M for 1 h in a 96-well plate. The cells were then reacted with or without ConA (1 μ g/ml) for 24 h to measure the expressions of proinflammatory cytokines using ELISA or for 48 h to assess the proliferation by [³H] thymidine incorporation assay. Proliferation of lymphocytes (A) and production of TNF- α and IFN- γ in culture supernatant (B and C) are shown in histograms. SI (Stimulation Index): ratio of cpm for stimulated cells to the cpm for unstimulated cells. Columns and bars indicate mean $\pm$ SD of respective values of three different cultures. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: values differ significantly (t-test).

Discussion

Accumulated lines of evidence have suggested that intestinal resident bacteria possess a host protective function in the context of their commensal host relationship [19] and [20]. However, the underlying mechanism supporting such bacteria-mediated host protective function has been unclear. Some studies revealed that the intestinal blood system of germ-free mice is poorly vasculated compared to that of conventional mice, suggesting that intestinal commensal bacteria can affect the host development of homeostatic angiogenesis [21]. Since, however, H₂ produced from intestinal resident bacteria was shown to elicit an anti-inflammatory effect on Concanavalin A-induced hepatitis in mice, the present study demonstrated a novel anti-inflammatory mechanism mediated by intestinally colonized bacteria. If H₂ released from intestinal bacteria does play a role in the suppression of inflammation induced in liver by ConA injection, as demonstrated in our Protocols-A, -B, and -C, then it is plausible that the micro-capillary network promoted by commensal bacteria facilitates the transportation of H₂ through the blood stream.

It is noteworthy that the anti-inflammatory effect of H₂ administered orally was higher than that of H₂ released from intestinal bacteria. The reverse is normally true since H₂ is constantly released from bacteria present in intestinal digestive content (about 1 g/mouse), whereas total water consumption is about 2 ml/day/mouse, and all H₂ from drinking water is immediately diffused from the stomach. Therefore, the relatively low anti-inflammatory potency of H₂ released from intestinal bacteria in our study might be

most plausibly attributed to the scavenging of H₂ by other bacteria present deep inside the intestinal mucosa or in the stomach, such as *Helicobacter hepaticus* which is reported to consume significant amounts of H₂ [6]. To prove this hypothesis, detailed profiling of bacteria that either produce or consume H₂ in the oral gastrointestinal mucosa is required.

Although most previous studies examining the biological effects of H₂ addressed the oxidative tissue injury caused by ischemia reperfusion of organs, such as liver and brain [1], [2], [3] and [4], it has been unclear if H₂ can also affect the inflammation elicited by the activation of lymphocytes. Therefore, the novelty of this study derives from the finding that molecular hydrogen (H₂) produced from commensal bacteria seemed to suppress the tissue-destructive production of proinflammatory cytokines, TNF- α and IFN- γ , from the ConA-stimulated lymphocytes. Moreover, ROS can activate TNF- α expression by up-regulation of the NF- κ B signaling pathway [22], while, at the same time, it can activate NADPH-Oxygenase (NOX) expression that generates ROS from NADPH [23]. Thus, both inflammation and oxidation processes are reciprocally related. Such multiplicity of cross reactions between ROS and inflammation indicates that the H₂-mediated suppression of TNF- α and IFN- γ from ConA-stimulated lymphocytes may also involve antioxidant effects by H₂.

In summary, the present study indicates that H₂ released from intestinally colonized bacteria can suppress inflammation induced in liver by Concanavalin A and that systemic antibiotics treatment may alter the number of host protective commensal bacterial flora in the intestines, ultimately resulting in a reduced concentration of H₂ present in the liver. Since most mammals lack the catabolic enzyme to generate H₂, intestinal bacteria are the only possible source of protective H₂ in the liver. In fact, one of the roles of commensal bacteria in host defense may be defined by the ability of resident flora to produce anti-inflammatory H₂. Thus, exogenous factors, such as the introduction of antibiotics, may affect the functional amount of H₂ and, consequently, the organism's susceptibility to disease.

Acknowledgment

This study was supported by a research grant from Skyview Enterprises.

References

- [1] I. Ohsawa, M. Ishikawa, K. Takahashi, M. Watanabe, K. Nishimaki, K. Yamagata, K. Katsura, Y. Katayama, S. Asoh and S. Ohta, Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals, *Nat. Med.* 13 (2007), pp. 688–694. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (24)
- [2] K. Fukuda, S. Asoh, M. Ishikawa, Y. Yamamoto, I. Ohsawa and S. Ohta, Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 361 (2007), pp. 670–674. Article |  PDF (1974 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (10)

- [3] K. Hayashida, M. Sano, I. Ohsawa, K. Shinmura, K. Tamaki, K. Kimura, J. Endo, T. Katayama, A. Kawamura, S. Kohsaka, S. Makino, S. Ohta, S. Ogawa and K. Fukuda, Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia–reperfusion injury, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 373 (2008), pp. 30–35. Article |  PDF (667 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (7)
- [4] B.M. Buchholz, D.J. Kaczorowski, R. Sugimoto, R. Yang, Y. Wang, T.R. Billiar, K.R. McCurry, A.J. Bauer and A. Nakao, Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury, *Am. J. Transplant.* 8 (2008), pp. 2015–2024. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (6)
- [5] P. Sankar and K.T. Shanmugam, Hydrogen metabolism in *Escherichia coli*: biochemical and genetic evidence for a *hydF* gene, *J. Bacteriol.* 170 (1988), pp. 5446–5451. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (2)
- [6] R.J. Maier, J. Olson and A. Olczak, Hydrogen-oxidizing capabilities of *Helicobacter hepaticus* and in vivo availability of the substrate, *J. Bacteriol.* 185 (2003), pp. 2680–2682. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (14)
- [7] A. Massaguer, S. Perez-Del-Pulgar, P. Engel, J. Serratosa, J. Bosch and P. Pizcueta, Concanavalin-A-induced liver injury is severely impaired in mice deficient in P-selectin, *J. Leukoc. Biol.* 72 (2002), pp. 262–270. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (11)
- [8] Y. Miyazawa, H. Tsutsui, H. Mizuhara, H. Fujiwara and K. Kaneda, Involvement of intrasinusoidal hemostasis in the development of concanavalin A-induced hepatic injury in mice, *Hepatology* 27 (1998), pp. 497–506. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (27)
- [9] G. Tiegs, Experimental hepatitis and role of cytokines, *Acta Gastroenterol. Belg.* 60 (1997), pp. 176–179. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (43)
- [10] K. Seino, N. Kayagaki, K. Takeda, K. Fukao, K. Okumura and H. Yagita, Contribution of Fas ligand to T cell-mediated hepatic injury in mice, *Gastroenterology* 113 (1997), pp. 1315–1322. Abstract |  PDF (1226 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (91)
- [11] G. Tiegs, J. Hentschel and A. Wendel, A T cell-dependent experimental liver injury in mice inducible by concanavalin A, *J. Clin. Invest.* 90 (1992), pp. 196–203. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (345)
- [12] R. Ksontini, D.B. Colagiovanni, M.D. Josephs, C.K. Edwards 3rd, C.L. Tannahill, C.C. Solorzano, J. Norman, W. Denham, M. Clare-Salzler, S.L. MacKay and L.L. Moldawer, Disparate roles for TNF-alpha and Fas ligand in concanavalin A-induced hepatitis, *J. Immunol.* 160 (1998), pp. 4082–4089. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (109)

- [13] J. Siebler, S. Wirtz, S. Klein, M. Protschka, M. Blessing, P.R. Galle and M.F. Neurath, A key pathogenic role for the STAT1/T-bet signaling pathway in T-cell-mediated liver inflammation, *Hepatology* 38 (2003), pp. 1573–1580. Abstract | Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (23)
- [14] R. Fayad, J.A. Sennello, S.H. Kim, M. Pini, C.A. Dinarello and G. Fantuzzi, Induction of thymocyte apoptosis by systemic administration of concanavalin A in mice: role of TNF-alpha, IFN-gamma and glucocorticoids, *Eur. J. Immunol.* 35 (2005), pp. 2304–2312. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (6)
- [15] T. Buhrke, B. Bleijlevens, S.P. Albracht and B. Friedrich, Involvement of hyp gene products in maturation of the H(2)-sensing [NiFe] hydrogenase of *Ralstonia eutropha*, *J. Bacteriol.* 183 (2001), pp. 7087–7093. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (20)
- [16] T. Maier, U. Binder and A. Bock, Analysis of the *hydA* locus of *Escherichia coli*: two genes (*hydN* and *hypF*) involved in formate and hydrogen metabolism, *Arch. Microbiol.* 165 (1996), pp. 333–341. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (30)
- [17] P.M. Vignais and B. Billoud, Occurrence, classification, and biological function of hydrogenases: an overview, *Chem. Rev.* 107 (2007), pp. 4206–4272. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (45)
- [18] J.W. Olson and R.J. Maier, Molecular hydrogen as an energy source for *Helicobacter pylori*, *Science* 298 (2002), pp. 1788–1790. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (64)
- [19] U. Hentschel, U. Dobrindt and M. Steinert, Commensal bacteria make a difference, *Trends Microbiol.* 11 (2003), pp. 148–150. Article |  PDF (81 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (9)
- [20] L.V. Hooper and J.I. Gordon, Commensal host-bacterial relationships in the gut, *Science* 292 (2001), pp. 1115–1118. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (411)
- [21] L.V. Hooper, T.S. Stappenbeck, C.V. Hong and J.I. Gordon, Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity, *Nat. Immunol.* 4 (2003), pp. 269–273. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (212)
- [22] G. Gloire, S. Legrand-Poels and J. Piette, NF-kappaB activation by reactive oxygen species: fifteen years later, *Biochem. Pharmacol.* 72 (2006), pp. 1493–1505. Article |  PDF (978 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (111)
- [23] K.T. Moe, S. Aulia, F. Jiang, Y.L. Chua, T.H. Koh, M.C. Wong and G.J. Dusting, Differential upregulation of Nox homologues of NADPH oxidase by tumor necrosis factor-alpha in human aortic smooth muscle and embryonic kidney cells, *J. Cell. Mol. Med.* 10 (2006), pp. 231–239. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data. Histological evaluation of mouse livers. Livers sampled from; (A) a normal mouse that did not receive antibiotics, (B) antibiotics-treated mouse 10 h after Con A injection, and (E) control non-treated mouse 10 h after Con A injection, were sectioned and stained with hematoxylin–eosin (HE) (original magnification 200×).

Supplementary data. Effects of reconstituted *E. coli* strains on the H₂ concentration in different organs. Mice pretreated with antibiotics were reconstituted by two different strains of *E. coli*, i.e., (1) H₂-producing *E. coli* strain W3110^{gfp+} or (2) H₂-deficient *E. coli* strain PMD23^{gfp+} (Experimental Protocol-C). H₂ concentrations in different organs were measured at Day-1 using a needle-type Hydrogen Sensor (n = 3/group). * p < 0.05: values differ significantly between the columns indicated by a bracket (t-test) .

Supplementary data.

1111Hydrogen from intestinal bacteria is protective for Concanavalin A-induced hepatitis

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-240680.html>

26-4 口服乳果糖通過氫氣治療腦缺血再灌注損傷

已有 880 次閱讀 2013-8-17 21:02 |個人分類:誘導氫氣|系統分類:論文交流

乳果糖在臨床上被用於便秘和肝性腦病的治療，由於乳果糖不能在小腸內吸收，進入大腸被細菌利用可以產生氫氣，氫氣可以在大腸被吸收，氫氣被證明可以治療包括腦缺血在內的許多炎症和氧化損傷相關疾病。

乳果糖在結腸中被消化道菌叢轉化成低分子量有機酸，導致腸道內 pH 值下降，並通過滲透作用增加結腸內容量。上述作用刺激結腸蠕動，保持大便通暢，緩解便秘，同時恢復結腸的生理節律。

我們的觀點認為，乳果糖促進大腸細菌產生氫氣可能使該藥物治療腦病的原因，當然為了證明這個觀點，我們採用腦缺血模型，並從氫氣可以誘導內源性抗氧化系統角度進行系列分析。該文章目前線上發表在 Free Radical Biology and Medicine。

該文章仍存在一些缺陷，例如乳果糖促進大腸細菌產生的物質不只是氫氣，也可能有甲烷、硫化氫和小分子有機酸（脂肪酸）。這些物質是否也是一種因素值得關注，而且從道理上講，如果要證明氫氣是肝性腦病的治療機制，也應該考慮氫氣對氨中毒引起的腦功能損傷是否有直接的對抗作用。這些問題仍值得深入研究和探討。最近有研究發現，大腸內細菌產生的脂肪酸是誘導 Treg 細胞的重要介質，那麼這種效應也應該考慮。如果長期口服這種藥物，大腸內細菌的類型是否會受到影響，這都是很重要的問題。

Lactulose ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through inducing hydrogen via activating Nrf2 expression

Molecular hydrogen has been proved effective in ameliorating cerebral ischemia/reperfusion(I/R) injury by selectively neutralizing reactive oxygen species. Lactulose can produce considerable amount of hydrogen through fermentation by the bacteria in the gastrointestinal tract. To determine the neuroprotective effects of lactulose against cerebral I/R injury in rats and explore the probable mechanisms, we carried out this study. The stroke model was produced on Sprague-Dawley(SD) rats through middle cerebral artery occlusion(MCAO). Intra-gastric administration of lactulose substantially increased hydrogen breath concentration. Behavioral and histopathological verifications matched biochemical findings. Behaviorally, rats in lactulose administration group won higher neurological scores and showed shorter escape latency time in Morris test. Morphologically, 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) showed smaller infarction volume; Nissl staining manifested relatively clear and intact neurons and TUNEL staining showed less apoptotic neurons. Biochemically, lactulose decreased brain malondialdehyde(MDA) content, caspase-3 activity, 3-nitrotyrosine(3-NT) and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine(8-OHdG) concentration and increased superoxide dismutase(SOD) activity. And the effects of lactulose were superior to edaravone. Lactulose orally administered activated the expression of NF-E2-related factor 2(Nrf2) in the brain verified by RT-PCR and Western blot. The antibiotics suppressed the neuroprotective effects of lactulose via reducing hydrogen production. Our study for the first time demonstrated a novel therapeutic effect of lactulose on cerebral ischemia/reperfusion injury and the probable underlying mechanisms. Lactulose intra-gastrically administered possessed neuroprotective effects on cerebral I/R injury in rats, which could be attributed to hydrogen production by the fermentation of lactulose through intestinal bacteria and Nrf2 activation.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-717664.html>

26-5 乳果糖通過誘導氫氣產生治療疾病

已有 730 次閱讀 2013-2-3 15:09 |個人分類:誘導氫氣|系統分類:論文交流|關鍵字:3 namespace office style

結腸炎，特別是潰瘍性結腸炎的表現是腹瀉和便秘交替，折磨著許多人，但目前並沒有非常有效的治療手段，這一疾病基本上可以肯定是屬於自身免疫性疾病，美國歐洲學者根據衛生假說，提出使用安全寄生蟲感染治療這一疾病，目前的臨床研究證明效果確定，可能為這一疾病的治療帶來突破性進展。

最近我們關於乳果糖誘導氫氣對結腸炎的治療作用的文章發表在 Dig Dis Sci.，這是一個由本科生為主完成的課題，文章的主要思想是，證明乳果糖對結腸炎的治療是通過誘導腸道細菌產生氫氣發揮作用。

我們關注這一想法已經有 3 年以上，3 年前，我給一個本科班上課過程中，有個學生根據我關於大腸細菌可以產生氫氣的提示，提出可以用藥物誘導氫氣的方法治療疾病，並發表一篇假說性文章。記得當時因為我根據這個寫了個博文《不做實驗也可以發表 SCI 論文》，曾引起科學網上不小的轟動。後者這個學生到我們課題組做第二課堂科研活動，並申請到學校大學生創新基金重點課題一項，正式開展這一課題研究。

基本思路是這樣提出的。乳果糖是人和動物無法直接吸收的，口服可以經過小腸達到大腸，在大腸內被細菌攝取而產生氫氣，在臨床上，乳果糖最常用於便秘的治療，也用於肝性腦病的治療。過去曾經有人報導乳果糖對結腸炎有治療作用，這十分奇怪，但具體原因並不清楚，也有美國學者報導使用氫氣對結腸炎具有治療作用。而且過去早就有人證明乳果糖可以誘導氫氣產生。那麼我們根據這些前人的研究結果提出，乳果糖口服可能通過誘導氫氣治療結腸炎。

現在發表的論文正是按照我們當時提出的思路完成的。但是這一研究也存在一些不足，例如乳果糖是通過細菌增殖增加氫氣的產生，但是細菌產生氫氣的同時也可能會產生其他的物質，例如硫化氫、乙酸等，這些物質也有可能具有生物學作用，另外細菌的增加和結腸炎本身就存在密切的關係，是否細菌類型存在改變是影響病情的原因，等這些問題我們並沒有回答。我們只是根據假說，尋找正面證據。

我們首先證明口服乳果糖有效，然後用形態學、炎症因數等確認對組織損傷和炎症氧化損傷具有效果，這些內容大部分過去已經有人研究過。然後我們檢測口服乳果糖可誘導氫氣的產生，注射氫氣鹽水可以發揮類似的效果，如果應用抗生素可以阻斷乳果糖的保護效果，同時氫氣的產生減少。這些證據可以提示我們的推測，但推測並不嚴密，存在一些漏洞無缺陷，不過這一研究仍具有一定價值。通過系列研究，提出了一種可能性比較大的解釋。從我們近期的相關研究結果提示，也許乳果糖就是一種調節腸道菌群的理想藥物。

Dig Dis Sci. 2013 Jan 31. [Epub ahead of print]

Lactulose Mediates Suppression of Dextran Sodium Sulfate-Induced Colon Inflammation by Increasing Hydrogen Production.

Chen X, Zhai X, Shi J, Liu WW, Tao H, Sun X, Kang Z.

Graduate Management Unit, Shanghai Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, People's Republic of China.

BACKGROUND: Molecular hydrogen (H₂) is a potent antioxidant and able to protect organs from oxidative stress injuries. Orally administered lactulose, a potent H₂ inducer, is digested by colon microflora and significantly increases H₂ production, indicating its potential anti-inflammatory action. **OBJECTIVE:** To evaluate the anti-inflammatory effects of lactulose on dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis in mice. **METHODS:** Mice were randomly assigned into seven groups, receiving regular distilled water, H₂-rich saline (peritoneal injection), DSS, oral lactulose (0.1, 0.15, 0.2 ml/10 g, respectively), and lactulose (0.2 ml/10 g) + oral antibiotics. The mouse model of human ulcerative colitis was established by supplying mice with water containing DSS. The H₂ breath test was used to determine the exhaled H₂ concentration. Body weight, colitis score, colon length, pathological features and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), maleic dialdehyde (MDA) and marrow peroxidase (MPO) levels in colon lesions were evaluated. **RESULTS:** After 7 days, DSS-induced loss of body weight, increase of colitis score, shortening of colon length, pathological changes and elevated levels of TNF- α , IL-1 β , MDA, and MPO in colon lesions, were significantly suppressed by oral lactulose administration and intraperitoneally injected H₂-rich saline. Ingestion of antibiotics significantly compromised the anti-inflammatory effects of lactulose. The H₂ breath test showed that lactulose administration significantly induced hydrogen production and that antibiotics administration could inhibit H₂ production. **CONCLUSION:** Lactulose can prevent the development of DSS-induced colitis and alleviate oxidative stress in the colon, as measured by MDA and MPO, probably by

increasing endogenous H₂ production.

PMID: 23371012 [PubMed - as supplied by publisher]

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-659112.html>

26-6 大腸菌群的氫氣經濟學

已有 1015 次閱讀 2012-5-19 16:38 | 個人分類:誘導氫氣 | 系統分類:科研筆記 | 關鍵字:經濟學 氫氣 style

最近看到來自美國伊利諾斯州大學 Franck Carbonero 等一篇文章談到關於大腸氣體的研究歷史。Carbonero, F. et al. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. advance online publication 15 May 2012; doi:10.1038/nrgastro.2012.85 很有意思，摘譯一下，以香讀者。

關於大腸氣體的研究已經有很長的歷史，主要針對氣體的組成和來源，但是我們對大腸氣體的來源的具體細節仍是非常初步的認識。人類結腸氣體主要是由氫氣、二氧化碳、甲烷、氮、氧氣和其他痕量氣體組成。氮和氧氣主要是從口腔，經過吞咽攝取到消化道。大腸氣體中可達 74% 的氫氣、二氧化碳只由大腸菌群產生，這些細菌通過消化那些逃脫人體消化酶的膳食成分，或者來自大腸黏膜中的內源性“食物”。那些痕量氣體成分確實痕量，例如曾有個研究發現，人體大腸內硫化氫的濃度只有 1.06 μM 、甲硫醇 0.21 μM 、二甲硫 0.08 μM 。而且這些氣體成分最後釋放的濃度可能比大腸內更低，因為他們很容易擴散，而且被降解（也同樣地被合成，所以不能簡單地推測，屁中這些氣體的濃度低於大腸，主要應考慮全部氣體的吸收速度，例如氫氣和甲烷的吸收速度，總體體積下降可以導致有些成分被濃縮）。

大腸內氣體成分會受到細菌和宿主生理狀態的影響，其中二氧化碳和 30-40% 的氫氣和甲烷被大腸黏膜吸收進入循環系統轉移到全身，最後經過皮膚和呼吸釋放到體外。留下來的氣體可以被其他細菌利用（只有氫氣）或者最終經過肛門釋放。而氫氣的濃度可以反映產氫菌 (hydrogenogenic) 和吃氫氣菌 (hydrogenotrophic) 之間的平衡。

大腸氣體的早期研究歷史。最早嘗試測定大腸氣體的應追溯到 1868 年，德國學者 Ruge E（屁學創始人）使用一個特殊的椅子把玻璃管從肛門連接並通過排水氣體收集法採集氣體（聯想到那年去世的著名氣體研究鼻祖 Boyle 那個時代的，Ruge, E. Beitrag zur kennnuss der darmgase [German]. Sitzber. Kaiserlichen Akad. 44,

739 (1861).) 1942 年, Beazell 和 Ivey 通過對一些健康人 24 小時收集到的屁進行測定, 結果發現一個人一天的產氣量大概為 380–655 ml。Kirk 後來證明, 食物中纖維素可以增加產氣量。Steggerda 從一些原來認為不產生氣膳食 (煮雞蛋、精牛肉和蘋果汁) 者收集到的氣體每天為 360 ml, 進行成分分析發現 7.4% 為甲烷, 19.8% 為氫氣, 證明這兩種氣體是來自大腸菌群。在隨後的 7 天試驗中, 作者通過給受試者增加不同類型的豆類食物, 在不改變總體蛋白脂肪和糖類, 已經總體能量的情況下, 觀察不同食物類型對人體產氣體的影響, 結果他發現, 小分子碳水化合物, 如單糖、二聚糖和寡聚糖 (monosaccharide, disaccharide and oligosaccharides) 可促進氣體的產生。例如以豬肉和大豆為主要食物可以將產氣量增大到 4,224 (10 倍?)。使用恒流灌注技術, Levitt and Ingelfinger 證明氫氣在所有健康人的大腸內都可產生, 而產生的量幾乎全部依賴於細菌對食物來源成分的發酵。但在 9 個受試者中, 只有 4 個可以產生甲烷, 另外 5 個沒有檢測到甲烷。

典型的西方膳食中有不足 20% 的碳水化合物不能被人體直接吸收, 理論上計算, 每克葡萄糖被細菌利用可以產生 340 ml 氫氣, 因此, 可以推算人體內細菌產生氫氣的最大潛力為 13 升 (這是理論推算的潛力, 不是真的情況)。但是 Strocchi and Levitt 用葡萄糖灌注試驗發現, 每克葡萄糖只能產生 80ml 氫氣, 而不是 340 ml。說明細菌的能量代謝不是那麼簡單, 存在不產生氫氣的代謝途徑利用能量物質。Hammer 發現, 攝取 12.5g 乳果糖每 6 小時也只能產生 50–200 ml 氫氣, 實際上, 不同的膳食成分和個體, 產生氫氣的數量 (呼吸測定) 存在巨大差異。這種差異反映宿主和細菌之間存在非常複雜的相互作用和影響因素。可能的影響因素包括, 食物的成分和量、大腸內微生物利用碳水化合物的能力、不同類型的產氫和用氫菌的數量和位置分佈、腸道的蠕動效率、酸鹼性和硫化物等環境因素。

更多資料, 請閱讀全文:

腸道氫氣等生物學.pdf

本文引用地址: <http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-572776.html>

26-7 抗性澱粉促進大腸細菌產氫對抗肝缺血再灌注損傷

已有 1267 次閱讀 2011-9-4 02:02 | 個人分類: 誘導氫氣 | 系統分類: 科研筆記

Pectin and high-amylose maize starch increase caecal hydrogen production and rel.pdf

氫氣對許多氧化損傷和炎症性疾病具有確定的治療作用, 而且人體試驗也證明氫氣可以對糖尿病和腦缺血具有一定治療價值。雖然可以通過呼吸氫氣、注射氫氣溶液和喝含有氫氣的水等這些方法實現利用氫氣治療疾病的目的。但也可以

通過促進身體自己產生氫氣的方法來利用氫氣治療疾病。其中通過調整食物的組成就是一種可以考慮的手段。有一些公司已經開發出這類的保健食品，據說人體使用效果非常理想。但一直沒有比較嚴格的實驗證據。最近來自日本的一篇報導確定了這個效果。當然應該開展更多這類研究，並進行人體試驗才能最終確認這一效果。

有一些人體難以消化的食物，例如纖維素、澱粉、寡聚糖、甘露醇等。儘管人類的消化腺沒有消化這些物質的酶，但當這些食物到達大腸後，大腸內許多細菌擁有消化這些物質的酶，而這些細菌往往是具有產生氫氣的能力，這是因為產生氫氣的細菌在大腸內所占比例最高，這類似自然界中食物鏈的最低層，這些細菌產生的氫氣可以作為其他（相對）高等細菌，例如甲烷菌的食物來源。利用這個原理，我們可以調整食物的組成來實現大腸產生氫氣的目的。

最近有研究報導，給大鼠連續 7 天食用其無法直接消化的纖維素和抗性澱粉，通過檢測肝臟轉氨酶活性（表示肝臟功能或肝臟損傷程度），利用 GSSG（氧化型）和總 GS 比例來表示肝臟被氧化的程度，檢測大腸產生氫氣的濃度等手段。研究結果證明瞭這個推測。就是說通過促進大腸產生氫氣可以治療疾病。

食用纖維素已經在多年前證明具有治療疾病的作用，但一直無法確認其治療疾病的機制。抗性澱粉也已經有許多相關產品，雖然有許多解釋，但一沒有比較確認的機制。本研究從促進氫氣產生的角度，至少是一個比較明確清晰的機制解釋。相信對這類物質的治療機制提供一個比較好的研究方向，並有利於促進相關產品組成的優化。

相關報導：

<http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=8330200>

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-482664.html>

26-8 口服甘露醇可誘導氫氣產生

已有 3800 次閱讀 2010-7-29 22:47 | 個人分類:誘導氫氣|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣

剛剛獲得消息，我們的這個觀點類文章被 Medical Hypotheses 接受。呼吸氫氣可通過選擇性抗氧化作用治療缺血再灌注損傷，我們的研究發現注射含氫氣生理鹽水可治療缺血再灌注損傷。實際上，人和許多動物大腸內細菌可以產生氫氣，這種來源的氫氣數量可觀，如果給細菌能提供更多能量物質能使氫氣產生數量進

一步增加，這樣就可以達到呼吸或注射含氫氣生理鹽水類似效果。根據文獻報導，口服甘露醇人體無法吸收，可被大腸細菌利用，並促進其產生氫氣。我們初步實驗發現，人{本人也是受試之一}口服一定數量的甘露醇確實能大量增加氫氣的產生。因此我們提出這樣的觀點，口服甘露醇能通過產生更多氫氣發揮治療缺血再灌注損傷的作用。實際上，因為氫氣的作用範圍非常大，不僅對缺血再灌注損傷，對各類炎症反應、神經退行性疾病、糖尿病、動脈硬化等都都具有非常理想的效果（相關研究請看更多本人文章），因此口服甘露醇能通過產生更多氫氣發揮治療上述疾病的作用。

國內曾經有這樣的報導，證明大量口服甘露醇，通過誘發腹瀉達到類似透析的作用，可以治療農藥中毒和急性胰腺炎等，實際上有可能就是與產生氫氣有關，當然誘導氫氣不需要大量口服，理想劑量也需要系統深入研究。

海帶和冬蟲夏草中甘露醇含量非常高，這些物質的藥學作用可能與此有關。儘管甘露醇本身具有理想的抗氧化作用，但人體口服不能吸收，所以有的專著中曾經這樣分析冬蟲夏草中甘露醇可發揮抗氧化作用，這個抗氧化作用值得推敲。口服肯定不是通過甘露醇本身，也許就是因為誘導氫氣的產生。

當然口服不吸收的許多物質都應該能有類似的作用，這不僅讓我想到大豆、地瓜等產氣食物。能明確產生氣體的物質有乳果糖、寡聚糖、木棉糖、澱粉和纖維素等（請參考舊文促進氫產生的食物成分）。這些物質是否也同樣有類似效果？

更多關於誘導氫氣的相關文章：

薑黃素、牛奶、拜糖平、產氫氣細菌、產氫氣化合物

Oral administration of mannitol may be an effective treatment for ischemia-reperfusion injury pdf pdf

Shulin Liu, Hengyi Tao, Qiang Sun, Xuejun Sun*.

Department of Diving Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, 800 Xiangyin Road, Shanghai 200433, P.R. China.

*Corresponding author. Tel: +86-21-81871141; Fax: +86-21-65492328.

E-mail address: sunxjk@hotmail.com.

Summary

Inhalation of hydrogen gas have been proved to be an effective treatment for ischemia-reperfusion injury. There have been numerous evidences of hydrogen's protective effect on diseases related with oxidative injury, such as the ischemia-reperfusion injury of brain, liver and heart. Our previous studies demonstrated that intraperitoneal injection of hydrogen-rich saline protected hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats, myocardial and intestinal ischemia-reperfusion injury in rats.

Bacteria in large intestinal can produce endogenous hydrogen, and our preliminary experiments revealed that oral administration of mannitol in human and animal can significantly increase the level of endogenous hydrogen. Therefore, we speculated that oral administration of mannitol may be effective in ischemia-reperfusion injury, which is a convenient, effective and unique treatment for ischemia-reperfusion injury.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-348358.html>

26-9 通過產氫發揮作用的新型藥物

已有 2900 次閱讀 2010-7-28 09:24 | 個人分類:誘導氫氣 | 系統分類:科研筆記 | 關鍵字:氫氣

顯然這個文章的研究方法並沒有太多新意，但是作者提供了一種新的給氫氣的方法，是本文的亮點。如果這種方法能得到更多驗證，將代表一種新的研究方向。我已經寫信要求作者提供一些樣品，可能的話我們將採用成熟模型驗證這種方法，並根據其思路開發類似的化合物。

07 年氫氣生物學效應發現以來，人們對氫氣的生物學效應在多中動物模型中證明瞭顯著的效果，分別採用呼吸、飲含氫氣的水和注射含氫氣生理鹽水等給氫氣的手段，當然也有通過誘導身體自身產生氫氣的方法，例如用藥物如派拜糖平（阿卡波糖）、食物如生薑（薑黃素）海帶（甘露醇）牛奶、電針，當然這些方法有的沒有全部用氫氣的效應來解釋，但都是比較理想的治療手段。顯然有另外一種手段很容易被人們注意，就是給機體提供能釋放氫氣的藥物，類似於硝酸甘油釋放一氧化氮、COMR 釋放一氧化碳、硫氫化鈉釋放硫化氫，這類物質將有成為潛在藥物的可能，現在日本有一個公司提供了一種能產生氫氣的物質 Coral Calcium Hydride，字面意思是珊瑚氫化鈣，或者氫化珊瑚鈣，估計是類似生物可降解材料，如果是這樣的話，本身也沒有太多技術含量，原理也不會太複雜，做材料的人比較容易能實現這個技術。有個疑問是，生物可降解材料用的更多是金屬鎂，現在他們使用鈣，不知道什麼道理？請作化學的老師說明解釋。全文

Hydrogen-Related Enhancement of In Vivo Antioxidant Ability in the Brain of Rats Fed Coral Calcium Hydride

Abstract

This study explored the effect of coral calcium hydride (CCH) on rat intrahippocampal antioxidant ability by measuring the PCAM nitroxide radical decay ratio when CCH was (a) co-perfused into the hippocampus and (b) fed orally to the rats for 4 weeks under a freely moving state. Estimation of the in vivo antioxidant effect was obtained by administration of the blood-brain barrier-permeable PCAM nitroxide radical and the

measured PCAM radical decay ratio then correlated to the amount of antioxidant in the brain using electron spin resonance (ESR) spectroscopy combined with microdialysis. The half-life periods of PCAM in rats treated with CCH in both the co-perfusion and orally fed groups were significantly shorter compared to the control group. These results clarify the mechanism that CCH may exert antioxidant activity by significantly enhancing the basal endogenous antioxidant ability in the hippocampus through a synergistic effect with α -tocopherol and ascorbic acid.

Keywords Hydrogen gas - Antioxidant effect - Hippocampus - Rat - Microdialysis

References

1. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S (2007) Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. Nat Med 13:688–694
2. Cai J, Kang Z, Liu WW, Luo X, Qiang S, Zhang JH, Ohta S, Sun X, Xu W, Tao H, Li R (2008) Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model. Neurosci Lett 441:167–172

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-347691.html>

26-10 發現新的促進氫氣產生的物質：薑黃素 精選

已有 6974 次閱讀 2009-8-18 11:01 | 個人分類:誘導氫氣 | 系統分類:科研筆記 | 關鍵字:氫氣, 氫分子醫學

薑在印度和中國飲食中廣泛使用，薑黃素的抗氧化作用也得到廣泛研究，本研究採用志願者研究發現，口服一定量薑黃素可以引起體內氫氣的產生，說明這種物質治療疾病的原因之一可能與氫氣有關。

日本學者已經發現，部分人喝牛奶能促進氫的產量，也發現一些糖尿病藥物阿波糖具有這樣的作用。現在又發現薑黃素也有這樣的作用，那麼下一個是什麼？刺激迷走神經是否也有這樣的作用，針灸是否也能有這樣的作用，其他食品，例如冬蟲夏草和海帶，因為它們含有豐富的甘露醇，不能被小腸吸收，而可被大腸桿菌利用產生氫氣。

對重要的中藥，可以用這種非常簡單的方法，研究分類。能促進氫產生的藥物有那些，這些藥物應該具有非常好的抗炎和抗氧化作用。就能找到一種解釋這類藥物的治療機制。

對一些藥物，也可以重新進行評價。可能將成為一種很好的藥物評價手段，特別是對那些口服藥物。一些抗生素，特別是那些抗厭氧菌的藥物，如果使用不當，應該具有抑制氫產生的作用，可能是他們產生副作用的原因之一。這些研究都將成為氫分子一些的重要分支。



Dig Dis Sci. 2009 Aug;54(8):1725-9. Epub 2008 Nov 26.  Links

Effect of dietary turmeric on breath hydrogen.

Shimouchi A, Nose K, Takaoka M, Hayashi H, Kondo T.

Department of Etiology and Pathogenesis, National Cardiovascular Center
Research Institute, 5-7-1, Fujishiro-dai, Suita, Osaka, 565-8565, Japan.
ashimouc@res.ncvc.go.jp

Turmeric is widely used in Indian cuisine. The main constituents of turmeric are curcumin and its analogues, which are well-known antioxidant compounds. In the present study, we hypothesized that turmeric in curry might increase bowel motility and activate hydrogen-producing bacterial flora in the colon, thereby increasing the concentration of breath hydrogen. Eight healthy subjects fasted for 12 h and ingested curry and rice with or without turmeric (turmeric knockout curry). Breath-hydrogen concentrations were analyzed every 15 min for 6 h by gas chromatography with a semiconductor detector. Curry with turmeric significantly increased the area under the curve of breath hydrogen and shortened small-bowel transit time, compared with curry not containing turmeric. These results suggested that dietary turmeric activated bowel motility and carbohydrate colonic fermentation.

全文下載

全文

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-250056.html>

第 27 章 氫分子研究學者、組織、學術會議

27-1 氫分子醫學研究學者

1.大陸氫分子醫學權威孫學軍教授



孫學軍，教授。從事氣體生物學效應研究。

目前兼任美國 Loma Linda 大學生理學系聘請為客座教授、國際氣體醫學雜誌 Medical Gas res 副主編、Journal of Trauma & Treatment 和“中華航海醫學與高氣壓醫學雜誌”編委、中華航海醫學專業委員會委員、中華航海醫學潛水高氣壓醫學專業委員會副主任委員、上海高氣壓醫學專業委員會副主任委員、軍隊醫學科學技術委員會航海醫學專業委員會常務委員、軍隊高氣壓醫學專業委員會副主任委員。

孫學軍教授一直從事氣體生物學效應研究，在國際同行中有一定知名度。2010 年 2 月，受國際氫氣醫學研究著名學者日本醫科大學老年病研究所太田成男教授邀請，曾作為唯一的特邀大會報告參加日本氫氣醫學學術年會。2011 年 3 月，參加“可降解醫用生物材料北京香山會議”，並被邀請做專題報告。

2.日本著名氫氣生物學研究者太田成男教授

已有 1143 次閱讀 2013-8-2 12:07 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:人物紀事

太田成男（Shigeo Ohta），日本醫科大學老年病研究所首席教授，1951 年生於日本福島縣。1974 年畢業於東京大學理學部。1979 年完成東京大學研究生部藥學系研究科博士課程後，歷任瑞士巴塞爾大學生命中心研究所研究員，自治醫科

大學講師、副教授，自 1994 年起任現職。他從 30 餘年的研究中發現，線粒體所具有的機能，和人的身心健康密切相關。他是日本線粒體研究最著名的科學家第。先後擔任日本線粒體學會理事長、日本 Cell Death 學會理事長、氫分子生物醫學研究會理事長等職務。著有與作家瀨名秀明氏合著的《與線粒體共存》（角川書店）、《線粒體的威力》（新潮社）等多部著作。

在氫氣生物學效應領域，太田教授于 2007 年 7 月在國際著名醫學雜誌《自然醫學》上發表第一篇關於少量氫氣治療疾病的研究，提出氫氣選擇性抗氧化的新概念，啟動了氫氣治療疾病的國際研究熱潮。該文章發表以來，引起國際學術界的極大關注，目前已經被引用 450 多次，來自日本、中國和美國等國家的眾多學者圍繞呼吸氫氣、飲用氫氣水和注射氫氣鹽水等對各類疾病治療效果的評價進行了廣泛研究，已經先後用動物試驗研究證明氫氣對 80 多種重要疾病具有治療作用。太田教授聯合美國的張和教授、Nakao 教授和中國的孫學軍教授于 2011 年 5 月創辦《醫學氣體研究》雜誌，目前已經成為氫氣生物醫學研究學術論文發表的最主要期刊。

太田教授是氫氣生物學的奠基人，不僅提出了氫氣治療疾病的選擇性抗氧化理論，而且率先在國際上證明氫氣對腦缺血、肝臟缺血、心肌缺血、肥胖、巴金森病具有治療作用，積極和企業合作開發氫氣水等相關產品，並在企業贊助下建立國際上第一個專門研究氫氣生物學效應的氫氣醫學研究中心，而且他自己熱心幫助和指導年輕學者開展氫氣生物學研究，也積極開發相關氫氣相關產品，大力推動日本氫氣臨床轉化醫學研究，撰寫多部健康有關科譜書籍，對日本和國際氫氣生物醫學的發展作出了不可替代的作用。

太田成男教授是國際上最早開展氫氣生物學效應研究的著名專家，2007 年在《自然醫學》上發表長文“氫氣的選擇性抗氧化”奠定了氫氣生物醫學的基礎。從那時起，國際上迅速掀起一波研究氫氣治療疾病的熱潮。

目前國際上已發表 70 多篇氫氣生物學研究論著。隨後，有人又用肝和心肌缺血動物模型，證明呼吸 2% 的氫氣可治療肝和心肌缺血再灌注損傷（Fukuda et al. 2007; Hayashida et al. 2008）。美國學者發現，呼吸 2% 的氫對小腸移植後炎症反應（Buchholz et al. 2008）和心臟移植後損傷（Nakao et al. 2010）同樣具有顯著保護作用。我們的研究也證明，呼吸 2% 的氫可治療新生兒腦缺血缺氧損傷（Cai et al. 2008）。最近又有學者發現，呼吸氫氣對脊髓缺血（Huang et al. 2010）、腦外傷（Ji et al. 2010）和膿毒症（Xie et al. 2010）和多器官功能衰竭（Xie et al. 2010）。

雖然呼吸氫可治療器官移植、缺血再灌注損傷、炎症等氧化應激性疾病，但是通過呼吸的方法不僅在氣體混合過程中存在爆炸的危險，而且需要比較特殊的設備，操作比較複雜，難以在臨床上推廣，因此，探索更加方便實用的給氫方法也是需要探討的重要問題。國內外學者先後採用飲用飽和氫氣水作為給氫的治療方法，發現飲用氫氣水可治療腎移植排斥反應（Kajiyama et al. 2008）、動脈硬化

(Ohsawa et al. 2008)、應激性神經損傷(Sato et al. 2008)、人類 II 型糖尿病(Nagata et al. 2009; Nakao et al. 2010)、小鼠基因缺陷慢性氧化應激損傷(Nakashima-Kamimura et al. 2009)、結腸炎(Kajiya et al. 2009)、化療藥順鉑引起的腎損傷(Kitamura et al. 2009; Kitamura et al. 2010)、巴金森病(Fu et al. 2009; Fujita et al. 2009)、腎移植後腎病(Cardinal et al. 2010; George et al. 2010)和放射損傷(Qian et al. 2010)。

採用腹腔或靜脈注射飽和氫鹽水，證明該氫對新生兒腦缺血缺氧損傷後行為學、腦梗死體積和組織損傷程度均有明顯改善作用，早期治療可明顯改善新生兒腦缺血缺氧損傷 2 月後神經功能和學習記憶能力(Cai et al. 2009)。我們隨後證明，該注射液對小腸缺血再灌注損傷(Zheng et al. 2009; Mao et al. 2009; Chen et al. 2009)、心(Sun et al. 2009; Zhang et al. 2010)、腎(Wang et al. 2009)缺血再灌注損傷、慢性肺型氧中毒(Sun et al. 2010; Zheng et al. 2010)和一氧化碳中毒遲發性腦病(Shen et al. 2010; Sun et al. 2010)均具有顯著治療作用。我們先後與國內外 40 多家單位開展合作，開展飽和氫鹽水對各種氧化損傷和炎症相關疾病治療的研究。結果發現，注射飽和氫鹽水對老年性癡呆(Li et al. 2010; Wang et al. 2011)、脊髓創傷(Chen et al. 2010)、燒傷休克(Fu et al. 2010)、急性胰腺炎(Chen et al. 2010)、肝硬化(Sun et al. 2010)、膽管阻塞性肝硬化(Liu et al. 2010)和百草枯中毒(Liu et al. 2011)等具有顯著的治療效果。日本學者後來也發現，局部使用含氫生理鹽水對視網膜缺血和角膜燒傷引起的血管增生具有良好的治療作用(Oharazawa et al. 2010; Kubota et al. 2010)，腹腔注射含氫生理鹽水可以治療腎臟缺血再灌注損傷(Shingu et al. 2010)。實驗結果提示，作為一種簡便而且廣泛抗氧化抗炎症損傷的有效給氫途徑，給予含氫生理鹽水等溶液有望成為許多疾病的一種治療手段。

上述大量動物和人體研究表明，作為一種選擇性抗氧化物質，氫對很多疾病具有治療作用，具有十分廣闊的應用前景，也推翻了氫氣屬於生理惰性氣體的觀點。那麼，為什麼氫氣具有治療疾病的作用？

這次活動將給你機會讓世界定級氫氣生物學研究專家解釋這個神奇的生命現象。

Curriculum Vitae

Shigeo Ohta PhD.

(Born on June 2, 1951, 58 year-old)

(male and married)

Present Status:

Professor and Chairman of Department of Biochemistry and Cell Biology, Institute of Development and Aging Sciences, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Address:

1-396, Kosugi-machi, Nakahara-ku, Kawasaki-city, Kanagawa-pref., 211-8533, Japan

e-mail: ohata@nms.ac.jp, Tel: +81-44-733-9267 Fax: +81-44-733-9268

Education

March 1970: Graduate from Aizu Senior High School

March 1974: Graduated from Faculty of Science of the University of Tokyo

March 1979: proceeded to the degree of PhD, Division of Pharmaceutical Sciences of the University of Tokyo

Professional history:

April 1979: Research associate of School of Medicine Gunma University

July 1980: Assistant Professor of School of Medicine Gunma University

December 1981: Research associate of Biocenter, Basel University, Switzerland

February 1985: Assistant Professor of Jichi Medical School

November 1991: Associate Professor of Jichi Medical School

October 1994- present: Professor and Chairman of Department of Biochemistry, Institute of Development and Aging Sciences, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

April 2002-March 2006: Director of Institute of Development and Aging Sciences, Nippon Medical School

Editors

Associate Editor of Mitochondrion (2005~present)

Associate Editor of Journal of Alzheimer's Disease (2005~2007)

Associate Editor of Medical Gas Research (2010~)

Committee

The president of The Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine

The president of The Japanese Society for Cell Death Research
Committee member of The Japanese Society of Biochemistry

Main Scientific fields:

Molecular and Cellular Biology,
Mitochondriology,
Molecular Biology on Oxidative stress
Hydrogen medicine

Evaluation Internationally introduced on the Web site with scoring publications
see

<http://www.mitochondrial.net/showauthor.php?surname=Ohta&initials=S>

On January 7, 2011

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-404286.html>

達人道－水素的達人（1）太田教授の研究

<http://www.youtube.com/watch?v=4JdW5oYx8mc>

請到日本醫學大學大學院醫學研究科的太田成男教授來節目中接受主持人生島シロシ的訪問。

生島：讓我介紹氫的達人日本醫學大學大學院醫學研究科的田成男教授。太田教授是第一位研究氫的人。他在美國的醫學雜誌 Nature Medicine 中發表了「氫能去除體內中的活性氧（自由基）」論文。

太田：老实說、最近我也对氫非常地感興趣、氫的力量真的那麼有魅力嗎？

生島：真的是具有非常大的魅力。氫是現今世界最受注目的話題。

太田：我於 2007 年時、發表了第一次的論文。至今 5 年、在世界中陸陸續々
共發表有約 250 件以上的論文。

生島：為什麼是氫呢？

太田：其實我們是在 2005 年時正式開始研究、花了 7 年多的時間、終於慢慢地被世間認同。

生島：在秋天時（2012 年 11 月）、被刊登在週刊誌「氫水特集」連續 2 週、頗受好評。

太田：是阿、有接受訪問。

生島：我們日本人容易患癌症、產生癌症原因的活性氧（自由基）、真的能去除嗎？

太田：是的。

生島：是以怎樣的構造、方式。

太田：以最基本 H_2O 化學式的原理所構成。氫＝可溶解水也可溶解油脂。細胞的外面是油脂、裏面的成分是水。溶解了水、也溶解了油脂、尚且是氫是宇宙中最小的分子、可流至身體的每個部分、各個細胞。所以可完完全全地浸透至各個不好的地方。將對人體不好活性氧（自由基）去除。

生島：氫是肉眼看不到的東西。

太田：是的。它是肉眼看不到的。可是它是可測量的。

生島：可測量的。

太田：是的。可測量的。它如果不能測量的話、就不能研究了。

生島：活性氧（自由基）是對人體不好的。聽起來感覺像似對人體有幫助的。

原來是要去除它。

太田：氫有最大的 2 個效能

氫的力量 1. 它會直接和活性氧（自由基）起衝突、而變成水而自然消失。 氫的力量 2. 有助於將活性氧（自由基）去除的酵素增加。

生島：為什麼會產生活性氧（自由基）？

太田：會產生活性氧（自由基）的原因是線粒體在製造能源時所產生的。到目前為止、聽到活性氧（自由基）都認為它是不好的。人體有時也需要活性氧（自由基）的某個部分。最近、才將它分為善玉和惡玉活性氧（自由基）2 種。其實、如果將善玉活性氧（自由基）去除的話、壽命也會變短。所以我的研究中、我如何將惡玉活性氧（自由基）消去、把善玉活性氧（自由基）留下、這是我課題。

生島：我家有一台產氫水的飲水機。我的狗已經 18 歲、第 2 次得到腦部梗塞、不太能走、獸醫師告訴我說「非常危險」。剛好那時買了產氫水的飲水機，

我們就儘量讓牠喝、結果居然很驚奇地就復元了。獸醫師問說「給了牠什麼」。我們回說「是讓牠喝了氫水」。大田教授您覺得如何？

太田：是很有可能的。活性氧（自由基）是萬病的根源。癌症和腦部梗塞完全是不同的病。癌症有癌症的原因、腦部梗塞有腦部梗塞的原因。可是最大的根源都是來自活性氧（自由基）的因素。所以兩者都可達到抑制的效應。現在、有專對人以氫做治療的腦部梗塞醫院。

太田教授發表的氫氣生物學論文 17 篇

1. Ohsawa, Ikuroh, Masahiro Ishikawa, Kumiko Takahashi, Megumi Watanabe, Kiyomi Nishimaki, Kumi Yamagata, Ken-ichiro Katsura, Yasuo Katayama, Sadamitsu Asoh, and Shigeo Ohta. "Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals." *Nature medicine* 13, no. 6 (2007): 688-694.
2. Fukuda, Kei-ichi, Sadamitsu Asoh, Masahiro Ishikawa, Yasuhiro Yamamoto, Ikuroh Ohsawa, and Shigeo Ohta. "Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 361, no. 3 (2007): 670-674.
3. Hayashida, Kentaro, Motoaki Sano, Ikuroh Ohsawa, Ken Shinmura, Kayoko Tamaki, Kensuke Kimura, Jin Endo et al. "Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury." *Biochemical and biophysical research communications* 373, no. 1 (2008): 30-35.
4. Cai, Jianmei, Zhimin Kang, Wen Wu Liu, Xu Luo, Sun Qiang, John H. Zhang, Shigeo Ohta et al. "Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model." *Neuroscience letters* 441, no. 2 (2008): 167-172.
5. Nagata, Kazufumi, Naomi Nakashima-Kamimura, Toshio Mikami, Ikuroh Ohsawa, and Shigeo Ohta. "Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice." *Neuropsychopharmacology* 34, no. 2 (2008): 501-508.
6. Ohsawa, Ikuroh, Kiyomi Nishimaki, Kumi Yamagata, Masahiro Ishikawa, and Shigeo Ohta. "Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice." *Biochemical and biophysical research communications* 377, no. 4 (2008): 1195-1198.
7. Sato, Yasunori, Shizuo Kajiyama, Akiko Amano, Yoshitaka Kondo, Toru Sasaki, Setsuko Handa, Ryoya Takahashi et al. "Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/GNL knockout mice." *Biochemical and biophysical research communications* 375, no. 3 (2008): 346-350.

8. Fu, Yuan, Mikako Ito, Yasunori Fujita, Masafumi Ito, Masatoshi Ichihara, Akio Masuda, Yumi Suzuki et al. "Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease." *Neuroscience Letters* 453, no. 2 (2009): 81-85.
9. Nakashima-Kamimura, Naomi, Takashi Mori, Ikuroh Ohsawa, Sadamitsu Asoh, and Shigeo Ohta. "Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice." *Cancer chemotherapy and pharmacology* 64, no. 4 (2009): 753-761.
10. Oharazawa, Hideaki, Tsutomu Igarashi, Takashi Yokota, Hiroaki Fujii, Hisaharu Suzuki, Mitsuru Machide, Hiroshi Takahashi, Shigeo Ohta, and Ikuroh Ohsawa. "Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury." *Investigative ophthalmology & visual science* 51, no. 1 (2010): 487-492.
11. Ohta, Shigeo, Atsunori Nakao, and Kinji Ohno. "The 2011 medical molecular hydrogen symposium: an inaugural symposium of the journal medical Gas research." *Med Gas Res* 1, no. 1 (2011): 10.
12. Hanaoka, Teruyasu, Naomi Kamimura, Takashi Yokota, Shinro Takai, and Shigeo Ohta. "Molecular hydrogen protects chondrocytes from oxidative stress and indirectly alters gene expressions through reducing peroxynitrite derived from nitric oxide." *Medical gas research* 1, no. 1 (2011): 18.
13. Kamimura, Naomi, Kiyomi Nishimaki, Ikuroh Ohsawa, and Shigeo Ohta. "Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice." *Obesity* 19, no. 7 (2011): 1396-1403.
14. Terasaki, Yasuhiro, Ikuroh Ohsawa, Mika Terasaki, Mikiko Takahashi, Shinobu Kunugi, Kang Dedong, Hirokazu Urushiyama et al. "Hydrogen therapy attenuates irradiation-induced lung damage by reducing oxidative stress." *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 301, no. 4 (2011): L415-L426.
15. Ohta, Shigeo. "Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 1820, no. 5 (2012): 586-594.
16. Hayashida, Kei, Motoaki Sano, Naomi Kamimura, Takashi Yokota, Masaru Suzuki, Yuichiro Maekawa, Akio Kawamura et al. "H₂ Gas Improves Functional Outcome After Cardiac Arrest to an Extent Comparable to Therapeutic Hypothermia in a Rat Model." *Journal of the American Heart Association* 1, no. 5 (2012).
17. Yoritaka, Asako, Masashi Takanashi, Masaaki Hirayama, Toshiki Nakahara, Shigeo Ohta, and Nobutaka Hattori. "Pilot study of H₂ therapy in Parkinson's disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial." *Movement Disorders* (2013).

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-713480.html>

3. 日本著名氫氣生物學者中尾博士

已有 1201 次閱讀 2013-8-3 06:43 | 個人分類: 氫氣生物學 | 系統分類: 人物紀事 | 關鍵字: 生物學 博士

中尾博士現任日本兵庫醫科大學急救醫學和小兒外科學副教授，曾任美國匹茲堡大學心臟血管外科副教授，國際外科學會會員，《醫學氣體研究》副主編。2011 年中尾博士曾組織一個醫療隊，從美國飛往日本，趕赴海嘯災區一線開展醫療服務。他長期從事一氧化碳和氫氣對器官損傷保護的研究，尤其是在器官移植損傷方面有比較深入的研究。

中尾博士是美國最早開展氫氣生物醫學研究的學者，2008 年他發表的呼吸氫氣降低小腸移植損傷的文章已經成為這個領域的經典文獻之一。在國際上他的小組率先證明氫氣具有抗炎作用，並全面探討了氫氣呼吸對小腸和心臟器官移植後損傷、機械通氣和高分壓氧氣引起肺損傷保護的研究。採用飲用氫氣水，證明氫氣水對腎臟器官移植後腎病、對抗氧化衰老的效應。他積極開展氫氣的臨床效應研究，曾最早證明氫氣水可提高惡性腫瘤放射治療後生活品質下降和治療代謝綜合征等作用。在氫氣作用機制方面，他不僅證明氫氣的抗炎症作用，而且提出氫氣可誘導內源性抗氧化作用，該作用是依賴於 Nrf2 通路介導的多種抗氧化酶基因表達上調。他在美國積極推廣氫氣水提高人體健康的概念，受到美國國家航空航天局的關注，並和該機構合作開展氫氣對太空輻射損傷的探索性研究。

中尾教授是日本抗震救災英雄，那 2011 年大地震海嘯後，他立刻從美國飛回日本，經歷各種困難，最後進入災區，利用個人的醫術給災區的民眾解決醫療衛生問題，在後期擔任美國救援部隊的翻譯工作。以下是關於他這段經歷的一個英文介紹。他在救災中表現出的愛國精神值得學習，是一位令人尊重的日本學者。

<http://pittsburgh.cbslocal.com/2011/03/30/surgeon-recounts-devastation-in-japan/>

PITTSBURGH (KDKA) — A Japanese surgeon, who works in Pittsburgh as a transplant researcher, was called on as part of a Japanese medical disaster team.

The team of two doctors, two nurses and a pharmacist took care of people in need in the area hit hardest.

Dr. Atsunori Nakao didn't know what to expect when he arrived in his home country to help after the earthquake and tsunami.

After a 12-hour flight from Detroit to Tokyo, he couldn't get to the countryside where people needed help. The trains weren't running.

A friend picked him up, but had to wait five hours for a tank of gas.

They drove nearly 200 miles in the snow to a school that had become a shelter for 1,500 people, huddled in blankets.

"As far as I know, more than 200,000 in shelters without heat, without power," says Dr. Nakao.

There was no running water and no food. "Just giving us the one rice bowl in the morning, one rice bowl in the evening. No meat. No fish at all," he said.

There were many older people. Some had high blood pressure, diabetes and infections because of the unsanitary conditions.

He had no medicine – only a bag of Hershey's chocolates. Despite the hopelessness, they peacefully stood in line.

"They were always thinking about older people and kids. That was amazing. There was not any violence. I didn't see anyone shouting or angry or nothing," he described.

Medicine arrived the next day, but all the medicine in the world couldn't fix the anguish.

"People sort of lost everything immediately," Dr. Nakao said. "Families, kids, everything."

When the American Army came, he served as a translator. "They brought food, or toys, or water. They helped a lot."

Dr. Nakao was there for a week and even got sick himself. When it was time to go, he wished he could have done more. "My heart is very...that's painful. That's all."

He expects conditions have improved, but believes help is still needed. The donations can be applied to food, medicine, shelter, or whatever need is greatest at the time.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-713692.html>

4. 美國的是一個日本裔學者 Atsunori Nakao, M.D.

這個學者主要是研究一氧化碳對器官保護的，86 年上大學，現在估計 40 歲左右，08 年開始發表氫的研究，肯定受到太田成男教授啟發，原來我以為是從日本帶過去的，後來瞭解到是他們獨立開展的工作。目前他們又開始用一氧化碳和氫聯合作用，取得了更好的效果，應該是一個方向。他們的文章已經投出，估計不久可見發表更多。

<http://stiresearch.health.pitt.edu/personnelDetail.asp?pid=3036&id=603&ptype=2&pnavcat=2>

5. 美國的另一個是中國裔學者 John h zhang

他們與我有長期合作，對氫也十分有興趣，但發現的作用與我們有一定區別，我也不好理解，難道美國的動物與我們不一樣？

Professor of Neurosurgery, Anesthesiology, and Physiology & Pharmacology, Director of Neurosurgery Research, Director of Anesthesiology Basic Science Research, Associate Chair and Physiology Graduate Program Coordinator, Loma Linda University School of Medicine, Loma Linda, CA 92350, Tel: 909-558-4723; Fax: 909-558-0119, <http://www.llu.edu/llumc/neurosciences/zhang/>

6. 氫氣研究審稿專家匯總

美國三個單位、日本 5 個單位，中國 2 個單位，匈牙利一個單位。這些學者可以作為氫氣生物學研究的審稿專家。這裡也可以說是氫氣學者的名人堂。

Y. Ueda

Section of Psychiatry, Department of Clinical Neuroscience,

Miyazaki University, 5200 Kihara, Kiyotake,

Miyazaki 889-1692, Japan

e-mail: usan@med.miyazaki-u.ac.jp

從事氫氣釋放新藥物研究的神經科學領域

Ferenc Domoki,

Department of Physiology

University Teaching Hospital Orosháza, Orosháza, H-5900, Hungary

E-mail: domoki@phys.szote.u-szeged.hu

從事氫氣對新生兒窒息的匈牙利科學家發表在新生兒國際 1 篇

Xie Kelian

Department of Anesthesiology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin

300052, P. R. China.

E-mail: xiekeliang2001@yahoo.com.cn

從事系統炎症方面的中國年輕科學家發表在 shock2 篇 Brain res1 篇

Mami Noda

Associate Professor

Laboratory of Pathophysiology

Department of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Faculty of Pharmaceutical Sciences

E-mail: noda@phar.kyushu-u.ac.jp

從事氫氣治療巴金森病的日本女學者發表 Plos one

Kenichi Tamama, M.D., Ph.D.

320 West 10th Avenue, M364C Starling Loving Hall, Columbus, OH 43210

Tel: 614-366-8527 Fax: 614-366-1183

E-mail: Kenichi.Tamama@osumc.edu

從事氫氣調節幹細胞分化的美國學者，BBRC1 篇

Toshi Kawai

Department of Immunology, The Forsyth

Institute, 140 The Fenway, Boston, MA 02115, USA.

Fax: +1 617 892 8437.

TKawai@forsyth.org

從事氫氣釋放和氫氣治療結腸炎的哈佛大學學者，發表在 BBRC 兩篇

Kinji Ohno

Division of Neurogenetics, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya

University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai, Showa-ku, Nagoya 466-8550,

Japan

Fax: +81 52 744 2449

ohnok@med.nagoya-u.ac.jp

Motoaki Sano

Department of Regenerative Medicine and Advanced Cardiac Therapeutics, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan.

Fax: +81 3 5363 3875

Toshi Kawai

Department of Immunology, The Forsyth

Institute, 140 The Fenway, Boston, MA 02115, USA.

Fax: +1 617 892 8437.

TKawai@forsyth.org

Kinji Ohno

Division of Neurogenetics, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

Fax: +81 52 744 2449

ohnok@med.nagoya-u.ac.jp

Masafumi Ito, MD, PhD.

1-1 Naka-fudogaoka, Kakamigahara, Gifu 504-0838, Japan.

Tel: +81-58-371-4646;

Fax: +81-58-371-4412;

E-mail: mito@giib.or.jp

Motoaki Sano

Department of Regenerative Medicine and Advanced Cardiac Therapeutics, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan.

Fax: +81 3 5363 3875

msano@sc.itc.keio.ac.jp

Shigeo Ohta

Department of Biochemistry and Cell Biology, Institute of Development and Aging Sciences, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-396 Kosugi-cho,

Nakahara-ku, Kawasaki City 211-8533, Japan. 2Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan.

Email: ohta@nms.ac.jp

Gerald Matchett

Division of Neurosurgery, Loma Linda University Medical Center, 11234 Anderson Street, Room 2562B

Loma Linda, California 92354, USA

Tel: 909-558-4723

Fax: 909-558-0119 E-mail: geraldmatchett@gmail.com

Atsunori Nakao , M.D.
Research Assistant Professor
E1551, Thomas E Starzl Biomedical Science Tower
Pittsburgh, PA 15213
Phone: (412) 648-9547
Fax: (412) 624-6666
Email: anakao@imap.pitt.edu

John H. Zhang

MD., Ph.D., Division of Neurosurgery, Loma Linda University Medical Center, 11234 Anderson Street, Room 2562B

Loma Linda, California 92354, USA

Tel: 909-558-4723

Fax: 909-558-0119

E-mail: johnzhang3910@yahoo.com

27-2 氫分子研究相關組織

1.計畫籌備成立中國氫分子生物醫學學會

已有 1089 次閱讀 2013-7-29 17:30 |個人分類:氫氣醫學臨床|系統分類:科研筆記|
關鍵字:中國 計畫 醫學

計畫籌備成立中國氫分子生物醫學學術委員會

自 2007 年日本學者率先發現小劑量氫氣的生物學效應以來，日本學者已經在 2008 年成立日本氫氣生物學學會，吸收國家上氫氣生物學領域的學者和一些從事醫學氣體研究的學者共同創辦了《Medical Gas Research》。

氫氣生物學效應研究，中國學者的研究規模最大，到目前已經發表中文學術論文 100 多篇，英文論文 120 多篇，許多氫氣的生物學效應，例如膿毒症、各類急性放射性損傷、一氧化碳中毒腦病、急性胰腺炎、老年性癡呆、糖尿病視網膜病變、糖尿病勃起功能障礙、新生兒缺血缺氧性腦損傷、脊髓創傷、鎮痛、肝硬化、減壓病、氧中毒、皮瓣移植損傷、心臟移植損傷、小腸缺血、慢性結腸炎、紫外線皮膚損傷、全腦缺血、燒傷後復蘇、雜訊性耳聾、睪丸缺血、輸尿管阻斷腎損傷、膽管阻斷肝損傷、糖尿病皮膚炎症反應、肺動脈高壓、脂代謝異常和慢性乙型肝炎等都是中國學者首先發表的。不過中國的研究主要是在動物實驗研究方面，在臨床研究方面遠遠落後於日本學者，例如目前國際上 20 多篇臨床初步研究中只有中國學者的 2 篇。導致這種局面的最重要原因是中國過去沒有成熟的產品，依靠進口開展臨床研究難以獲得大量可以被直接飲用的合格的氫水產品，這已經是這個領域的一塊心病，雖然過去曾經有不少企業嘗試生產，但都沒有最終拿到符合標準的產品，最近北京一家公司終於解決了這個問題。經過我們的監測，該公司的產品氫氣含量完全可以滿足開展動物和臨床研究的需要，這是從事氫氣生物學研究的一件大事，因此特寫下此文以祝賀。上月在該公司的大力協助下，成立了全國氫氣生物醫學專業委員會籌備組，預計將在年底正式成立全國學術組織，這將給這一領域的中國學者的學術交流，促進氫氣生物醫學研究的健康快速發展奠定重要基礎。歡迎全中國從事氫氣生物醫學相關研究的學者和企業積極參與和支持該學會工作。

以下是該公司相關資訊介紹和網站位址，有興趣可以訪問聯繫洽談合作研究，特別鼓勵開展臨床效應的研究。<http://www.waterh2.com/tabid/3979/Default.aspx>。

經過 9 個月的日夜奮戰，我們的第一批產品終於可以面向市場了，這是一個艱辛的過程。在這 9 個月裡，我們沒有喊口號，沒有想像我們能獲得多少利潤，沒有計較誰做得多誰做的少，大家都在低頭把自己手頭的工作盡善盡美的做完，

無論是工廠的工人還是運作管理人員。我最常跟大家說的一句話就是“這是食品，絕對不能出任何問題”。或許這就是我們的企業文化，也是在活力氫源對消費者的承諾。

從我們拿到核心專利技術“物理納米氣液混合技術”開始，我們就告訴自己，我們的產品必須比國外同行業的含氫量和穩定高出一倍，否則產品沒有立足之地。當我們第一批量產產品下線後，測試出來含氫量和穩定性都超過我們得預期。欣喜若狂這個詞形容在場的每一個人再恰當不過了。為了保證產品的穩定性，我們尋找了全國各地甚至日本、美國最先進的包裝企業，怎樣才能在極短時間內密封？怎樣才能保證包裝材料的密度足夠大？怎樣才能不與化學性質活潑的氫氣產生反應？這些問題讓這些多年行業優秀企業也感到十足的頭疼。最終我們採用雙邊瞬封技術枕頭包，且拒絕一切易撕口、易飲嘴或者蓋子之類，這樣的目的是保持氫氣長時間能夠老實的呆在裡面，為了保證用戶能夠喝到負電位均值在-500mv 的富氫水，我們確實妥協了很多，但我們認為我們的選擇是正確的，如果存放同樣時間的其他品牌的富氫水開袋測試，一測便知。

今天我們可以自豪的說，在市場空缺的中國，我們必將以行業領袖的身份帶領著國內用心做事的企業去更加關注消費者的健康。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-712302.html>

2.祝賀氫分子醫學康復專業委員會成立大會圓滿成功

已有 1202 次閱讀 2013-2-28 09:03 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:namespace 成功 office 委員會 style

2月26日在上海第二軍醫大學錦雪苑賓館學術報告廳召開第一屆氫分子醫學學術回會議，參加會議的代表來自國內36家科研機構，參加會議的代表包括本次會議的承辦和資助企業上海全人水素科技有限公司的研究人員和市場代表，共350餘人。

本次大會的主要目的是宣佈成立上海氫分子醫學康復專業委員會，專業委員會委員全部來自國內從事氫氣生物醫學研究的一線研究學者，大會在祝賀上海氫分子醫學康復專業委員會的同時，特別邀請國內從事氫氣生物學效應研究的學者給代表就國內外最近進展和部分專題進行介紹。本人有幸作為該專業委員會主任委員和本次大會的主席，記錄本次會議如下。

會議對目前氫分子醫學研究的喜人局面表示樂觀的同時，對目前“包治百病”現

象表示擔憂，我們表示將歡迎和支持關於氫氣無效的陰性研究報導，注重氫氣的使用安全性的同時，將積極爭取來自國家、地方和企業的研究支援。我們將總結這次會議的經驗和不足，為將來舉行更高水準的學術交流活動奠定基礎。完全可以說，這次大會將在中國氫氣生物學研究歷史上具有里程碑意義的大會。

會議的主要報告內容：

會議安排

第一階段：主持人：孫學軍、張作明

8:30----9:05 氫氣對輻射損傷治療的研究進展 第二軍醫大學 蔡建明教授

蔡建明教授是目前國際上從事氫氣對輻射損傷防護研究最多，研究深度最大的學者，關於氫氣抗輻射方面的研究，該課題組先後在國際上首次報導氫氣對各類輻射高敏感和中敏感器官的防護效果，效果幾乎和目前國際上最強的輻射防護藥類似。由於傳統的輻射防護藥物存在副作用巨大、價格昂貴等不利因素，而氫氣幾乎沒有發現任何副作用，因此氫氣在輻射防護領域將具有巨大的應用前景。蔡教授的報告對國際上該領域進行了全面總結，並提出了將來在氫氣抗輻射作用機制方面的設想和計畫。

9:05----9:40 氫氣對代謝性疾病治療的研究進展 泰山醫學院 秦樹存教授

秦樹存教授是國際上從事脂蛋白領域的重要學者，他們關於氫氣在脂蛋白代謝方面的研究在國際上獨樹一幟，對解釋氫氣對糖尿病、動脈硬化等代謝性疾病的原因提供了關鍵證據，秦教授的報告不僅對代謝性疾病領域的研究進行了總結分析，而且提出了許多新的研究設想和建議，是本次大會的亮點之一。

9：40-9：50 休息

第二階段：主持人：秦樹存、蔡建明

9:50----10:25 氫氣在眼科疾病的研究進展 第四軍醫大學 張作明教授

張教授主要從事氫氣在眼科疾病治療的研究，他的報告對眼科疾病治療的研究進行了全面總結，特別提出了對某些已經發表論文結果的“懷疑”，張教授的報告中給該領域的研究提出了許多質疑和問題，許多問題都是影響該領域的關鍵問題。

10:25----11:00 氫氣和植物抗性關係的研究 南京農業大學 沈文飆教授

這是本次會議中特別邀請的關於植物生物學效應研究的報告，這一報告給我們帶來的資訊不僅是精彩，簡直就是震撼，許多代表都對氫氣的植物效應表示出極大興趣。和動物的效應不同，植物可以直接產生氫氣，氫氣對植物的效應存在全方位，效應巨大的特點。關於氫氣生物學效應的研究，如果有可能在短時間內出

現突破，關於植物生物學效應的研究可能是一個突破點。幸運的是，目前這一領域正被中國學者全面領先。我們盼望突破可以出現在中國大地。

11:00----11:35 氫氣生物學研究進展 第二軍醫大學 孫學軍教授

過去幾年，我在中國 20 多個城市，作過大概 60-70 場學術報告，幾乎都是講氫氣生物學效應的科普知識，由於這次會議的代表都幾乎不需要科普，我從氫氣的研究歷史，氫氣的機制，已經研究中存在的問題等方面，第一次嘗試。效果如何，只能讓其他代表來評判。

第三階段：專題報告 主持人：叢峰松、周義德

13:30----16:00

報告人	單位	題目
1. 周義德副教授	長海醫院	氫氣對雜訊性耳聾的治療作用
2. 孫漢勇博士	東方肝膽外科醫院	氫氣對肝損傷的系列研究
3. 陳雅麗博士	河北醫科大學	氫氣對血管增生作用的分子機制
4. 范敏副主任醫師	常州人民醫院	氫氣對糖尿病性功能障礙的治療作用
5. 叢峰松教授	上海交通大學	氫化珊瑚鈣的抗氧化作用研究
6. 黃國慶博士	中山大學	氫氣腹腔注射治療疾病和氫氣代謝規律
7. 于甯教授	解放軍總醫院	氫氣預防雜訊性耳聾的機制研究

休息 15：50-16：00

第四階段：專家發言 主持人：趙曉民、于寧

16:00----17:45

1. 王友彬副教授	北京協和醫院	氫氣對皮瓣移植後炎症損傷的治療作用

2. 于攀博士	南京總醫院	氫氣對糖尿病皮膚損傷治療作用
3. 孫強博士	海軍總醫院	氫氣對血管移植後內膜增生的治療作用
4. 陳盛博士	浙江大學附屬 2 院	氫氣在中樞神經系統疾病中的研究進展
5. 王政教授	上海全人健康實驗室	今日水素應用簡介
6. 翟曉博士	第二軍醫大學	乳果糖誘導氫氣治療腦缺血的研究
7. 時佳子博士	第二軍醫大學	呼吸高濃度氫氣治療新生兒腦缺血缺氧
8. 楊翔博士	同濟大學	氫氣對子癇的治療作用
9. 耿文葉老師	復旦大學	氫氣生理鹽水對 COPD 的治療作用
10. 劉文武博士	江蘇淮安人民醫院	氫氣對乙肝患者氧化應激的臨床治療研究

下午的發言也十分精彩，遺憾的是沒有全部聆聽。

本次大會的成功當然離不開所有代表和專業委員會的大力支持，但上海全人水素科技有限公司的大力支持是本次會議成功召開的關鍵。在這裡特別感謝上海全人水素有限公司董事長李朝陽先生。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-665778.html>

3.日本醫科大學成立氫氣分子醫學中心

已有 4338 次閱讀 2008-11-12 12:48 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:海外觀察|關鍵字:日本，氫氣,氫分子醫學

About the establish and the administration of "Center of Molecular Hydrogen Medicine".

Having "Letter of Thanks" from Japan Medical School by our contribution research in Japan Medical School-establish and administration "Center of Molecular Hydrogen

Medicine" on June 25, 2008.

I have believed in the possibility of "Hydrogen Medicine".,and started this business.

I have been believed in the possibility of "Hydrogen Water" will be a kind of part in "medicine".

I have been concentrated to dip and develop "hydrogen water" business.

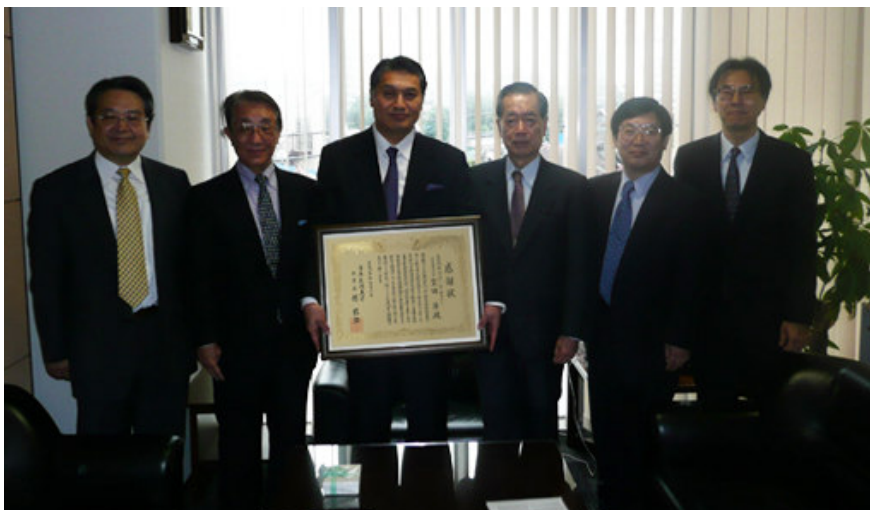
It was thankful for me,Japan Medical School had accepted my contribution and had researched "hydrogen molecular medicine" during 4 years.

I appreciate Japan Medical School had accepted our new contribution to develop the reserch of "Hydrogen Medical" -in their establish and administration of Hydrogen Molecular Medicine".

"Hydrogen Midicine" is the newest scholarly research in the world.

Our purpose of this contribution is to develop the medical and scholarly reseach of Hydrogen Medicine.

I hope Japan Medical School will make the "Center of Molecular Hydrogen Medicine" to be the greatest research center of the Hydrogen Medicine in the world.



June 25, 2008

Wataru Murota.
President
Blue Mercury, Inc.

Introducing the members in the photograph:
-from the left side

Ohichi Kawanami MD, Ph.D-Director, Institute of Gerontology

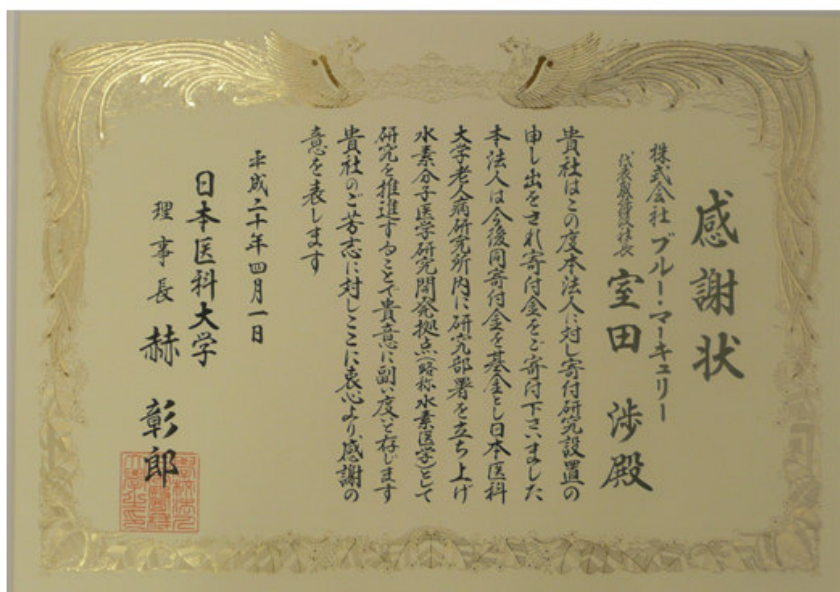
Tsutomu Araki MD, Ph.D-President, Nippon Medical School

Wataru Murota

Akiro Terashi M.D., Ph.D.-Chairman, Board of Directors of Nippon Medical School Foundation

Sigeo Ohta Ph.D-Professor

Ikurou Ohsawa Ph.D-Professor



http://www.bluemercury.co.jp/e/Hydrogen_Medicine.html

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-46414.html>

27-3 氫分子相關學術會議論壇

1. 氫分子應用論壇簡訊[轉載]

已有 783 次閱讀 2013-7-11 22:48 | 個人分類: 氫氣醫學臨床 | 系統分類: 博客新聞

今天下午在協和會堂召開全國氫分子應用論壇。並成立專家組計畫成立全國性學術委員會。掛靠衛計委下一級學會醫促會下，希望全國從事相關研究的學者積極參加。大家一起把這個工作幹好。

專家:氫分子醫學有望開啟醫學新篇章

2013 年 07 月 11 日 17:51:08

新華網北京7月11日電（記者楊進欣）20名患者，每天不到1升“水”，10周後血清總膽固醇等發生降低，載脂蛋白顯著減少。通俗來說，就是有望通過喝“水”治療或預防2型糖尿病、高血脂和高血壓等代謝綜合徵。這是泰山醫學院動脈粥樣硬化研究所秦樹存教授在中國醫療保健國際交流促進會、中華醫學雜誌主辦“2013年氫分子醫學應用研究論壇”上公佈的研究成果。上面提到的“水”是指飽和氫氣水（也稱富氫水）。這實現了中國學者在氫分子醫學領域缺少臨床研究的突破，不僅證明瞭富氫水對代謝綜合徵具有治療效果，而且從多種角度分析了這種治療效果的機制。據《氫分子生物學》作者、第二軍醫大學教授孫學軍介紹，氫氣的醫學應用研究是國際醫學生物學研究熱點。學術界比較公認氫氣是一種新型選擇性抗氧化和理想的抗炎物質，推測對延緩衰老和緩解炎症有相當作用，氫氣有望成為臨床治療和健康保健的新手段。其中，飲用飽和氫氣水（富氫水）則是最常採用的方式之一，也是目前的理想手段。飽和氫氣水，顧名思義就是氫氣含量幾近飽和的水。由於飽和氫氣水生產工藝和技術復雜，我國一直沒有涉足氫水生產領域。“2013年氫分子醫學應用研究論壇”上記者瞭解到，國內首個富氫水企業生產標準已經政府審批備案，這意味著我國已經有能力自行生產富氫水。據提交標準的北京活力氫源生物科技公司總工程師史楊介紹，該項生產技術已經向國家申報專利，所研製的產品在氫氣含量和穩定性等關鍵指標上領先。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-707293.html>

2.研究演講- 如何使用氫氣治療疾病

<http://www.youtube.com/watch?v=le8ki1zNW0I>



3.固態負氫離子研討會



8:39 新增至 已加到佇列

負氫離子研討會-1

負氫離子實際應用於疾病之醫學研討會

上傳者：[wujc001](#) | 2 年 以前 | 觀看次數：1,325



9:04 新增至 已加到佇列

負氫離子研討會-2

負氫離子實際應用於疾病之醫學研討會

上傳者：[wujc001](#) | 2 年 以前 | 觀看次數：590



8:08 新增至 已加到佇列

負氫離子研討會-3

負氫離子實際應用於疾病之醫學研討會

上傳者：[wujc001](#) | 2 年 以前 | 觀看次數：447



8:43 新增至 已加到佇列

負電離子研討會-4

負電離子實際應用於疾病之醫學研討會



8:13 新增至 已加到佇列

負電離子研討會-5

負電離子實際應用於疾病之醫學研討會

上傳者：[wujc001](#) | 2 年 以前 | 觀看次數：327



9:29 新增至 已加到佇列

負電離子研討會-6(重點)

負電離子實際應用於疾病之醫學研討會

上傳者：[wujc001](#) | 2 年 以前 | 觀看次數：1,079



10:00 新增至

4.參加日本氫氣學術會議的感想

已有 2794 次閱讀 2010-2-12 19:21 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:論文交流|關鍵字:氫氣

該過年了,我現在正參加日本的氫氣醫學學術會議.寫這個博客給大家拜年.

今天會議非常好,瞭解到許多新的進展.

第一次參加日本的學術會議,感覺與中國的區別非常大.

昨天晚上,大會主席邀請我一個人吃飯.原來他們沒有所謂的歡迎宴會.而且太田明確說,學術交流最好的方式是一起吃飯.

今天中午沒有會議中午餐,都是自己解決,我一下沒有反應過來,後來才明白了.

全天的會議幾乎沒有人離開會議室,茶歇後全部按時回來聽報告.

有些內容明顯沒有什麼意思,但討論仍十分激烈,不知道是我的判斷有問題,還是他們確實認真.

晚上的宴會非常簡單,到是沒有太多紀律,很隨意,站著說說話,很多人後來自己離開了.

這次關於氫氣的研究,我簡單整理了一下值得我們關注的內容.

關於 NFkB, Nakao 教授採用阻斷劑的方法值得推薦.

他們與加拿大合作剛發表了一個人體實驗的文章,主要是針對代謝綜合征的,工作比較簡單,但是文章檔次比較高,只用了 20 個患者,因此希望大家能儘快開展臨床實驗的研究工作,選擇比較容易實現的疾病類型,用氫水棒就可以.我後天與日本的公司見面,希望他們能免費提供實驗用氫水棒.

來自臺灣的工作證明氫氣能提高細胞內鈣離子,

另外有個實驗發現,內源性氫氣儘管容易誘導,但是效果不如外源性氫氣好.這是很奇怪的.關於內耳損傷的工作,過去是細胞研究,現在已經做了動物實驗,效果仍比較理想,希望我們的工作不要再拖了,否則就沒有必要做這個方向了.

關於腎損傷,今天的報告人沒有來,日本語也看不懂.

太田教授關於糖尿病的實驗非常不錯,又採用肥胖的動物模型,看樣子又要發表一個大文章.

有一個實驗室發現,腹腔注射是能保持血液中氫氣濃度最長的給藥方式,這與我們過去觀察到的實驗非常一致,就是腹腔注射比靜脈更理想,比飲用也好.

有個關於心臟缺血的文章,發現用抗生素雖然能顯著降低呼吸氣體中氫氣的水準,能促進心臟損傷,但並不非常明顯,說明體內的氫氣有特殊情況.我的理解是腸道產生氫氣的同時也會產生其他的物質和氣體,這些物質可能不利於氫氣的作用,因此這裡有許多內容需要深入研究.

關於老年性癡呆,有個課題已經做了人體的研究,但結果我沒有聽太仔細.

太田教授的小組也有動物實驗關於乙醛脫氫酶動物模型的,效果不錯

回去後我把所有的摘要整理出來再發給大家.明天我將去參觀日本醫科大學,並給他們再做一個講座.

這次最大的收穫是認識了幾乎世界上 80%的從事氫氣生物學效應的學者.宣傳了我們的工作,他們對我們的研究非常吃驚.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-294727.html>

5.第二屆日本氫氣醫學學術會議情況介紹

已有 2852 次閱讀 2010-2-15 14:44 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:氫氣

2010年2月12日在日本東京市穀私學會館舉行第二屆氫氣醫學學術會議,會議主席為日本醫科大學太田成男教授,來自日本、美國、臺灣和中國大陸等70多名氫氣相關領域學者出席了會議,日本著名藍水銀氫氣水公司贊助了本次會議。由於目前關於氫氣的研究有一半來自日本,另外一半來自中國和美國。雖然這次會議是日本的國內會議,國際上80%以上在該領域發表論著的學者都參加了這次會議,因此能完全代表國際水準。

上午首先是太田教授的基調發言30分鐘,他分8個方面詳細介紹了國際上該領域目前發表的全部的研究論文,其中對中國第四軍醫大學的論文進行的重點介紹,關於氫氣鹽水注射方面的內容,由於考慮到本人將進行專題介紹,省略沒有講。然後是來自築波大學朝田隆教授關於老年認知方面的人體研究報告25分鐘(特別演講),研究涉及運動、天然藥物和氫氣水對老年認知功能的影響的嚴格對照研究。

隨後是北裡大學的新保年弘關於氫氣吸入對心臟缺血再灌注損傷的作用,他們的特點是用抗生素來抑制來自大腸內細菌氫氣的產生,發揮能促進心臟缺血再灌注損傷,但與氫氣呼吸相比,影響較小。他們檢測氫氣的方法是把動物放在一個密閉的系統內,提供氧氣,吸收二氧化碳,檢測動物呼吸一定時間後環境中氫氣的濃度,這個方法值得推薦使用,也可以進行其他氣體檢測的研究。

來自美國的 Nakao 教授介紹了氫氣呼吸對機械通氣引起的肺損傷的治療作用，他們發現氫氣能促進 NFkB 的活性，抑制炎症反應，採用 NFkB 抑制劑能反轉氫氣的作用，這個研究與過去的研究似乎有一定衝突？

來自中部大學的年輕英俊學者山井一晃介紹了呼吸、飲用和注射等方法給氫氣後血液和組織中氫氣濃度的變化規律，這個研究非常重要，對氫氣臨床藥物的開發非常關鍵，他們的研究發現，腹腔注射氫氣水是最理想的方法，從這個角度看，我們的思路是運氣最好的。

來自名古屋大學的伊藤教授介紹了氫氣對過敏的影響，這個工作就是剛發表在 BBRC 上的工作。來自京都大學的倨江教授介紹了氫氣對內耳損傷的研究，去年發表了關於細胞學的研究，現在他們已經有了老年動物聽力損傷方面的研究，我們可以用不同模型開展這個研究。

太田小組的上村尚美(NM 的第一作者)介紹了肥胖和糖尿病治療效果的研究，這個研究是最詳細和深入的研究，採用 db/db 動物，以 FGF21 分子為中心，對胰腺、肝臟和脂肪組織等的改變進行了系統研究，這個工作將能發表比較好的文章。

以上是上午的全部內容。

午飯後開始，下午第一個就是 1 小時的這次會議唯一的特邀報告，就是本人關於氫氣鹽水注射方面的研究進展，當然我並沒有局限在我們自己的研究上，而是從自由基的研究歷史上提出了一些個人看法，並對內源性氫氣的作用，氫氣的分子靶標等進行了分析，會議代表對我們的研究和報告都非常有興趣，太田教授和 Nakao 教授都分別問了中國是否有人體實驗的工作計畫。

然後是名古屋大學伊藤美佳子關於巴金森病的報告，大部分內容都已經發表在 NL 上，唯一不同的是他們觀察了口服 lactuose 雖然能顯著持續增加血液中氫氣的濃度，但對巴金森病的治療效果並不明顯，報告沒有分析這個結果，本人的觀點為：一方面可能是氫氣太多；另一方面可能是體內氫氣增加的同時，對機體不利，或能中斷氫氣作用的其他物質產生也可能增加。

然後是來自太田小組的西鎮女士介紹了氫氣水對一些癡呆動物治療效果的觀察，他們特別採用了一種 ALDH2 活性下降的 DAL101 動物，結果發現氫氣水對癡呆效果非常理想，這個研究與我們的工作有一定重複，我們的文章早，但他們的研究檔次更高。

隨後是來自臺灣高雄大學的一個日本學者進行的特別報告，是關於氫氣與水相互作用的基本知識的報告，雖然這個內容我覺得更象掃盲科普，但大家對這個內容仍十分有興趣，討論激烈。然後是九州大學的野田百美（就是 Mami 教授）進行了關於巴金森病的報告，她們的文章發表在 Plos one 上。

然後是臺灣高雄大學關於氫氣對 ATP 誘導的細胞內鈣升高受損的保護作用。

愛知醫科大學衣斐達關於肌肉損傷保護作用的研究。

最後是 Nakao 教授關於代謝綜合征的研究，該研究用 20 個志願者，給 Friendear 公司的氫氣水發生棒，通過檢測尿液中 SOD、TBARS 和 HDL 等指標，發現這種方法效果理想，文章簡單的有意義。已經發表，請注意查看。

會後第二天，太田教授帶我一起乘地鐵，2 小時後到了坐落在東京的美麗的橫濱小城的老年醫學研究中心，在他的實驗室給他們小組做了 1 小時學術報告，並進行了交流，簽了許多 6 次字，才把我所有的費用給報銷，並給了一些演講費。

然後參觀他的實驗室，最大的體會是亂，但功能全，幾乎能從事所有需要的研究工作。其中，關於細胞培養氫氣使用的問題，比我過去想的要簡單多了，只是用一個密閉的濕盒，放在培養箱內，用管子給通一定濃度的氣體，沒有什麼複雜的，由於體積很小，多餘氣體被排到室外，安全性沒有問題。動物呼吸的工具也比較簡單，但安全性仍是考慮的細緻。最整齊的地方是動物房，非常整潔漂亮，與他們的一般實驗室比，反差巨大。另有一個動物 CT 比較意外。測定氫氣濃度的方法有三套，分別能進行不同精確度的研究，其中一個就是丹麥公司的產品。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-295175.html>

6. 氫氣分子醫學講座



精選

已有 18401 次閱讀 2009-3-11 15:22 | 個人分類: 氫氣效應基礎 | 系統分類: 科研筆記
關鍵字: 氫分子醫學, 氫氣, hydrogen

這裡把我最近總結的關於氫的幻燈, 供大家交流, PDF 格式全文可以下載. 歡迎提意見 [文字資料介紹和全部參考文獻全文下載](#)

幻燈提綱：

- 一、重新認識氫的生物學作用，過去的觀點認為沒任何作用，現在的觀點是可治療許多疾病
- 二、選擇性抗氧化的含義，只對毒性分子有作用，對優秀的活性氧，例如一氧化氮、過氧化氫，不影響，具有選擇性
- 三、氫水是理想的給氫方法
- 四、其他有關思考的展望

氢对肝缺血再灌注损伤的作用

- Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 361 (2007) 670–674



Fig. 1. Suppression of I/R injury by inhaling hydrogen gas. Under anesthetic gas, mice were subjected to a 90-min ischemic insult, followed by 180-min reperfusion. Ischemic livers were removed for fixing. Paraffin sections were prepared and subjected to HE staining. For mice to inhale hydrogen gas, hydrogen gas was supplied to the anesthetic gas 10 min before reperfusion and continued to be supplied until the end of reperfusion. Instead of hydrogen gas, helium gas (4%) was also inhaled by mice. Representative pictures are shown. Scale bar: 2 mm (upper panels) and 100 μm (lower panels).

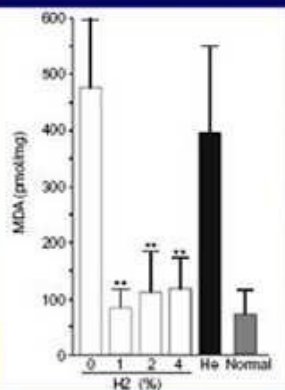


Fig. 4. Hydrogen gas significantly decreased levels of hepatic MDA, a marker of oxidative stress. Mice ($n = 6$ each group) were subjected to I/R with or without hydrogen gas. Ischemic livers were removed and homogenized in the presence of butylated hydroxytoluene. After centrifugation, free MDA in the supernatant was determined. Mice ($n = 6$) treated with helium gas (4%) instead of hydrogen gas and normal mice (without any treatment; $n = 6$) were also analyzed. Free MDA levels were normalized against protein contents in supernatants. The mean is presented with the standard deviation. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA. ** $P < 0.0001$, compared with 0% H₂ gas.

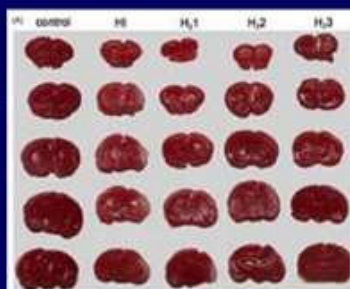
我们的研究》》》》》



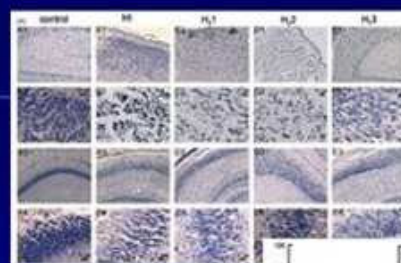
Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model

Jianmei Cai^{1,2,3}, Zhimin Kang^{1,3}, Wen Wu^{1,3}, Xia Luo³, Sun Qiang³, John H. Zhang¹, Shiguo Ohta⁴, Xuejun Sun^{1,3}, Weigang Xie¹, Hengyi Tao¹, Runping Li¹

实验3月，3月后文章被接受，3月后被引用3次

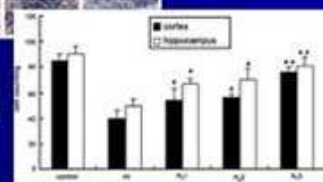


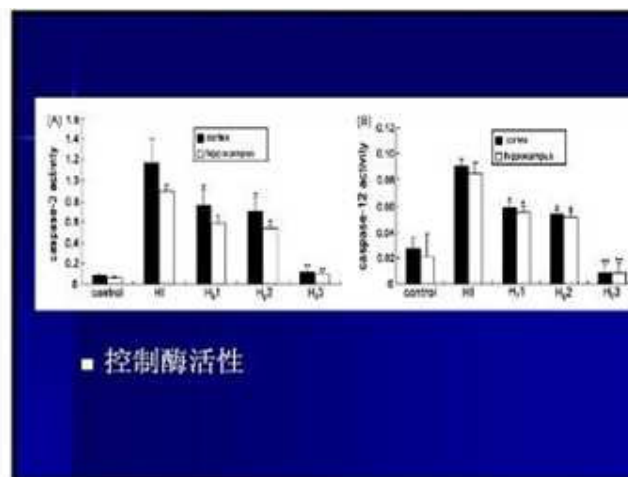
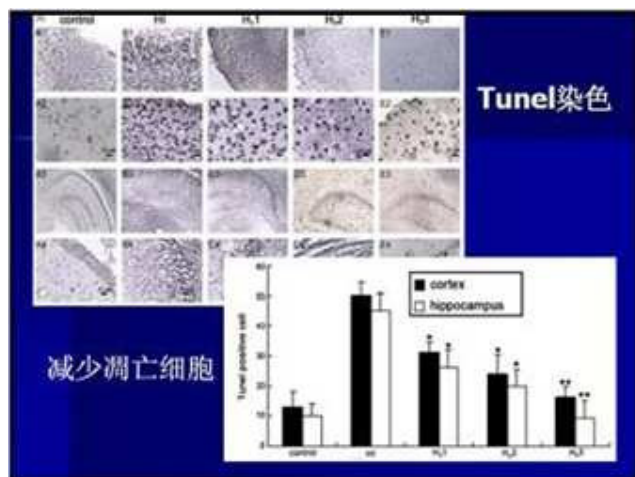
- 呼吸2%氢60 min有显著治疗效果 (新生儿缺血模型)



神经染色

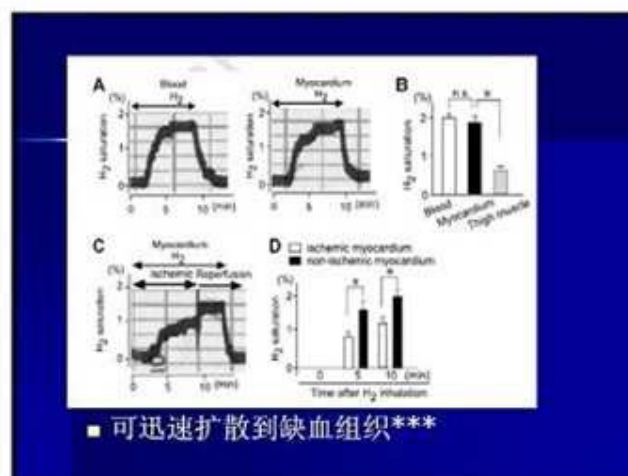
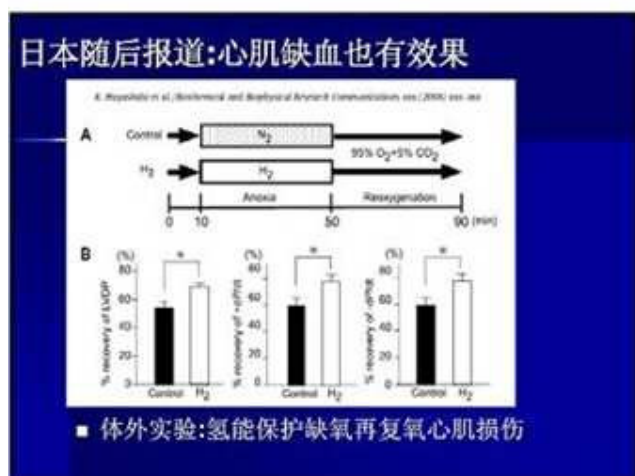
能减少神经细胞损伤

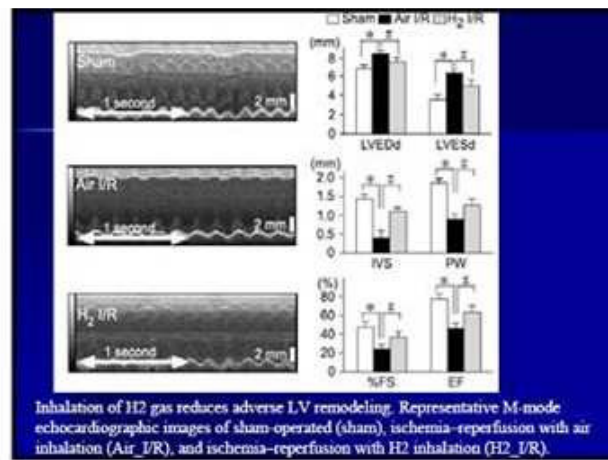
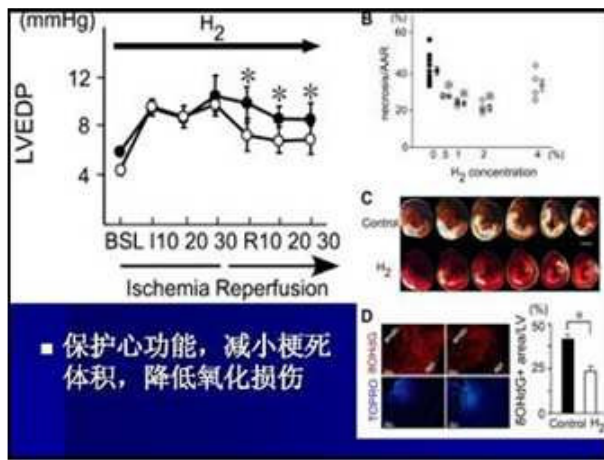




- 目前该论文被引用8次**
1. Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, et al. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 377:1195-8
 2. Ohta S. Hydrogen gas and hydrogen water act as a therapeutic and preventive antioxidant with a novel concept. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 2008;45:355-62.
 3. Cai JM, Kang ZM, Liu K, et al. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Brain Res.* 2009;1256:129-37
 4. Taniguchi H, Andreasson K. The hypoxic-ischemic encephalopathy model of perinatal ischemia. *J Vis Exp.* 2009 in press
 5. Nakashima-Kamimura N, Mori T, Ohsawa I, et al. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 in press
 6. Matchett GA, Fathull N, Hanagawa Y, et al. Hydrogen gas is ineffective in moderate and severe neonatal hypoxia-ischemia rat models. *Brain Res.* 2009 in press
 7. Fu Y, Ito M, Fujita Y, et al. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2009 in press
 8. Mao YT, Zheng XF, Cai JM, et al. Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 in press

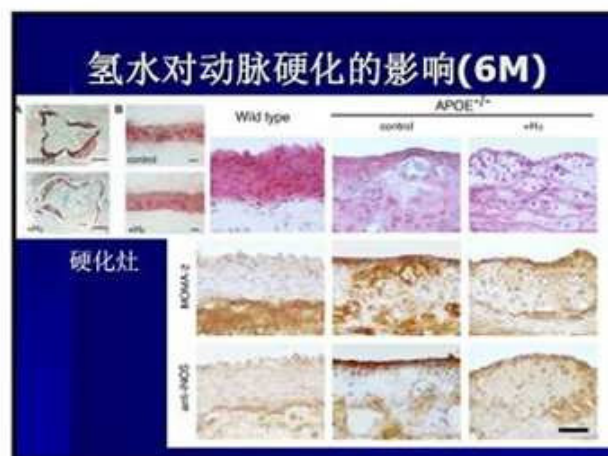
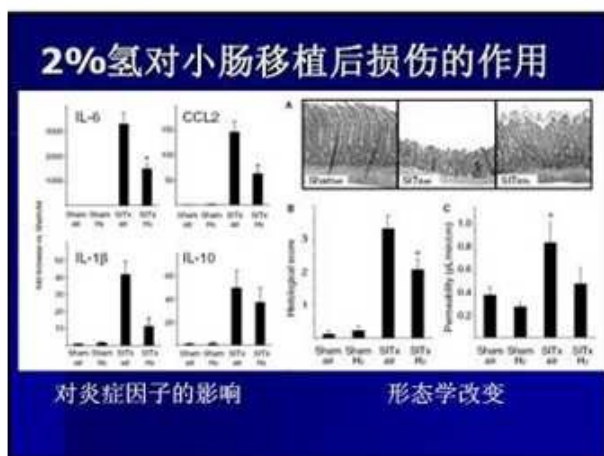
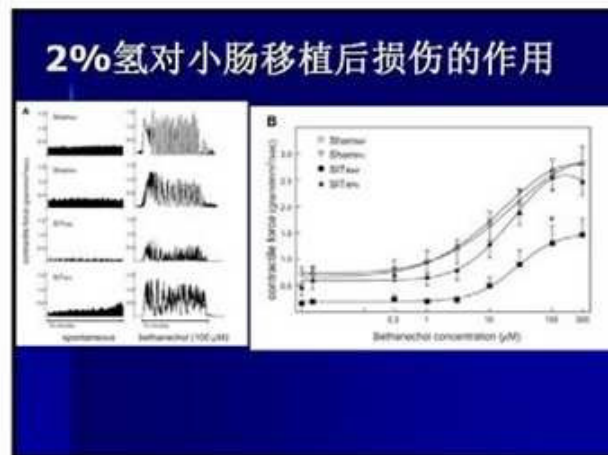
2%氢对心肌缺血的保护





Gas inhalation as disease therapy has received recent interest. There are three endogenous gas signaling molecules, known as gasotransmitters, include nitric oxide (NO), carbon monoxide (CO), and hydrogen sulfide (H₂S). The increased production of these gases under stress conditions may reflect the active involvement of these gases in the protective response. In pre-clinical experimental models of disease, including ischemia-reperfusion injury, the inhalation of exogenous CO or H₂S has produced a favorable outcome for most vital organs [19–22]. However, the inherent toxicity of these gases must be investigated for gas inhalation to be considered an effective therapeutic strategy. It is unknown if the therapeutically effective threshold for CO or H₂S can be attained locally in target organs without delivering a potentially toxic level of the gasses via the lungs.

■ 大量研究表明，NO、CO、H₂S都是气体信号分子，具有保护作用，但他们都是毒性很强的分子。氢就不一样了，无毒而且有效！



饮用氦水8周对患者血糖和胰岛素的影响

Table 1
Changes in glucose and insulin concentrations during a 10 g/kg/17 kJ/day and other concentrations of hydrogen-rich gas water for 8 weeks in patients with T2D

	0 min		30 min		60 min		120 min		p-value
	Glucose (mmol/L)	Insulin (μU/mL)	Glucose (mmol/L)	Insulin (μU/mL)	Glucose (mmol/L)	Insulin (μU/mL)	Glucose (mmol/L)	Insulin (μU/mL)	
Case 1									
0 wk	6.00	22.0	6.27	22.0	11.84	432.2	9.51	194.0	0.00
8 wk	6.07	16.0	6.94	165.4	11.77	770.8	6.49	225.4	0.00
Case 2									
0 wk	5.82	49.0	11.52	42.0	13.63	47.2	8.64	178.0	0.00
8 wk	5.66	19.4	11.01	30.0	13.77	177.2	6.70	108.0	0.02
Case 3									
0 wk	5.53	12.0	9.61	20.0	16.29	90.0	6.94	147.2	0.00
8 wk	5.44	73.0	6.81	47.0	9.86	291.0	6.79	267.0	0.11
Case 4									
0 wk	6.05	42.0	9.00	226.4	10.66	100.0	6.70	194.0	0.01
8 wk	5.82	77.0	9.41	207.0	10.32	642.2	7.05	219.4	0.57
Case 5									
0 wk	5.61	23.0	9.89	112.0	11.16	240.0	10.11	140.0	0.03
8 wk	5.57	26.0	10.16	100.0	11.82	240.0	9.01	140.0	0.24
Case 6									
0 wk	5.10	10.2	10.00	176.0	12.82	141.0	10.68	100.0	0.36
8 wk	5.77	77.0	6.64	110.0	10.00	117.0	6.43	100.0	0.77

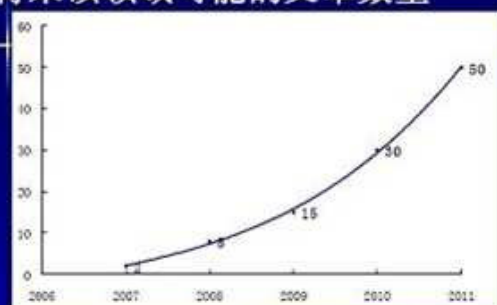
SD/SE was calculated as follows: glucose at 30 minutes - glucose at 0 minutes/number of 30 minutes - glucose at 0 minutes

目前进展总体情况

证明氢气可治疗: **脑缺血**、**肝缺血**、**心肌缺血**和**小肠移植**、**应激后神经损伤**、**动脉硬化**和**糖尿病氧化损伤**。

该领域目前发表的文章共**15**篇，其中日本发表**9**篇，美国**1**篇，**我们发表4**篇。

将来该领域可能的文章数量



我们要首先占领数量优势

二、氢气选择性抗氧化

与传统抗氧化物质的区别!

*1900 - Gomberg: discovery of triphenylmethyl radi



三苯甲基的制备，确定了自由基的概念

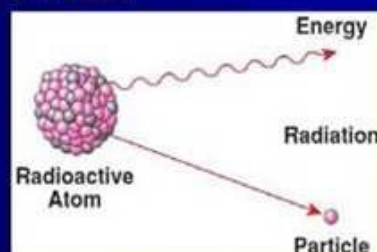
M. Gomberg, *Rev.*, 1900, 33, 3130; *J. Amer. Chem. Soc.*, 1900, 22, 7

<http://www.chem.bris.ac.uk/mom/triphenylmethyl/main3.html>

University of Michigan

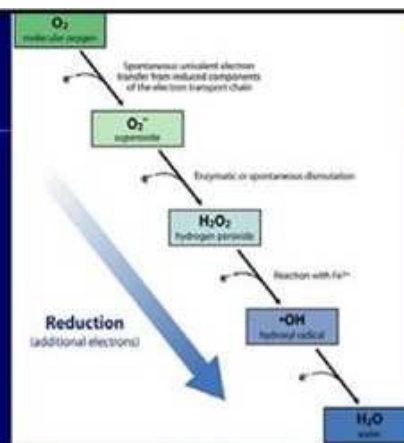
* Until 1950/60:

minimal attention was given to biological actions of free radicals and reactive oxygen species



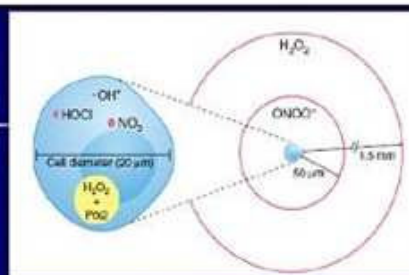
Evidence on the existence of ROS 三个标志性发现

- 1969 - McKord and Fridovich: *Discovery of SOD and suggestion of the existence of endogenous superoxide* *J. Biol. Chem.* 244: 6049-6055 (1969).
- 1973 - Babior et al.: *Recognition of the relationship between superoxide production and bactericidal activity of neutrophils*
- 1981 - Granger et al.: *recognition of the relationship between local ROS production and ischemia/reperfusion induced gut injury*

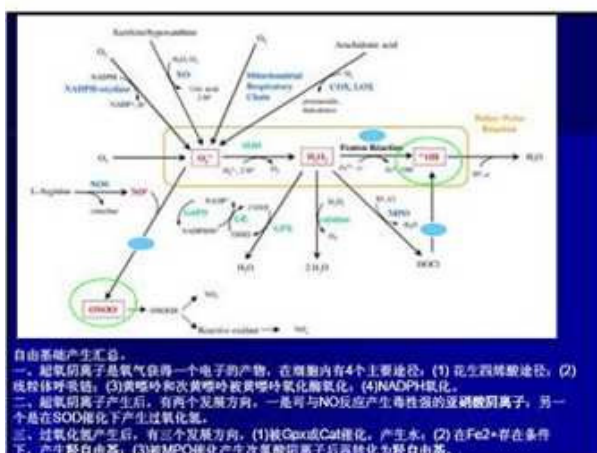


Half-life of some reactive species

Reactive species	Half-life (s)	Physiol conc. (mol/l)
Hydroxyl radical ($\cdot OH$)	10^{-9}	
Alcoxyl radical ($RO\cdot$)	10^{-6}	
Singlet oxygen ($^1O_2$)	10^{-5}	
Peroxynitrite anion ($ONOO^-$)	0.05 - 1.0	
Peroxyl radical ($ROO\cdot$)	7	
Nitric oxide ($\cdot NO$)	1 - 10	10^{-9}
Semiquinone radical	minutes/hours	
Hydrogen peroxide (H_2O_2)	spontan. hours/days (accelerated by enzymes)	$10^{-9} - 10^{-7}$
Superoxide anion ($O_2^{\cdot -}$)	spontan. hours/days (by SOD accel. to 10^{-6})	$10^{-12} - 10^{-11}$
Hypochlorous acid ($HOCl$)	dep. on substrate	



- 不能简单看种类，应多方面考虑不同类型的特点
- 两类：一是活性分子，如过氧化氢和超氧阴离子，浓度比较高，属于信号分子，扩散距离长；二是毒性分子，如羟自由基和亚硝酸阴离子，属于毒性分子，活性强浓度很低，扩散距离小。



自由基产生汇总。
一、超氧阴离子是氧气获得一个电子的产物，在细胞内有4个主要途径：(1) 花生四烯酸途径；(2) 线粒体呼吸链；(3) 黄嘌呤和次黄嘌呤被黄嘌呤氧化酶氧化；(4) NADPH氧化。
二、超氧阴离子产生后，有两个发展方向：一是可与NO反应产生毒性强且半衰期长的过氧亚硝酸盐离子，另一个是在SOD催化下产生过氧化氢。
三、过氧化氢产生后，有三个发展方向：(1) 被GPx或Cat催化，产生水；(2) 在Fe²⁺存在条件下，产生羟自由基；(3) 被MPO催化产生次氯酸阴离子后再转化为羟自由基。

抗氧化的手段

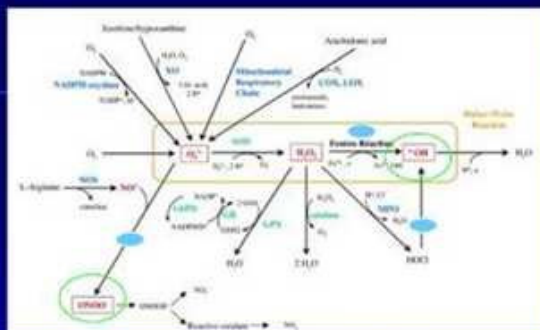
- 提高体内抗氧化能力, NRF2
- 减少体内活性氧的产生, CO等
- 提高清除活性氧的能力, 氢气

为什么传统的抗氧化无效？

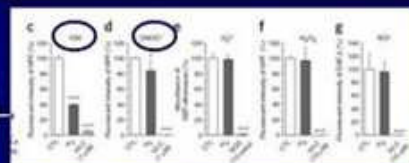
- 还原性太强，敌友不分
- 分子量大，不能自由扩散到任何位置
- 相对浓度低，无法中和毒性强的活性氧
- 有些属于外源性物质，相容性不够
- 不容易降解，影响正常细胞功能

抗氧化的最佳选择：氢气

- 还原性相对低，不影响信号类活性氧
- 分子量低，可自由扩散到细胞的任何位置
- 相对浓度高，可中和低浓度毒性活性氧
- 内源性物质，组织相容性强
- 释放快。



氢气奇妙的选择性抗氧化作用

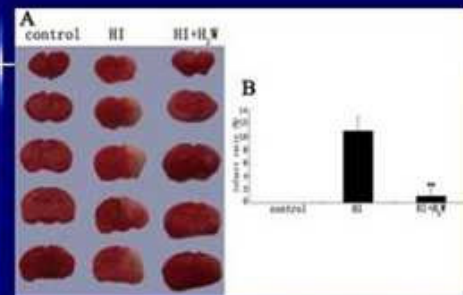


三、我们的思路：注射氦水

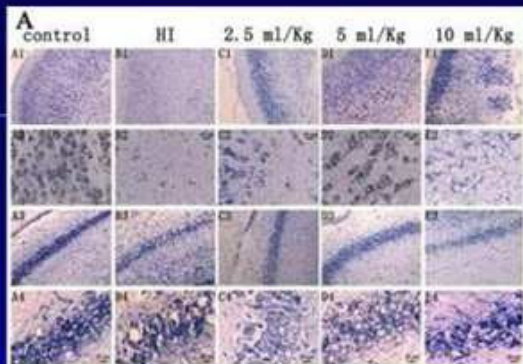
是否可行？

- 呼吸2%，溶解在血液中的水平最高只能溶解2%分压的水平。
- 如果先将100%的氢溶解在液体中（饱和），则只需要注射1/50体液的溶液。
- 饮用饱和氦水也有一定作用。

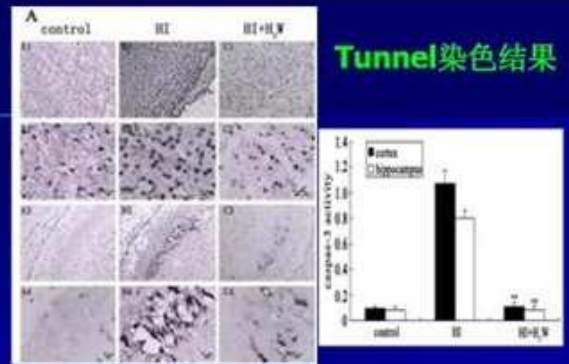
对新生大鼠脑缺血缺氧性脑损伤的治疗作用



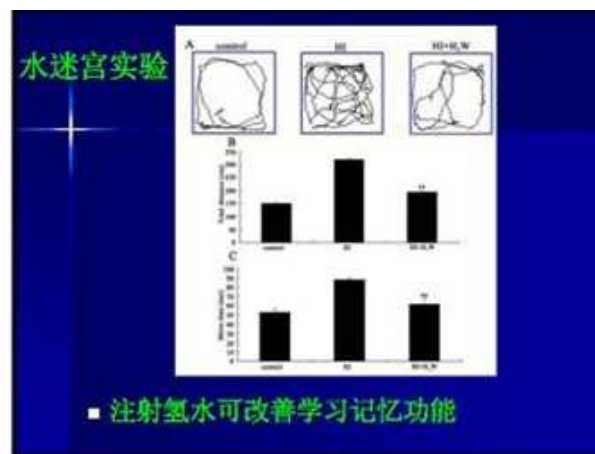
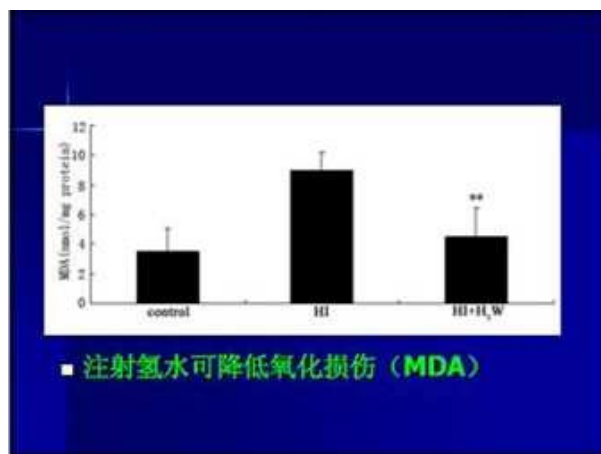
■ 注射氦水对脑缺血的治疗作用 (TTC)



神经元染色结果显示：注射氦水可保护神经损伤



注射氦水可减少细胞凋亡



日本学者来信祝贺，并希望合作申请专利

Re: H2 paper

王月 先生 您好 (kshw@163.com)

日期: 2009-11-11 11:11:11 3:44:18

地址: 100000 100000 100000 100000

Dear Sir,

Congratulations! It is really a great work. Hydrogen saline is really applicable for actual medical uses. I believe that hydrogen saline is more valuable than hydrogen gas for inhalation and hydrogen water for drinking.

对小肠缺血再灌注损伤的作用

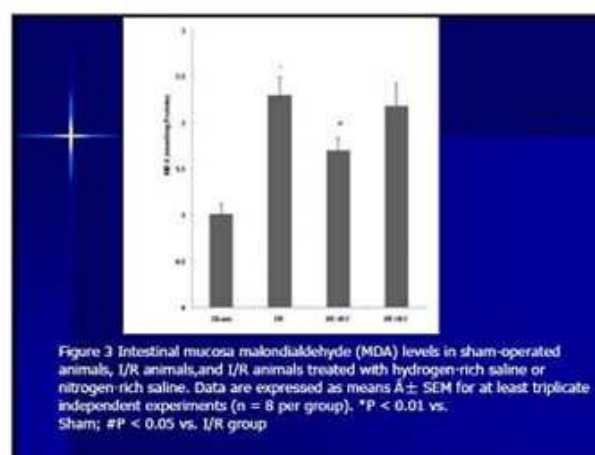
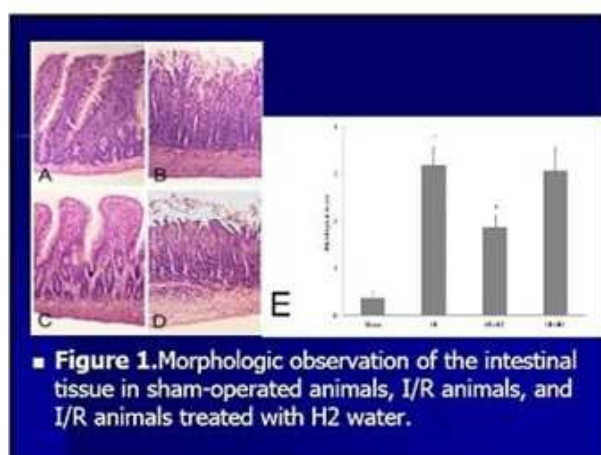


Table 1. Serum TNF- α , IL-1 β and IL-6 concentrations in sham operated animals, I/R animals, and I/R animals treated with hydrogen-rich saline or nitrogen-rich saline.

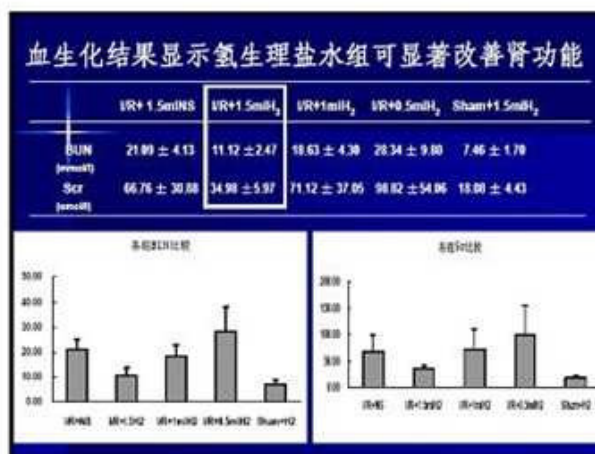
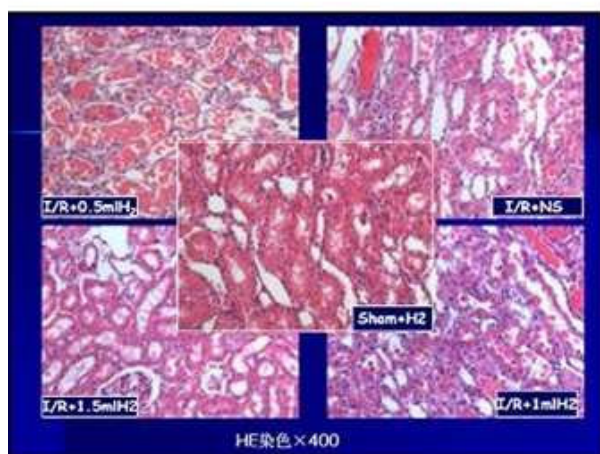
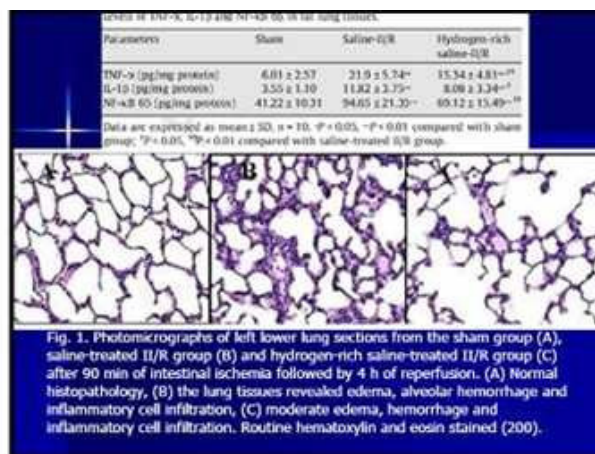
	TNF- α	IL-1 β	IL-6
Sham	21.6 $\pm$ 5.0	9.1 $\pm$ 2.4	30.7 $\pm$ 4.5
I/R	137.2 $\pm$ 26.0 *	37.6 $\pm$ 5.8 *	134.3 $\pm$ 18.0 *
I/R+H ₂	75.7 $\pm$ 10.8 #	22.8 $\pm$ 2.9 #	82.5 $\pm$ 13.3 #
I/R+N ₂	127.9 $\pm$ 16.3	41.3 $\pm$ 5.5	141.2 $\pm$ 22.1

Data are expressed as means $\pm$ SEM for at least triplicate independent experiments (n = 8 per group). *P < 0.01 vs. Sham; #P < 0.05 vs. I/R group.

Results of arterial blood gas analysis

Parameters	Sham		Saline-I/R		Hydrogen-rich saline-I/R	
	Baseline	I/R	Baseline	I/R	Baseline	I/R
pH _a (mmHg)	96.7 $\pm$ 4.3	96.2 $\pm$ 5.9	97.3 $\pm$ 5.4	93.2 $\pm$ 11.9*	97.2 $\pm$ 10.1	96.8 $\pm$ 13.1*
P _a O ₂ (mmHg)	95.6 $\pm$ 2.7	96.5 $\pm$ 3.5	97.9 $\pm$ 3.8	97.5 $\pm$ 3.4	96.5 $\pm$ 2.9	96.2 $\pm$ 3.5
P _a CO ₂ (mmHg)	40.3 $\pm$ 1.2	40.2 $\pm$ 1.7	40.2 $\pm$ 1.5	37.6 $\pm$ 4.2	39.3 $\pm$ 1.9	38.3 $\pm$ 2.2
P _a O ₂ /P _a CO ₂ (mmHg)	240.3 $\pm$ 8.7	244.6 $\pm$ 11.1	263.1 $\pm$ 8.9	251.1 $\pm$ 4.2*	247.1 $\pm$ 8.8	253.1 $\pm$ 10.6*

Data are expressed as mean $\pm$ SD, n = 10. *P < 0.05, #P < 0.01 compared with the corresponding baseline; *P < 0.05, #P < 0.01 compared with saline-I/R group.



四、有关思考

- ## 1、内源性氢的作用
- 体内含有一定水平的氢
 - 体内氢水平可达到抗氧化水平
 - 需要直接证据
 - 文章发表在校学报**2008.3**

2、电针和直流电

- 电流可使组织电解，产生氢气，其作用机制是否与氢有关？值得关注。

3、具体机制

- 选择性抗氧化证据不足，特别是在体证据不足，是目前的主要问题。
- 可能的情况是：相对选择性



小结

- 奇：能清除自由基！
- 妙：治疗疾病很有效！
- 绝：潜在应用范围广泛！

意义重大，不可忽视

我们发表的有关氢的论文

1. Sun XJ, Zhang JH. Hydrogen-- an endogenous antioxidant in the body. 第二军医大学学报. 2008; 29:233-235.
2. Cai JM, Kang ZM, Liu K, et al. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model. Brain Res. 2009;1256:129-37
3. Cai JM, Kang ZM, Liu WW, et al. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model. Neurosci lett 2008;441(2):167-72.
4. Zheng XF, Mao YF, Cai JM, et al. Hydrogen-Rich Saline Protects against Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. Free Radical Res.2009 in press
5. Matchett GA, Fathali N, Hasegawa Y, et al. Hydrogen gas is ineffective in moderate and severe neonatal hypoxia-ischemia rat models. Brain Res. 2009 in press
6. Mao YF, Zheng XF, Cai JM, et al. Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. Biochem Biophys Res Commun.2009 in press

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-219674.html>

6. 歡迎參加“氫氣分子醫學學術大會”

已有 656 次閱讀 2013-1-22 18:54 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[博客新聞](#)|關鍵字:3 氫氣 醫學

大會邀請信:[大會發言.pdf](#)

氫氣生物學目前已經成為生物醫學領域的研究熱點，到目前為止，國際上已經有將近 400 篇相關學術論文發表。大量結果發現，呼吸氫氣、注射氫氣鹽水、飲用氫氣水、食用促進氫氣產生的食品等多種手段可對 80 多種重要疾病和損傷具有顯著治療作用，目前有 6 種疾病開展了臨床研究，初步證明氫氣是一種安全有效的治療藥物。國際上有大量相關臨床研究項目正在籌備中。

雖然氫氣分子醫學領域的研究範圍非常廣泛，但目前仍存在大量科學問題有待回答，例如氫氣作用的本質，氫氣的副作用，氫氣的有效劑量，利用氫氣的理想手段等等，這些問題的解決將會大大促進氫氣在臨床上的有效廣泛使用，這些問題也將是本次會議討論的主題。本次大會將在上海第二軍醫大學學術會議中心，上海錦雪苑賓館 2013 年 2 月 25 日和 26 日召開，其中 25 日全天報導，26 日全天開會。歡迎對氫氣生物學效應有興趣的老師和同學參加這次會議。

會議投稿說明，請儘量提前投稿，原則上春節前截至，我們將組織進行郵件評審，不再組織集體審閱，也不收取評審費。希望儘量投稿全文，如果考慮到保密，也可以投稿摘要，格式請使用 word 版本，為方便閱讀，英文全文投稿請另附中文摘要。不投稿的代表也可以參加會議。

這次會議的主題包括：氫氣在各類疾病治療中的基礎、轉化和臨床研究，氫氣和植物抗性關係，氫氣相關產品的開發和推廣。

初步排程：26 日上午由 4 位專家做大會報告，詳細介紹國內外相關領域的最新進展。大會報告時間為 30-35 分鐘，討論 5 分鐘。26 日下午有 6 位專題報告，10 位大會發言。

住宿費標間 400 元，會務費（含餐費）：500 元，學生代表 200 元，（餐飲費用，房間內包括 2 人早餐，26 日中午自助餐和晚餐會餐將由會議統一安排）。

會議投稿和聯繫方式：sunxjk@126.com；sunxjk@hotmail.com 13816390582

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-655545.html>

第 28 章 氫分子醫學相關文獻

28-1 氫氣分子醫學熱點論文介紹

已有 5828 次閱讀 2010-3-28 10:13 | 個人分類: 氫氣生物學 | 系統分類: 論文交流 | 關鍵字: 氫氣

瞭解一個領域，首先必須認真深入學習該領域的經典論文，那些屬於經典論文，需要這個領域的重量級人物才能給一個比較準確的答案。不過，從引用率上可以簡單看到熱點論文，這是每個人都能很容易檢索到的。為了方便初學者迅速掌握這個領域的最重要論文。這個對熱點論文進行介紹。將來可能追加一些經典論文。

Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic ...

I Ohsawa, M Ishikawa, K Takahashi, M Watanabe, K ... - Nature medicine, 2007 - nature.com

Acute oxidative stress induced by ischemia-reperfusion or inflammation causes serious damage to tissues, and persistent oxidative stress is accepted as one of the causes of many common diseases including cancer. We show here that hydrogen (H₂) has potential as an ...

被引用次數：76 - 相關文章

這個文章是屬於 bible 級的論文，從引用量上可以看出了。該論文首先在國際上公佈呼吸 2% 的氫氣可以治療腦缺血在灌注損傷，分別從動物模型、各種細胞學、和化學反應等層面，證明氫氣是選擇性與毒性自由基直接反應，從而具有抗氧化損傷的作用。從該研究出發，非常容易能引申出呼吸氫氣對其他各類器官再灌注損傷，各類炎症反應可能具有治療作用。

這個發表在 Nature medicines 上的文獻將是該領域永遠熱點論文，幾乎所有的文章都引用它。

Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ...

K Hayashida, M Sano, I Ohsawa, K Shinmura, K ... - Biochemical and ..., 2008 - Elsevier

Inhalation of hydrogen (H₂) gas has been demonstrated to limit the infarct volume of brain and

liver by reducing ischemia-reperfusion injury in rodents. When translated into clinical practice, this therapy must be most frequently applied in the treatment of patients with ...

被引用次數：38 - 相關文章 - 所有 6 個版本

來自同一個實驗室。屬於第一篇的姐妹篇，唯一的區別是採用心臟缺血模型。發

Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/ ...

h4o.jp [PDF]

K Fukuda, S Asoh, M Ishikawa, Y Yamamoto, I ... - Biochemical and ..., 2007 - Elsevier

We have recently showed that molecular hydrogen has great potential for selectively reducing

cytotoxic reactive oxygen species, such as hydroxyl radicals, and that inhalation of hydrogen

gas decreases cerebral infarction volume by reducing oxidative stress [I. Ohsawa, M. ...

被引用次數：34 - 相關文章 - 所有 13 個版本

來自同一個實驗室。屬於第一篇的姐妹篇，唯一的區別是採用肝臟缺血模型。

注意這是 2007 年的文章。發表雜誌 BBRC

[PDF] Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced ...

sciencetimes.com.cn [PDF]

BM Buchholz, DJ Kaczorowski, R Sugimoto, R ... - Am J ..., 2008 -

sciencetimes.com.cn

Ischemia/reperfusion (I/R) injury during small intestinal transplantation (SITx) frequently causes

complications including dysmotility, inflammation and organ failure. Recent evidence indicates

hydrogen inhalation eliminates toxic hydroxyl radicals. Syngeneic, orthotopic SITx was ...

被引用次數：32 - 相關文章 - HTML 版 - 所有 22 個版本

這個文章的特點：美國第一篇，選擇的器官是小腸，選擇的模型是移植，選擇的指標是炎症反應。這三個特點決定了這個文獻將是該領域的熱點論文。

[PDF] Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose ...

watersurvey.org [PDF]

S Kajiyama, G Hasegawa, M Asano, H ... - ... BALANCE: ROLE IN ..., 2008 - watersurvey.org

Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with

type 2 diabetes or impaired glucose tolerance Sizuo Kajiyama a, b, Goji Hasegawa b,?,

Mai

Asano b, Hiroko Hosoda b, Michiaki Fukui b, Naoto Nakamura b, Jo Kitawaki c, Saeko ...

被引用次數：25 - 相關文章 - HTML 版 - 所有 25 個版本

是喝 8 周含氫氣水對糖尿病患者脂肪和糖代謝影響的初步觀察。這個文獻的特點是該領域的第一篇人體試驗，這決定了該文獻的重要地位。

Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in ...

sciencenet.cn [PDF]

K Nagata, N Nakashima-Kamimura, T Mikami, ... - ..., 2008 - nature.com

We have reported that hydrogen (H₂) acts as an efficient antioxidant by gaseous rapid diffusion. When water saturated with hydrogen (hydrogen water) was placed into the stomach

of a rat, hydrogen was detected at several M level in blood. Because hydrogen gas is ...

被引用次數：23 - 相關文章 - 所有 22 個版本

該文章是用含氫氣水對大鼠應激後神經損傷的治療作用，特點是對該領域從缺血再灌注向應激後損傷進行了擴展。實驗中觀察了海馬損傷與神經再生。發表在神經精神藥理學雜誌上。

Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin ...

sciencenet.cn [PDF]

Y Sato, S Kajiyama, A Amano, Y Kondo, T ... - Biochemical and ..., 2008 - Elsevier

Hydrogen is an established anti-oxidant that prevents acute oxidative stress. To clarify the mechanism

of hydrogen's effect in the brain, we administered hydrogen-rich pure water (H₂) to senescence

marker protein-30 (SMP30)/gluconolactonase (GNL) knockout (KO) mice, which cannot ...

被引用次數：19 - 相關文章 - 所有 14 個版本

這篇文章的重要性是對氫氣的選擇性抗氧化提出了挑戰，但聲音不強。動物模型是比較特殊的。發表在 BBRC

Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model

159.226.26.14 [PDF]

J Cai, Z Kang, WW Liu, X Luo, S Qiang, JH Zhang, S ... - Neuroscience ..., 2008 - Elsevier

Hypoxia-ischemia (HI) brain injury is a major cause of neuronal cell death especially apoptosis in the perinatal period. This study was designated to examine the effect of hydrogen therapy on apoptosis in an established neonatal HI rat pup model. Seven-day-old rat pups were ...
被引用次數：17 - 相關文章 - 所有 11 個版本

這個文章採用不同的腦缺血模型，證明呼吸氫氣對新生兒腦缺血具有治療作用。重要的是，這是除日本美國以外的地區發表的第一篇論文。

Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E ...

I Ohsawa, K Nishimaki, K Yamagata, M ... - Biochemical and ..., 2008 - Elsevier
Oxidative stress is implicated in atherogenesis; however most clinical trials with dietary antioxidants failed to show marked success in preventing atherosclerotic diseases. We have found that hydrogen (dihydrogen; H₂) acts as an effective antioxidant to reduce oxidative stress [I. Ohsawa, ...
被引用次數：14 - 相關文章 - 所有 5 個版本

這個文章是對動脈硬化的治療作用，擴展了研究領域。發表在 BBRC

Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model

sciencenet.cn [PDF]
J Cai, Z Kang, K Liu, WW Liu, RP Li, JH Zhang, X Luo, ... - Brain research, 2009 - Elsevier
Cerebral hypoxia-ischemia (HI) represents a major cause of brain damage in the term newborn. This study aimed to examine the short and long-term neuroprotective effect of hydrogen saline (H₂ saline) using an established neonatal HI rat pup model. Seven-day-old rat ...
被引用次數：9 - 相關文章 - 所有 10 個版本

這是 2009 年唯一進入排行榜的論文。特色是：採用注射含氫氣生理鹽水作為給氫氣的手段，屬於在實驗技術上的革新，給臨床應用提供了更多遐想。

經典論文待續

氫氣生物學導讀

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-306796.html>

28-2 氫氣生物學文獻導讀

已有 7826 次閱讀 2010-5-3 22:40 |個人分類:[氫氣效應基礎](#)|系統分類:[觀點評述](#)|關鍵字:氫氣

瞭解一個領域，首先必須認真深入學習該領域的經典論文，那些屬於經典論文，需要這個領域的重量級人物才能給一個比較準確的答案。不過，從引用率上可以簡單看到熱點論文，這是每個人都能很容易檢索到的。為了方便初學者迅速掌握這個領域的最重要論文。這個對熱點論文進行介紹。將來可能追加一些經典論文。

[Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic ...](#)
Ohsawa, M Ishikawa, K Takahashi, M Watanabe, K ... - Nature medicine, 2007 - nature.com
Acute oxidative stress induced by ischemia-reperfusion or inflammation causes serious damage to tissues, and persistent oxidative stress is accepted as one of the causes of many common diseases including cancer. We show here that hydrogen (H₂) has potential as an ...

[被引用次數：76 - 相關文章](#)

更多文獻細節和導讀：[氫氣分子醫學熱點論文介紹](#)

1. Dole M, Wilson FR, Fife WP. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer. Science, 1975; 190(4210):152-4. [pdf](#)

本文是最早證明高壓氫氣治療動物惡性黑色素瘤，並提出氫氣能直接中和羥基自由基。能發表在 Science，沒有引起人們的關注，原因是高壓氫氣比較另類，難以重複，而且作者也沒有繼續這個研究。

2. Buxton, GV, Greenstock, CL., Helman, W.P. et al. Critical review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals in aqueous solution. J Phys Chem, 1988; 513-886. [pdf](#)

這個文獻是證明在水中，氫氣能與羥基自由基發生反應。美國化學會雜誌檔次很高。

3. Kayar SR, Axley MJ, Homer LD, et al. Hydrogen gas is not oxidized by mammalian tissues under hyperbaric conditions. Undersea Hyperb Med, 1994; 21(3):265-75. [pdf](#)

這個文獻是想用同位素方法證明氫氣能與體內物質直接反應。但是由於氫氣能反應的目標物質實在是太少了，如果只能與羥基自由基這類物質反應，一是不可能只有氫氣才能與之反應，二是這類物質的濃度太低。

4. Gharib B, Hanna S, Abdallahi OM, et al. Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasite-induced liver inflammation. C R Acad

Sci III, 2001; 324(8):719-24. [pdf](#)

2001 年來自法國的研究證明高壓氫氣能對肝臟的寄生蟲感染後炎症具有治療作用，為什麼用這個模型，為什麼用高壓氫氣，為什麼要證明抗炎症，為什麼沒有任何後續工作，這個研究留下的懸念實在太多了。

5. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. Nat Med, 2007; 13: 688-94. [pdf](#)

這篇文章是真正把氫氣的研究帶到前沿，原因一是首次證明小量氫氣的治療作用，是可以顯著治療大鼠中風，並用細胞和化學反應等各種實驗證明其機制。前面的文獻都是在高壓下的作用。這說明氫氣具有十分大的應用前景。因此這個文章發表後引起後續的研究的跟進。所以可以說這個文章是這個領域開創性的文獻。屬於經典中的經典。每個人都要認真閱讀，即使不是這個領域的學者也應該看。但這個文章也存在一些問題。

6. Katherine C, Wood, Mark T Gladwin. The hydrogen highway to reperfusion therapy. Nat Med, 2007; 13: 673-4. [pdf](#) 這是對上面文章的一個評論性文章。

7. Fukuda KI, Asoh S, Ishikawa M, et al. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress. Biochem Biophys Res Commun, 2007; 361: 670-4 [pdf](#)

這個是日本學者在 07 年發表的兩篇文章之一，只是換了一下模型，一個是腦缺血，一個是肝缺血。這個研究指標是非常簡單的：HE 染色加 MDA 加肝功能酶學檢測。簡單實驗，揀來的文章。

8. Ball J. Recently published papers: more about EGDT, experimental therapies and some inconvenient truths. Crit Care. 2007; 11(5):171. [pdf](#) review

是涉及到氫氣的一個綜述。

9. Singhal AB, Lo EH. Advances in emerging nondrug therapies for acute stroke 2007. Stroke. 2008; 39(2):289-91. [pdf](#) review 是涉及到氫氣的一個綜述

10. Buchholz BM, Kaczorowski DJ, Sugimoto R, et al. Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury. Am J Transplant. 2008; 8(10):2015-24 [pdf](#)

這篇文章是美國 Nakao 教授的第一關於氫氣的作品，證明呼吸氫氣能保護小腸移植後損傷，並首次檢測了炎症因數，提出氫氣具有抗炎症作用。屬於本領域的經典文獻。

11. Cai JM, Kang ZM, Liu W, et al. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal

hypoxia-ischemia rat model. Neurosci lett 2008,441(2):167-72 [pdf](#)

我們的工作，簡單跟蹤，但仍是這個領域比較早期的文獻。我們證明呼吸氫氣對新生兒腦缺血缺氧性腦病具有很好的治療作用，能減少神經細胞凋亡。

12. Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. Biochem Biophys Res Commun, 2008,373(1):30-5.[pdf](#)

屬於日本學者第一篇文章的姐妹篇，只是用心臟缺血模型，檢測手段和指標相對複雜一些，這個文章的討論需要重點閱讀，作者提出，許多氣體信號分子都是細胞保護作用，但毒性也很大，氫氣是個例外，因此更值得研究和期待。

13. Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, et al. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance, Nutr. Res, 2008,28:137-43 [pdf](#)

這篇文章發表在很一般的雜誌上，但屬於經典文獻，因為是首先發表的關於人體的研究，發現氫水能治療代謝綜合征。

14. Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, et al. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 377(4):1195-8 [pdf](#)

這個研究是證明了氫水 6 個月能預防血管硬化，也可以屬於經典文獻，因為首先開始了針對動脈硬化的研究。

15. Sato Y, Kajiyama S, Amano A, et al. Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/GNL knockout mice. Biochem Biophys Res Commun, 2008; 375(3):346-50. [pdf](#)

用氫水治療腦氧化損傷的研究，只是選擇了一個模型，不是太理想的研究，考慮到這個文獻首先證明氫氣可能具有影響超氧陰離子的可能，只能算半個經典。

16. Rochette Luc, Catherine Vergely. Forgotten Radicals in Biology. Int J Biomed Sci. 2008; 4(4):255-9. [pdf](#) review 綜述

17. Nakao A, Sugimoto R, Billiar TR, McCurry KR. Therapeutic antioxidant medical gas. J Clin Biochem Nutr. 2009;44(1):1-13.[pdf](#) review 綜述

18. Sun XJ, Zhang JH. Hydrogen-- an endogenous antioxidant in the body. 第二軍醫大學學報, 2008; 29: 233-5. [pdf](#) review 綜述

19. Ohta S. Hydrogen gas and hydrogen water act as a therapeutic and preventive antioxidant with a novel concept. Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 2008;45(4):355-62. [medline](#) [pdf](#) review 綜述

20. Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T, et al. Consumption of Molecular

Hydrogen Prevents the Stress-Induced Impairments in Hippocampus-Dependent Learning Tasks during Chronic Physical Restraint in

Mice. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(2):501-8. [pdf](#) 這個文獻是證明氫氣水能對抗應激後神經損傷，可能與神經再生（幹細胞？）有關係。這個研究應該屬於經典，但不知道為什麼現在沒有這個研究的後續研究，無論是技術上，還是思路上。

21. Cai JM, Kang ZM, Liu K, et al. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Brain Res*. 2009;1256:129-37. [pdf](#)

這個文獻屬於經典文獻，是最早使用注射氫水的研究，技術手段和問題都比較簡單。

22. 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. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009; 64(4):753-61. [pdf](#) 這個文獻屬於經典文獻，是證明氫氣能在不影響化療藥物治療腫瘤的前提下降低這個藥物的毒性作用。個人認為值得對更多化療藥物開展同類研究，甚至對放療或者各類輻射損傷都值得探討。

23. Zheng XF, Mao YF, Cai JM, Li YH, Liu WW, Sun PL, Zhang JH, Sun XJ, Yuan HB. Hydrogen-Rich Saline Protects against Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Free Radical Res*. 2009; 43(5):478-84. [pdf](#)

這個研究是用氫氣水注射治療小腸缺血後組織氧化損傷和炎症，無論是技術手段和研究思路，都在前面的研究中能找到影子，屬於比較好的跟蹤類文章，值得提倡，但不是經典。

24. 26. Mao YF, Zheng XF, Cai JM, et al. Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 381(4):602-5. [pdf](#) 這個研究與上篇屬於姐妹篇。

Fu Y, Ito M, Fujita Y, et al. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2009; 453(2):81-5. [pdf](#) 這個研究是首先開展神經退行性疾病的研究，儘管雜誌一般，但仍是非常好的文獻，屬於半個經典。

25. Matchett GA, Fathali N, Hasegawa Y, et al. Hydrogen gas is ineffective in moderate and severe neonatal hypoxia-ischemia rat models. *Brain Res*. 2009; 1259:90-7. [pdf](#) 證明氫氣對神經損傷的作用值得懷疑，證偽的文章，幾乎沒有後續的應用。

27. Akito Shimouchi, Kazutoshi Nose, Makoto Yamaguchi, Hiroshi Ishiguro, Takaharu Kondo. Breath Hydrogen Produced by Ingestion of Commercial Hydrogen Water and Milk. *Biomarker Insights* 2009;4 27-32. [pdf](#) 證明

牛奶動員氫氣比喝水更好。也許牛奶也能治療疾病??

28. Kikkawa YS, Nakagawa T, Horie RT, Ito J. Hydrogen protects auditory hair cells from free radicals. *Neuroreport*. 2009; 20(7):689-94. [pdf](#) 氫氣對耳聾，但可惜只用細胞進行研究，難以證明是否在體有效。需要動物實驗來證明這個推測。

29. Suzuki Y, Sano M, Hayashida K, Ohsawa I, Ohta S, Fukuda K. Are the effects of α -glucosidase inhibitors on cardiovascular events related to elevated levels of hydrogen gas in the gastrointestinal tract? *FEBS Lett*. 2009; 583(13):2157-9. [pdf](#)

證明糖尿病藥物拜糖平能誘導大腸細菌產生氫氣。原因是這個藥物可抑制葡萄糖吸收，結果葡萄糖到達大腸被大腸細菌利用產生氫氣，這些氫氣被人體吸收後發生作用，具有保護心臟的作用。畢竟是個學說，需要更直接的證據和系統的研究。

30. Kajiya M, Sato K, Silva MJ, Ouhara K, Do PM, Shanmugam KT, Kawai T. Hydrogen from intestinal bacteria is protective for Concanavalin A-induced hepatitis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 386(2):316-21. [pdf](#) 這個研究很有意思，哈佛大學口腔醫院的學者讓大老鼠喝能產生氫氣的細菌，發現對肝炎具有預防作用，如果用抗生素殺滅這些細菌，抗肝炎的作用消失。大腸內從來不缺少能產生氫氣的細菌，這樣的研究有必要嗎？但畢竟是給我們提供了一個講故事的方法。實際上我們可以不用麻煩製造這樣的細菌，只需要直接純化大腸（大便）內的細菌就可以了。只算半個經典了

31. Kajiya M, Silva MJ, Sato K, Ouhara K, Kawai T. Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran sodium sulfate. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Aug 14; 386(1):11-5. 2009; 386(1):11-5. [pdf](#)

哈佛大學口腔醫院的另一個工作，證明喝氫水能治療大腸炎症，為什麼這次不用能產生氫氣的細菌來做這個研究。氫氣直接在大腸內產生，不是更好，至少比肝臟更直接吧。是沒有想到，或者沒有效果？

32. Sun Q, Kang ZM, Cai JM, Liu WW, Liu Y, Zhang JH, Denoblec PJ, Tao HY, Sun XJ. Hydrogen-rich saline protects myocardium against ischemia/reperfusion injury in rats *Exp Biol Med*. 2009; in press [pdf](#)

用氫氣水注射治療心臟缺血，只是給氫氣的途徑不同，思路沒有新意

33. Chen H, Sun YP, Hu PF, Liu WW, Xiang HG, Li Y, Yan RL, Su N, Ruan CP, Sun XJ, Wang Q. The effects of hydrogen-rich saline on the contractile and structural changes of intestine induced by ischemia-reperfusion in rats. *J Surg Res*. 2009; in press [pdf](#)

用氫氣水注射治療小腸缺血，特點是從細胞凋亡和功能角度進行研究。

34. Milton SL. HYDROGEN SALINE A REAL GAS. [J](#)

Exp Biol. 2009 in press [pdf](#) comment to our paper

是對我們氫氣注射液研究的評論性文章

35. Liu C, Cui JG, Sun Q, Cai JM. Hydrogen therapy may be an effective and specific novel treatment for acute radiation syndrome. Medical Hypotheses.2010;74:145-146 [pdf](#)

提出氫氣能治療急性放射病的觀點。氫氣能抗氧化，急性放射病是氧化損傷，因此。類似 A is e, B is e. so A is B.

36. Shimouchi A, Nose K, Takaoka M, Hayashi H, Kondo T. Effect of dietary turmeric on breath hydrogen. Dig Dis Sci. 2009 Aug;54(8):1725-9. Epub 2008 Nov 26 [pdf](#) 證明薑黃素能誘導氫氣的產生。提出生薑能治療疾病可能與氫氣有關係。需要重要中藥也可以採用類似的研究思路。

37. Oharazawa H et al. Rapid Diffusion of Hydrogen Protects the Retina: Administration to the Eye of Hydrogen-Containing Saline in Retinal Ischemia-Reperfusion Injury. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2010;51:487-492 [pdf](#) 日本醫科大學的研究，證明氫氣水點眼睛能治療視網膜缺血。這個雜誌是比較經典的。文章應該屬於經典，局部用藥，針對眼睛。

39. Itoh T, et al. Molecular hydrogen suppresses FcεRI-mediated signal transduction and prevents degranulation of mast cells. Biochem Biophys Res Commun. 2009. in press [pdf](#) 證明氫氣能抗過敏，並提出氫氣能影響炎症細胞的信號。屬於經典論文，儘管研究的水準比較一般。但問題比較大膽，研究的疾病也具有新意。

40. Fujita K, Seike T, Yutsudo N, Ohno M, Yamada H, et al. Hydrogen in Drinking Water Reduces Dopaminergic Neuronal Loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Mouse Model of Parkinson's Disease. PLoS ONE. 2009; 4(9): e7247. doi:10.1371/journal.pone.0007247 [pdf](#) 這個研究是對巴金森病治療，比較重要的是該文章發現氫氣可以用更小的劑量（1/20），這個研究提示氫氣的效果遠超過我們的想像。非常值得關注。屬於經典文獻。

41. Xie KL et al. Protective Effects of Hydrogen Gas on Murine Polymicrobial Sepsis via Reducing Oxidative Stress and HMGB1 Release. Shock 2009 [pdf](#)

第四軍醫大學麻醉學系發現呼吸氫氣能治療動物膿毒症，研究的手段並不複雜，但研究的問題非常好，屬於經典文獻。

42. Qian L, Cao F, Cui J, Huang Y, Zhou X, Liu S, Cai J. Radioprotective effect of hydrogen in cultured cells and mice. Free Radical Res. 2010;44:275-82 [pdf](#) 首先證明氫氣具有治療急性放射病，屬於半個經典文獻。

43. Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, Sugimoto R, Tsung A, McCurry KR, Billiar TR, Nakao A. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats. Kidney Int.

2010;77(2):101-9. [pdf](#) 這個文章是證明長期用氫氣水可以治療腎臟移植後腎臟損傷。雖然不是第一篇關於移植的研究，但研究的手段和思路都是值得推薦學習的。屬於經典文獻。

44. Y. Saitoh, Y. Yoshimura, K. Nakano, N. Miwa. Platinum nanocolloid-supplemented hydrogendissolved water inhibits growth of human tongue carcinoma cells preferentially over normal cells. *Experimental Oncology* 31, 156–162, 2009 [pdf](#) 證明氫氣水能對腫瘤有一定作用。但是在細胞水準上的研究必須有動物模型的繼續深入。
45. George JF, Agarwal A. Hydrogen: another gas with therapeutic potential. *Kidney Int.* 2010 Jan;77(2):85-7. [pdf](#) 評論
46. Nakao, A, Kaczorowski, D J, Wang, Y, Cardinal, J S, Buchholz, B M, Sugimoto, R, Tobita, K, Lee, S, Toyoda, Y, Billiar, T R, McCurry, K R. Amelioration of rat cardiac cold ischemia/reperfusion injury with inhaled hydrogen or carbon monoxide, or both. *J Heart Lung Transplant.* 2009; in press [pdf](#) 證明聯合一氧化碳和氫氣對心臟移植具有很好的效果。
47. Chen H, Sun YP, Li Y, Liu WW, Xiang HG, Fan LY, Sun Q, [Sun XJ](#), Wang Q. [Hydrogen-rich saline](#) ameliorates the severity of L-arginine-induced acute pancreatitis in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 393:308-13 [pdf](#) 證明氫氣水能治療胰腺炎，在疾病類型上，可以說是首次針對炎症的，而且是一種非常嚴整的炎症的研究，屬於經典問題的研究文獻。
48. LI J, WANG C, Zhang JH, CAI JM, CAO YP, SUN XJ. Hydrogen-rich Saline Improves Memory Function in a Rat Model of Amyloid-beta-induced Alzheimer's Disease by Reduction of Oxidative Stress. *Brain res.* 2010; [pdf](#) 首次證明氫氣對老年性癡呆具有治療作用。屬於經典文獻。
49. Shen MH, Cai JM, Sun Q, He J, [Sun XJ](#), Huo ZL. Hydrogen as a novel and effective treatment of acute carbon monoxide poisoning. *Medical Hypotheses.* 2010 [pdf](#) inpress 觀點類，提出氫氣能治療一氧化碳中毒。
50. Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, Evans M, Guthrie N. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study. *J Clin Biochem Nutr.* 2010 Mar;46(2):140-9. Epub 2010 Feb 24. [pdf](#) [[Abstract](#)] [[PDF \(250K\)](#)] 證明氫氣水能治療人類代謝綜合症，屬於少見的人體實驗。
51. Saitoh Y, Harata Y, Mizuhashi F, Nakajima M, Miwa N. Biological safety of neutral-pH hydrogen-enriched electrolyzed water upon mutagenicity, genotoxicity and subchronic oral toxicity. *Toxicol Ind Health.* 2010 Mar 4. [Epub ahead of print] [pdf](#) 關於電解水的研究

52. Chen CW, Chen QB, Mao YF, Xu SM, Xia CY, Shi XY, Zhang JH, Yuan HB, Sun XJ. Hydrogen-rich saline protects against spinal cord injury in rats. *Neurochem Res.* 2010;in press pdf 首先證明氫氣水能治療脊髓損傷，注意這是首次針對創傷類病變的研究，目前仍需要在腦損傷，肢體創傷，肺創傷等繼續研究。屬於經典文獻。
53. Liu Q, Shen WF, Sun HY, Fan DF, Nakao A, Cai JM, Yan G, Zhou WP, Shen RX, Yang JM, Sun XJ. Hydrogen-Rich Saline Protects against Liver Injury in Rats with Obstructive Jaundice. *Liver International* 2010 pdf 首先證明氫氣能治療膽管阻塞後黃疸和肝損傷。屬於經典文獻。
54. Xie K, Yu Y, Zhang Z, Liu W, Pei Y, Xiong L, Hou L, Wang G. HYDROGEN GAS IMPROVES SURVIVAL RATE AND ORGAN DAMAGE IN ZYMOSAN-INDUCED GENERALIZED INFLAMMATION MODEL. *Shock.* 2010 Mar 23. pdf 四軍大的研究，證明呼吸氫氣對多器官損傷具有治療作用。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-319364.html>

28-3 氫氣分子醫學文獻匯總

已有 1003 次閱讀 2013-2-23 17:17 | 個人分類:[氫氣生物學](#) | 系統分類:[科研筆記](#) | 關鍵字:style 醫學

2007 年 Ohsawa I 發表在 *Nat Med* 上的論文，目前在 WOS 上被引用次數達到 222 次，引用次數在所有 2007 年至今 *Nat Med* 雜誌發表的 2801 篇各類文章中總排第 35 名。在 google 上引用次數已經達到 390 次，在 [scopus](#) 上的引用次數已經達到 258 次。以下為 WOS 上引用文獻的目錄，幾乎 90% 屬於氫氣生物學效應研究論文和相關綜述，整理出來供大家參考使用。

1. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med.* 2007;13:688-694
2. Ball J. Recently published papers: More about egdt, experimental therapies and some inconvenient truths. *Critical Care.* 2007;11
3. Fukuda KI, 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. *Biochemical and biophysical research communications*. 2007;361:670-674
4. Wood KC, Gladwin MT. The hydrogen highway to reperfusion therapy. *Nature Medicine*. 2007;13:673-674
 5. 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. *American Journal of Transplantation*. 2008;8:2015-2024
 6. Cai JM, Kang ZM, Liu WW, Luo X, Qiang S, Zhang JH, Ohta SG, Sun XJ, Xu WG, Tao HY, Li RP. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Neuroscience letters*. 2008;441:167-172
 7. Fukuyo Y, Inoue M, Nakajima T, Higashikubo R, Horikoshi NT, Hunt C, Usheva A, Freeman ML, Horikoshi N. Oxidative stress plays a critical role in inactivating mutant braf by geldanamycin derivatives. *Cancer Research*. 2008;68:6324-6330
 8. 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. *Biochemical and biophysical research communications*. 2008;373:30-35
 9. Kajiya S, Hasegawa G, Asano M, Hosoda H, Fukui M, Nakamura N, Kitawaki J, Imai S, Nakano K, Ohta M, Adachi T, Obayashi H, Yoshikawa T. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Nutrition Research*. 2008;28:137-143
 10. Katsura KI, Takahashi K, Asoh S, Watanabe M, Sakurazawa M, Ohsawa I, Mori T, Igarashi H, Ohkubo S, Katayama Y, Ohta S. Combination therapy with transductive anti-death fnk protein and fk506 ameliorates brain damage with focal transient ischemia in rat. *Journal of neurochemistry*. 2008;106:258-270
 11. Ohsawa I, Nishimaki K, Murakami Y, Suzuki Y, Ishikawa M, Ohta S. Age-dependent neurodegeneration accompanying memory loss in transgenic mice defective in mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 activity. *Journal of Neuroscience*. 2008;28:6239-6249
 12. Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, Ishikawa M, Ohta S. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein e knockout mice. *Biochemical and biophysical research communications*. 2008;377:1195-1198

13. Renault JP, Vuilleumier R, Pommeret S. Hydrated electron production by reaction of hydrogen atoms with hydroxide ions: A first-principles molecular dynamics study. *Journal of Physical Chemistry A*. 2008;112:7027-7034
14. Saitoh Y, Okayasu H, Xiao L, Harata Y, Miwa N. Neutral ph hydrogen-enriched electrolyzed water achieves tumor-preferential clonal growth inhibition over normal cells and tumor invasion inhibition concurrently with intracellular oxidant repression. *Oncology Research*. 2008;17:247-255
15. Sato Y, Kajiyama S, Amano A, Kondo Y, Sasaki T, Handa S, Takahashi R, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Fujinawa H, Mori T, Ohta M, Obayashi H, Maruyama N, Ishigami A. Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin c-depleted smp30/gnl knockout mice. *Biochemical and biophysical research communications*. 2008;375:346-350
16. Ye J, Li Y, Hamasaki T, Nakamichi N, Komatsu T, Kashiwagi T, Teruya K, Nishikawa R, Kawahara T, Osada K, Toh K, Abe M, Tian H, Kabayama S, Otsubo K, Morisawa S, Katakura Y, Shirahata S. Inhibitory effect of electrolyzed reduced water on tumor angiogenesis. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2008;31:19-26
17. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: Ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Medicinal Research Reviews*. 2009;29:646-682
18. Cai JM, Kang ZM, Liu K, Liu WW, Li RP, Zhang JH, Luo X, Sun XJ. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Brain research*. 2009;1256:129-137
19. Cheng Y, Qiu F, Ye YC, Guo ZM, Tashiro SI, Onodera S, Ikejima T. Autophagy inhibits reactive oxygen species-mediated apoptosis via activating p38-nuclear factor-kappa b survival pathways in oridonin-treated murine fibrosarcoma 1929 cells. *Febs Journal*. 2009;276:1291-1306
20. Fu Y, Ito M, Fujita Y, Ichihara M, Masuda A, Suzuki Y, Maesawa S, Kajita Y, Hirayama M, Ohsawa I, Ohta S, Ohno K. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of parkinson's disease. *Neuroscience letters*. 2009;453:81-85
21. Fujita K, Seike T, Yutsudo N, Ohno M, Yamada H, Yamaguchi H, Sakumi K, Yamakawa Y, Kido MA, Takaki A, Katafuchi T, Tanaka Y, Nakabeppu Y, Noda M. Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of parkinson's disease. *PloS one*. 2009;4
22. Itoh T, Fujita Y, Ito M, Masuda A, Ohno K, Ichihara M, Kojima T, Nozawa Y. Molecular hydrogen suppresses fc epsilon ri-mediated signal transduction and prevents degranulation of mast cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;389:651-656

23. Kajiya M, Sato K, Silva MJB, Ouhara K, Do PM, Shanmugam KT, Kawai T. Hydrogen from intestinal bacteria is protective for concanavalin a-induced hepatitis. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;386:316-321
24. Kajiya M, Silva MJB, Sato K, Ouhara K, Kawai T. Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran sodium sulfate. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;386:11-15
25. Kawahito S, Kitahata H, Oshita S. Problems associated with glucose toxicity: Role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15:4137-4142
26. Kikkawa YS, Nakagawa T, Horie RT, Ito J. Hydrogen protects auditory hair cells from free radicals. *Neuroreport*. 2009;20:689-694
27. Kikuchi K, Ioka A, Oku T, Tanaka Y, Saihara Y, Ogumi Z. Concentration determination of oxygen nanobubbles in electrolyzed water. *Journal of colloid and interface science*. 2009;329:306-309
28. Li DJ, Tang Q, Shen FM, Su DF, Duan JL, Xi T. Overexpressed alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor inhibited proinflammatory cytokine release in nih3t3 cells. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2009;108:85-91
29. Mao YF, Zheng XF, Cai JM, You XM, Deng XM, Zhang JH, Jiang L, Sun XJ. Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;381:602-605
30. Matchett GA, Fathali N, Hasegawa Y, Jadhav V, Ostrowski RP, Martin RD, Dorotta IR, Sun XJ, Zhang JH. Hydrogen gas is ineffective in moderate and severe neonatal hypoxia-ischemia rat models. *Brain research*. 2009;1259:90-97
31. 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. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:501-508
32. Nakao A, Sugimoto R, Billiar TR, McCurry KR. Therapeutic antioxidant medical gas. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2009;44:1-13
33. 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. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2009;64:753-761
34. Nakayama M, Kabayama S, Nakano H, Zhu WJ, Terawaki H, Nakayama K, Katoh K, Satoh T, Ito S. Biological effects of electrolyzed water in hemodialysis. *Nephron Clinical Practice*. 2009;112:C9-C15

35. Saiki R, Nishimura K, Ishii I, Omura T, Okuyama S, Kashiwagi K, Igarashi K. Intense correlation between brain infarction and protein-conjugated acrolein. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:3356-3361
36. Shimouchi A, Nose K, Takaoka M, Hayashi H, Kondo T. Effect of dietary turmeric on breath hydrogen. *Digestive Diseases and Sciences*. 2009;54:1725-1729
37. Sun Q, Kang ZM, 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. *Experimental Biology and Medicine*. 2009;234:1212-1219
38. Suzuki Y, Sano M, Hayashida K, Ohsawa I, Ohta S, Fukuda K. Are the effects of alpha-glucosidase inhibitors on cardiovascular events related to elevated levels of hydrogen gas in the gastrointestinal tract? *FEBS letters*. 2009;583:2157-2159
39. Wagner F, Asfar P, Calzia E, Radermacher P, Szabo C. Bench-to-bedside review: Hydrogen sulfide - the third gaseous transmitter: Applications for critical care. *Critical Care*. 2009;13
40. Yun YH, Dong ZY, Lee N, Liu YJ, Xue DC, Guo XF, Kuhlmann J, Doepke A, Halsall HB, Heineman W, Sundaramurthy S, Schulz MJ, Yin ZZ, Shanov V, Hurd D, Nagy P, Li WF, Fox C. Revolutionizing biodegradable metals. *Materials Today*. 2009;12:22-32
41. Zheng XF, Mao YF, Cai JM, Li YH, Liu WW, Sun PL, Zhang JH, Sun XJ, Yuan HB. Hydrogen-rich saline protects against intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. *Free radical research*. 2009;43:478-484
42. Cardinal JS, Zhan JH, Wang YN, Sugimoto R, Tsung A, McCurry KR, Billiar TR, Nakao A. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats. *Kidney International*. 2010;77:101-109
43. 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;169:402-414
44. Chen CW, Chen QB, Mao YF, Xu SM, Xia CY, Shi XY, Zhang JH, Yuan HB, Sun XJ. Hydrogen-rich saline protects against spinal cord injury in rats. *Neurochemical research*. 2010;35:1111-1118
45. Chen H, Sun YP, Li Y, Liu WW, Xiang HG, Fan LY, Sun Q, Xu XY, Cai JM, Ruan CP, Su N, Yan RL, Sun XJ, Wang Q. Hydrogen-rich saline ameliorates the severity of l-arginine-induced acute pancreatitis in rats. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;393:308-313
46. Domoki F, Olah O, Zimmermann A, Nemeth I, Toth-Szoki V, Hugyecz M, Temesvari P, Bart F. Hydrogen is neuroprotective and preserves cerebrovascular reactivity in asphyxiated newborn pigs. *Pediatric Research*. 2010;68:387-392

47. Farhana A, Guidry L, Srivastava A, Singh A, Hondalus MK, Steyn AJC. Reductive stress in microbes: Implications for understanding mycobacterium tuberculosis disease and persistence. In: Poole RK, ed. *Advances in microbial physiology*, vol 57. 2010:43-117.
48. Fukuyo Y, Hunt CR, Horikoshi N. Geldanamycin and its anti-cancer activities. *Cancer Letters*. 2010;290:24-35
49. George JF, Agarwal A. Hydrogen: Another gas with therapeutic potential. *Kidney International*. 2010;77:85-87
50. Gu Y, Huang CS, Inoue T, Yamashita T, Ishida T, Kang KM, Nakao A. Drinking hydrogen water ameliorated cognitive impairment in senescence-accelerated mice. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2010;46:269-276
51. 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. *Journal of Health Science*. 2010;56:167-174
52. Hong Y, Chen S, Zhang JM. Hydrogen as a selective antioxidant: A review of clinical and experimental studies. *Journal of International Medical Research*. 2010;38:1893-1903
53. Huang CS, Kawamura T, Lee S, Tochigi N, Shigemura N, Buchholz BM, Klope JD, Billiar TR, Toyoda Y, Nakao A. Hydrogen inhalation ameliorates ventilator-induced lung injury. *Critical Care*. 2010;14
54. Huang CS, Kawamura T, Toyoda Y, Nakao A. Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas. *Free radical research*. 2010;44:971-982
55. Ji XT, Liu WB, Xie KL, Liu WP, Qu Y, Chao XD, Chen T, Zhou J, Fei Z. Beneficial effects of hydrogen gas in a rat model of traumatic brain injury via reducing oxidative stress. *Brain research*. 2010;1354:196-205
56. Kanazuru T, Sato EF, Nagata K, Matsui H, Watanabe K, Kasahara E, Jikumaru M, Inoue J, Inoue M. Role of hydrogen generation by *klebsiella pneumoniae* in the oral cavity. *Journal of Microbiology*. 2010;48:778-783
57. Kang N, Zhang JH, Qiu F, Tashiro S, Onodera S, Ikejima T. Inhibition of egfr signaling augments oridonin-induced apoptosis in human laryngeal cancer cells via enhancing oxidative stress coincident with activation of both the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. *Cancer Letters*. 2010;294:147-158
58. 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;90:1344-1351

59. Kawasaki H, Guan JJ, Tamama K. Hydrogen gas treatment prolongs replicative lifespan of bone marrow multipotential stromal cells in vitro while preserving differentiation and paracrine potentials. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;397:608-613
60. Kitamura A, Kobayashi S, Matsushita T, Fujinawa H, Murase K. Experimental verification of protective effect of hydrogen-rich water against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats using dynamic contrast-enhanced ct. *British Journal of Radiology*. 2010;83:509-514
61. Li J, Wang C, Zhang JH, Cai JM, Cao YP, Sun XJ. Hydrogen-rich saline improves memory function in a rat model of amyloid-beta-induced alzheimer's disease by reduction of oxidative stress. *Brain research*. 2010;1328:152-161
62. Liu C, Cui JG, Sun Q, Cai JM. Hydrogen therapy may be an effective and specific novel treatment for acute radiation syndrome. *Medical hypotheses*. 2010;74:145-146
63. Liu Q, Shen WF, Sun HY, Fan DF, Nakao A, Cai JM, Yan G, Zhou WP, Shen RX, Yang JM, Sun XJ. Hydrogen-rich saline protects against liver injury in rats with obstructive jaundice. *Liver International*. 2010;30:958-968
64. Liu SL, Sun QA, Tao HY, Sun XJ. Oral administration of mannitol may be an effective treatment for ischemia-reperfusion injury. *Medical hypotheses*. 2010;75:620-622
65. Low SP, Williams KA, Canham LT, Voelcker NH. Generation of reactive oxygen species from porous silicon microparticles in cell culture medium. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2010;93A:1124-1131
66. Lu JM, Lin PH, Yao QZ, Chen CY. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: Experimental approaches and model systems. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14:840-860
67. Nakao A, Kaczorowski DJ, Wang YN, Cardinal JS, Buchholz BM, Sugimoto R, Tobita K, Lee S, Toyoda Y, Billiar TR, McCurry KR. Amelioration of rat cardiac cold ischemia/reperfusion injury with inhaled hydrogen or carbon monoxide, or both. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010;29:544-553
68. Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, Evans M, Guthrie N. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2010;46:140-149
69. Nakayama M, Nakano H, Hamada H, Itami N, Nakazawa R, Ito S. A novel bioactive haemodialysis system using dissolved dihydrogen (h-2) produced by water electrolysis: A clinical trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25:3026-3033

70. Oharazawa H, Igarashi T, Yokota T, Fujii H, Suzuki H, Machide M, Takahashi H, Ohta S, Ohsawa I. Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: Administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010;51:487-492
71. Pandey BN, Kumar A, Tiwari P, Mishra KP. Radiobiological basis in management of accidental radiation exposure. *International Journal of Radiation Biology*. 2010;86:613-635
72. Qian LR, Cao F, Cui JG, Huang YC, Zhou XJ, Liu SL, Cai JM. Radioprotective effect of hydrogen in cultured cells and mice. *Free radical research*. 2010;44:275-282
73. Qian LR, Cao F, Cui JG, Wang YC, Huang YC, Chuai YH, Zaho LQ, Jiang H, Cai JM. The potential cardioprotective effects of hydrogen in irradiated mice. *Journal of Radiation Research*. 2010;51:741-747
74. Qian LR, Li BL, Cai JM, Gao F. The hypothesis of an effective safe and novel radioprotective agent hydrogen-rich solution. *West Indian Medical Journal*. 2010;59:122-124
75. Qian LR, Li BL, Cao F, Huang YC, Liu SL, Cai JM, Gao F. Hydrogen-rich pbs protects cultured human cells from ionizing radiation-induced cellular damage. *Nuclear Technology & Radiation Protection*. 2010;25:23-29
76. Saitoh Y, Harata Y, Mizuhashi F, Nakajima M, Miwa N. Biological safety of neutral-ph hydrogen-enriched electrolyzed water upon mutagenicity, genotoxicity and subchronic oral toxicity. *Toxicology and Industrial Health*. 2010;26:203-216
77. Santos HA, Riikonen J, Salonen J, Makila E, Heikkila T, Laaksonen T, Peltonen L, Lehto VP, Hirvonen J. In vitro cytotoxicity of porous silicon microparticles: Effect of the particle concentration, surface chemistry and size. *Acta Biomaterialia*. 2010;6:2721-2731
78. Shen MH, He JA, Cai JM, Sun QA, Sun XJ, Huo ZL. Hydrogen as a novel and effective treatment of acute carbon monoxide poisoning. *Medical hypotheses*. 2010;75:235-237
79. Shingu C, Koga H, Hagiwara S, Matsumoto S, Goto K, Yokoi I, Noguchi T. Hydrogen-rich saline solution attenuates renal ischemia-reperfusion injury. *Journal of Anesthesia*. 2010;24:569-574
80. Taura A, Kikkawa YS, Nakagawa T, Ito J. Hydrogen protects vestibular hair cells from free radicals. *Acta Oto-Laryngologica*. 2010;130:95-100
81. Ueda Y, Nakajima A, Oikawa T. Hydrogen-related enhancement of in vivo antioxidant ability in the brain of rats fed coral calcium hydride. *Neurochemical research*. 2010;35:1510-1515

82. Weng YC, Hung KC, Wang JC, Lee YG, Su YF, Lin CY. Binary platinum-ruthenium/naion electrodes for the detection of hydrogen. *Sensors and Actuators B-Chemical*. 2010;150:264-270
83. Wolf AM, Asoh S, Hiranuma H, Ohsawa I, Iio K, Satou A, Ishikura M, Ohta S. Astaxanthin protects mitochondrial redox state and functional integrity against oxidative stress. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2010;21:381-389
84. Xiang J, Tang YP, Wu P, Gao JP, Cai DF. Chinese medicine nao-shuan-tong attenuates cerebral ischemic injury by inhibiting apoptosis in a rat model of stroke. *Journal of ethnopharmacology*. 2010;131:174-181
85. Xie KL, Yu YH, Pei YP, Hou LC, Chen SY, Xiong LZ, Wang GL. Protective effects of hydrogen gas on murine polymicrobial sepsis via reducing oxidative stress and hmgb1 release. *Shock*. 2010;34:90-97
86. Xie KL, Yu YH, Zhang ZS, Liu WB, Pei YP, Xiong LZ, Hou LC, Wang GL. Hydrogen gas improves survival rate and organ damage in zymosan-induced generalized inflammation model. *Shock*. 2010;34:495-501
87. Yan HX, Tian HZ, Kinjo T, Hamasaki T, Tomimatsu K, Nakamichi N, Teruya K, Kabayama S, Shirahata S. Extension of the lifespan of *Caenorhabditis elegans* by the use of electrolyzed reduced water. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*. 2010;74:2011-2015
88. Zheng J, Liu K, Kang ZM, Cai JM, Liu WW, Xu WG, Li RP, Tao HY, Zhang JH, Sun XJ. Saturated hydrogen saline protects the lung against oxygen toxicity. *Undersea & Hyperbaric Medicine*. 2010;37:185-192
89. Zhou ZY, Tang YP, Xiang J, Wua P, Jin HM, Wang Z, Mori M, Cai DF. Neuroprotective effects of water-soluble *Ganoderma lucidum* polysaccharides on cerebral ischemic injury in rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2010;131:154-164
90. Bimbo LM, Makila E, Laaksonen T, Lehto VP, Salonen J, Hirvonen J, Santos HA. Drug permeation across intestinal epithelial cells using porous silicon nanoparticles. *Biomaterials*. 2011;32:2625-2633
91. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozone: A new therapeutic agent in vascular diseases. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2011;11:73-82
92. Buchholz BM, Masutani K, Kawamura T, Peng XM, Toyoda Y, Billiar TR, Bauer AJ, Nakao A. Hydrogen-enriched preservation protects the isogeneic intestinal graft and amends recipient gastric function during transplantation. *Transplantation*. 2011;92:985-992
93. Chen H, Sun YP, Hu PF, Liu WW, Xiang HG, Li Y, Yan RL, Su N, Ruan CP, Sun XJ, Wang QA. The effects of hydrogen-rich saline on the contractile and structural changes of intestine induced by ischemia-reperfusion in rats. *Journal of Surgical Research*. 2011;167:316-322

94. Chen XA, Zuo QA, Hai YD, Sun XJ. Lactulose: An indirect antioxidant ameliorating inflammatory bowel disease by increasing hydrogen production. *Medical hypotheses*. 2011;76:325-327
95. Chuai YH, Zhao LQ, Ni J, Sun D, Cui JG, Li BL, Qian LR, Gao F, Cai JM. A possible prevention strategy of radiation pneumonitis: Combine radiotherapy with aerosol inhalation of hydrogen-rich solution. *Medical Science Monitor*. 2011;17:HY1-HY4
96. Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion-from mechanism to translation. *Nature Medicine*. 2011;17:1391-1401
97. Fanelli V, Zhang H, Slutsky AS. Year in review 2010: Critical care - respirology. *Critical Care*. 2011;15
98. Fang Y, Fu XJ, Gu C, Xu P, Wang Y, Yu WR, Sun Q, Sun XJ, Yao M. Hydrogen-rich saline protects against acute lung injury induced by extensive burn in rat model. *Journal of Burn Care & Research*. 2011;32:E82-E91
99. Fujita R, Tanaka Y, Saihara Y, Yamakita M, Ando D, Koyama K. Effect of molecular hydrogen saturated alkaline electrolyzed water on disuse muscle atrophy in gastrocnemius muscle. *Journal of Physiological Anthropology*. 2011;30:195-201
100. Hayashi T, Yoshioka T, Hasegawa K, Miyamura M, Mori T, Ukimura A, Matsumura Y, Ishizaka N. Inhalation of hydrogen gas attenuates left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxia in mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011;301:H1062-H1069
101. Huang CS, Kawamura T, Peng XM, Tochigi N, Shigemura N, Billiar TR, Nakao A, Toyoda Y. Hydrogen inhalation reduced epithelial apoptosis in ventilator-induced lung injury via a mechanism involving nuclear factor-kappa b activation. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011;408:253-258
102. Huang Y, Xie KL, Li JP, Xu N, Gong G, Wang GL, Yu YH, Dong HL, Xiong LZ. Beneficial effects of hydrogen gas against spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits. *Brain research*. 2011;1378:125-136
103. Hugyecz M, Mracsko E, Hertelendy P, Farkas E, Domoki F, Bari F. Hydrogen supplemented air inhalation reduces changes of prooxidant enzyme and gap junction protein levels after transient global cerebral ischemia in the rat hippocampus. *Brain research*. 2011;1404:31-38
104. Itoh T, Hamada N, Terazawa R, Ito M, Ohno K, Ichihara M, Nozawa Y. Molecular hydrogen inhibits lipopolysaccharide/interferon gamma-induced nitric oxide production through modulation of signal transduction in macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011;411:143-149

105. 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. *Journal of Surgical Research*. 2011;168:E95-E101
106. Jiao L, Zhang J, Li Z, Liu H, Chen Y, Xu S. Edaravone alleviates delayed neuronal death and long-dated cognitive dysfunction of hippocampus after transient focal ischemia in wistar rat brains. *Neuroscience*. 2011;182:177-183
107. Kamimura N, Nishimaki K, Ohsawa I, Ohta S. Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic fgf21 and stimulating energy metabolism in db/db mice. *Obesity*. 2011;19:1396-1403
108. Kasuyama K, Tomofuji T, Ekuni D, Tamaki N, Azuma T, Irie K, Endo Y, Morita M. Hydrogen-rich water attenuates experimental periodontitis in a rat model. *Journal of Clinical Periodontology*. 2011;38:1085-1090
109. Kohno M, Mokudai T, Ozawa T, Niwano Y. Free radical formation from sonolysis of water in the presence of different gases. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2011;49:96-101
110. Kubota M, Shimmura S, Kubota S, Miyashita H, Kato N, Noda K, Ozawa Y, Usui T, Ishida S, Umezawa K, Kurihara T, Tsubota K. Hydrogen and n-acetyl-l-cysteine rescue oxidative stress-induced angiogenesis in a mouse corneal alkali-burn model. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52:427-433
111. Li QY, Jiang CF, Zu YG, Song Z, Zhang BY, Meng XD, Qiu W, Zhang L. Sfe-co2 extract from typhonium giganteum engl. Tubers, induces apoptosis in human hepatoma smmc-7721 cells involvement of a ros-mediated mitochondrial pathway. *Molecules*. 2011;16:8228-8242
112. Li YP, Hamasaki T, Nakamichi N, Kashiwagi T, Komatsu T, Ye J, Teruya K, Abe M, Yan HX, Kinjo T, Kabayama S, Kawamura M, Shirahata S. Suppressive effects of electrolyzed reduced water on alloxan-induced apoptosis and type 1 diabetes mellitus. *Cytotechnology*. 2011;63:119-131
113. Lin Y, Kashio A, Sakamoto T, Suzukawa K, Kakigi A, Yamasoba T. Hydrogen in drinking water attenuates noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Neuroscience letters*. 2011;487:12-16
114. Liu SL, Liu K, Sun QA, Liu WW, Xu WG, Denoble P, Tao HY, Sun XJ. Consumption of hydrogen water reduces paraquat-induced acute lung injury in rats. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011
115. Matsushita T, Kusakabe Y, Kitamura A, Okada S, Murase K. Investigation of protective effect of hydrogen-rich water against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats using blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging. *Japanese Journal of Radiology*. 2011;29:503-512

116. Matsushita T, Kusakabe Y, Kitamura A, Okada S, Murase K. Protective effect of hydrogen-rich water against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats using blood oxygenation level-dependent mr imaging. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2011;10:169-176
117. Nakai Y, Sato B, Ushima S, Okada S, Abe K, Arai S. Hepatic oxidoreduction-related genes are upregulated by administration of hydrogen-saturated drinking water. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*. 2011;75:774-776
118. Ni XX, Cai ZY, Fan DF, Liu Y, Zhang RJ, Liu SL, Kang ZM, Liu K, Li RP, Sun XJ, Xu WG. Protective effect of hydrogen-rich saline on decompression sickness in rats. *Aviation Space and Environmental Medicine*. 2011;82:604-609
119. Noda M, Fujita K, Lee CH, Yoshioka T. The principle and the potential approach to ros-dependent cytotoxicity by non-pharmaceutical therapies: Optimal use of medical gases with antioxidant properties. *Current pharmaceutical design*. 2011;17:2253-2263
120. Ohta S. Recent progress toward hydrogen medicine: Potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic applications. *Current pharmaceutical design*. 2011;17:2241-2252
121. Qiu XC, Li HY, Tang HT, Jin YC, Li WQ, YuSun, PingFeng, Sun XJ, Xia ZF. Hydrogen inhalation ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *International immunopharmacology*. 2011;11:2130-2137
122. Schoenfeld MP, Ansari RR, Zakrajsek JF, Billiar TR, Toyoda Y, Wink DA, Nakao A. Hydrogen therapy may reduce the risks related to radiation-induced oxidative stress in space flight. *Medical hypotheses*. 2011;76:117-118
123. Shen L, Wang J, Liu K, Wang CZ, Wang CT, Wu HW, Sun Q, Sun XJ, Jing H. Hydrogen-rich saline is cerebroprotective in a rat model of deep hypothermic circulatory arrest. *Neurochemical research*. 2011;36:1501-1511
124. Song GH, Tian H, Liu J, Zhang HL, Sun XJ, Qin SC. H-2 inhibits tnf-alpha-induced lectin-like oxidized ldl receptor-1 expression by inhibiting nuclear factor kappa b activation in endothelial cells. *Biotechnology Letters*. 2011;33:1715-1722
125. Sun HY, Chen L, Zhou WP, Hu LA, Li LA, Tu QQ, Chang YX, Liu Q, Sun XJ, Wu MC, Wang HY. The protective role of hydrogen-rich saline in experimental liver injury in mice. *Journal of hepatology*. 2011;54:471-480
126. Sun QA, Cai JM, Liu SL, Liu Y, Xu WG, Tao HY, Sun XJ. Hydrogen-rich saline provides protection against hyperoxic lung injury. *Journal of Surgical Research*. 2011;165:E43-E49

127. Sun QA, Cai JM, Zhou JR, Tao HY, Zhang JH, Zhang W, Sun XJ. Hydrogen-rich saline reduces delayed neurologic sequelae in experimental carbon monoxide toxicity. *Critical care medicine*. 2011;39:765-769
128. Terasaki Y, Ohsawa I, Terasaki M, Takahashi M, Kunugi S, Kang DD, Urushiyama H, Amenomori S, Kaneko-Togashi M, Kuwahara N, Ishikawa A, Kamimura N, Ohta S, Fukuda Y. Hydrogen therapy attenuates irradiation-induced lung damage by reducing oxidative stress. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2011;301:L415-L426
129. Ueda Y, Kojima T, Oikawa T. Hippocampal gene network analysis suggests that coral calcium hydride may reduce accelerated senescence in mice. *Nutrition Research*. 2011;31:863-872
130. Wang C, Li JA, Liu QA, Yang R, Zhang JH, Cao YP, Sun XJ. Hydrogen-rich saline reduces oxidative stress and inflammation by inhibit of jnk and nf-kappa b activation in a rat model of amyloid-beta-induced alzheimer's disease. *Neuroscience letters*. 2011;491:127-132
131. Wang F, Yu GA, Liu SY, Li JB, Wang JF, Bo LL, Qian LR, Sun XJ, Deng XM. Hydrogen-rich saline protects against renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Journal of Surgical Research*. 2011;167:E339-E344
132. Weis SN, Schunck RVA, Pettenuzzo LF, Krolow R, Matte C, Manfredini V, Peralbad MDR, Vargas CR, Dalmaz C, Wyse ATS, Netto CA. Early biochemical effects after unilateral hypoxia-ischemia in the immature rat brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2011;29:115-120
133. Yan HX, Kinjo T, Tian HZ, Hamasaki T, Teruya K, Kabayama S, Shirahata S. Mechanism of the lifespan extension of caenorhabditis elegans by electrolyzed reduced water-participation of pt nanoparticles. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*. 2011;75:1295-1299
134. Yang X, Guo L, Sun X, Chen X, Tong X. Protective effects of hydrogen-rich saline in preeclampsia rat model. *Placenta*. 2011;32:681-686
135. Yoon KS, Huang XZ, Yoon YS, Kim SK, Song SB, Chang BS, Kim DH, Lee KJ. Histological study on the effect of electrolyzed reduced water-bathing on uvb radiation-induced skin injury in hairless mice. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2011;34:1671-1677
136. Yoon YS, Kim DH, Kim SK, Song SB, Uh Y, Jin D, Qi XF, Teng YC, Lee KJ. The melamine excretion effect of the electrolyzed reduced water in melamine-fed mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2011;49:1814-1819
137. Yu JG, Zhou RR, Cai GJ. From hypertension to stroke: Mechanisms and potential prevention strategies. *Cns Neuroscience & Therapeutics*. 2011;17:577-584

138. Yu P, Wang ZX, Sun XJ, Chen XH, Zeng SY, Chen L, Li SR. Hydrogen-rich medium protects human skin fibroblasts from high glucose or mannitol induced oxidative damage. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011;409:350-355
139. Zhang YF, Sun QA, He B, Xiao JA, Wang ZN, Sun XJ. Anti-inflammatory effect of hydrogen-rich saline in a rat model of regional myocardial ischemia and reperfusion. *International journal of cardiology*. 2011;148:91-95
140. Zhao LQ, Zhou CF, Zhang JA, Gao F, Li BL, Chuai YH, Liu C, Cai JM. Hydrogen protects mice from radiation induced thymic lymphoma in balb/c mice. *International Journal of Biological Sciences*. 2011;7:297-300
141. Zheng XF, Sun XJ, Xia ZF. Hydrogen resuscitation, a new cytoprotective approach. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2011;38:155-163
142. Zhu WJ, Nakayama M, Mori T, Nakayama K, Katoh J, Murata Y, Sato T, Kabayama S, Ito S. Intake of water with high levels of dissolved hydrogen (h-2) suppresses ischaemia-induced cardio-renal injury in dahl salt-sensitive rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26:2112-2118
143. Abe T, Li XK, Yazawa K, Hatayama N, Xie L, Sato B, Kakuta Y, Tsutahara K, Okumi M, Tsuda H, Kaimori J, Isaka Y, Natori M, Takahara S, Nonomura N. Hydrogen-rich university of wisconsin solution attenuates renal cold ischemia-reperfusion injury. *Transplantation*. 2012;94:14-21
144. Anzai K, Ban N, Ozawa T, Tokonami S. Fukushima daiichi nuclear power plant accident: Facts, environmental contamination, possible biological effects, and countermeasures. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2012;50:2-8
145. Betanzos-Lara S, Liu Z, Habtemariam A, Pizarro AM, Qamar B, Sadler PJ. Organometallic ruthenium and iridium transfer-hydrogenation catalysts using coenzyme nadh as a cofactor. *Angewandte Chemie-International Edition*. 2012;51:3897-3900
146. Boros M, Ghyczy M, Erces D, Varga G, Tokes T, Kupai K, Torday C, Kaszaki J. The anti-inflammatory effects of methane. *Critical care medicine*. 2012;40:1269-1278
147. Carbonero F, Benefiel AC, Gaskins HR. Contributions of the microbial hydrogen economy to colonic homeostasis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2012;9:504-518
148. Chuai YH, Gao F, Li BL, Zhao LQ, Qian LR, Cao F, Wang L, Sun XJ, Cui JG, Cai JM. Hydrogen-rich saline attenuates radiation-induced male germ cell loss in mice through reducing hydroxyl radicals. *Biochemical Journal*. 2012;442:49-56

149. Chuai YH, Qian LR, Sun XJ, Cai JM. Molecular hydrogen and radiation protection. *Free radical research*. 2012;46:1061-1067
150. Chuai YH, Shen JL, Qian LR, Wang YC, Huang YC, Gao F, Cui JG, Ni J, Zhao LQ, Liu SL, Sun XJ, Li BL, Cai JM. Hydrogen-rich saline protects spermatogenesis and hematopoiesis in irradiated balb/c mice. *Medical Science Monitor*. 2012;18:BR89-BR94
151. Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Yoshikawa T, Ichikawa T, Arai M, Usui C, Tachikawa H. Paradox of schizophrenia genetics: Is a paradigm shift occurring? *Behavioral and Brain Functions*. 2012;8
152. Domoki F, Zolei D, Olah O, Toth-Szuki V, Hopp B, Bari F, Smausz T. Evaluation of laser-speckle contrast image analysis techniques in the cortical microcirculation of piglets. *Microvascular research*. 2012;83:311-317
153. Ekuni D, Tomofuji T, Endo Y, Kasuyama K, Irie K, Azuma T, Tamaki N, Mizutani S, Kojima A, Morita M. Hydrogen-rich water prevents lipid deposition in the descending aorta in a rat periodontitis model. *Archives of oral biology*. 2012;57:1615-1622
154. Feng M, Wang XH, Yang XB, Xiao Q, Jiang FG. Protective effect of saturated hydrogen saline against blue light-induced retinal damage in rats. *International journal of ophthalmology*. 2012;5:151-157
155. Fujita K, Yamafuji M, Nakabeppu Y, Noda M. Therapeutic approach to neurodegenerative diseases by medical gases: Focusing on redox signaling and related antioxidant enzymes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012
156. 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. *Neurological research*. 2012;34:187-194
157. Ghanizadeh A. Hydrogen as a novel hypothesized emerging treatment for oxidative stress in autism. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012;16:1313-1314
158. Hardeland R. Hydrogen therapy: A future option in critical care? *Critical care medicine*. 2012;40:1382-1383
159. Hong Y, 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. *Journal of neuroscience research*. 2012;90:1670-1680
160. Hou ZG, Luo W, Sun XJ, Hao SY, Zhang Y, Xu FF, Wang ZC, Liu BY. Hydrogen-rich saline protects against oxidative damage and cognitive deficits after mild traumatic brain injury. *Brain research bulletin*. 2012;88:560-565

161. Huang LN, Zhao SH, Zhang JH, Sun XJ. Hydrogen saline treatment attenuates hyperoxia-induced retinopathy by inhibition of oxidative stress and reduction of vegf expression. *Ophthalmic Research*. 2012;47:122-127
162. Ji XT, Tian Y, Xie KL, Liu WP, Qu Y, Fei Z. Protective effects of hydrogen-rich saline in a rat model of traumatic brain injury via reducing oxidative stress. *Journal of Surgical Research*. 2012;178:E9-E16
163. Jiang DP, Wu DZ, Zhang YB, Xu B, Sun XJ, Li ZZ. Protective effects of hydrogen rich saline solution on experimental testicular ischemia-reperfusion injury in rats. *Journal of Urology*. 2012;187:2249-2253
164. Kato S, Saitoh Y, Iwai K, Miwa N. Hydrogen-rich electrolyzed warm water represses wrinkle formation against uva ray together with type-i collagen production and oxidative-stress diminishment in fibroblasts and cell-injury prevention in keratinocytes. *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology*. 2012;106:24-33
165. Katsura K, Suda S, Abe A, Kanamaru T, Toda Y, Katayama Y. Brain protection therapy in acute cerebral infarction. *Journal of Nippon Medical School*. 2012;79:104-110
166. Kawai D, Takaki A, Nakatsuka A, Wada J, Tamaki N, Yasunaka T, Koike K, Tsuzaki R, Matsumoto K, Miyake Y, Shiraha H, Morita M, Makino H, Yamamoto K. Hydrogen-rich water prevents progression of nonalcoholic steatohepatitis and accompanying hepatocarcinogenesis in mice. *Hepatology*. 2012;56:912-921
167. Lee JW, Kim JI, Lee YA, Lee DH, Song CS, Cho YJ, Han JS. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of testicular ischemia/reperfusion injury in rats. *Journal of pediatric surgery*. 2012;47:736-742
168. Li D, Wang WC. Can hydrogen retard the progression of osteoarthritis? *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2012;6:352-354
169. Li H, Zhou RH, Liu J, Li Q, Zhang JY, Mu JL, Sun XJ. Hydrogen-rich saline attenuates lung ischemia-reperfusion injury in rabbits. *Journal of Surgical Research*. 2012;174:E11-E16
170. 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 research*. 2012;1486:103-111
171. Liu AJ, Zang P, Guo JM, Wang W, Dong WZ, Guo W, Xiong ZG, Wang WZ, Su DF. Involvement of acetylcholine- α 7nacr in the protective effects of arterial baroreflex against ischemic stroke. *Cns Neuroscience & Therapeutics*. 2012;18:918-926

172. Liu XW, Chen Z, Mao NF, Xie Y. The protective of hydrogen on stress-induced gastric ulceration. *International immunopharmacology*. 2012;13:197-203
173. Morinaga H, Sugiyama H, Inoue T, Takiue K, Kikumoto Y, Kitagawa M, Akagi S, Nakao K, Maeshima Y, Miyazaki I, Asanuma M, Hiramatsu M, Makino H. Effluent free radicals are associated with residual renal function and predict technique failure in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International*. 2012;32:453-461
174. Nagatani K, Wada K, Takeuchi S, Kobayashi H, Uozumi Y, Otani N, Fujita M, Tachibana S, Nawashiro H. Effect of hydrogen gas on the survival rate of mice following global cerebral ischemia. *Shock*. 2012;37:645-652
175. Nie W, Tang H, Fang Z, Chen JQ, Chen HL, Xiu QY. Hydrogenase: The next antibiotic target? *Clinical Science*. 2012;122:575-580
176. Nishimura N, Tanabe H, Sasaki Y, Makita Y, Ohata M, Yokoyama S, Asano M, Yamamoto T, Kiriya S. Pectin and high-amylose maize starch increase caecal hydrogen production and relieve hepatic ischaemia-reperfusion injury in rats. *British Journal of Nutrition*. 2012;107:485-492
177. Noda K, Tanaka Y, Shigemura N, Kawamura T, Wang YN, Masutani K, Sun XJ, Toyoda Y, Bermudez CA, Nakao A. Hydrogen-supplemented drinking water protects cardiac allografts from inflammation-associated deterioration. *Transplant International*. 2012;25:1213-1222
178. Ohno K, Ito M, Ichihara M. Molecular hydrogen as an emerging therapeutic medical gas for neurodegenerative and other diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012
179. Ohta S. Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases. *Biochimica Et Biophysica Acta-General Subjects*. 2012;1820:586-594
180. Qian LR, Shen JL, Cai JM. Hydrogen therapy may be an effective and specific novel treatment for aplastic anemia. *Medical Science Monitor*. 2012;18:HY19-HY22
181. 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-alpha/nf-kappa b pathway. *Atherosclerosis*. 2012;220:343-350
182. Qu J, Gan YN, Xie KL, Liu WB, Wang YF, Hei RY, Mi WJ, Qiu JH. Inhalation of hydrogen gas attenuates ouabain-induced auditory neuropathy in gerbils. *Acta pharmacologica Sinica*. 2012;33:445-451
183. Qu J, Li X, Wang J, Mi WJ, Xie KL, Qiu JH. Inhalation of hydrogen gas attenuates cisplatin-induced ototoxicity via reducing oxidative stress. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2012;76:111-115

184. Ren JD, Luo ZL, Tian FZ, Wang Q, Li K, Wang C. Hydrogen-rich saline reduces the oxidative stress and relieves the severity of trauma-induced acute pancreatitis in rats. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;72:1555-1561
185. Rezende-Neto JB. Editorial critique. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;72:1561-1561
186. Sakai K, Cho SS, Shibata I, Yoshitomi O, Maekawa T, Sumikawa K. Inhalation of hydrogen gas protects against myocardial stunning and infarction in swine. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2012;46:183-188
187. Sano M. Multifaceted approach to analyzing the pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation Journal*. 2012;76:2521-2529
188. Shi JX, Yao F, Zhong CX, Pan XF, Yang Y, Lin Q. Hydrogen saline is protective for acute lung ischaemia/reperfusion injuries in rats. *Heart Lung and Circulation*. 2012;21:556-563
189. Shimouchi A, Nose K, Shirai M, Kondo T. Estimation of molecular hydrogen consumption in the human whole body after the ingestion of hydrogen-rich water. In: Wolf M, Bucher HU, Rudin M, VanHuffel S, Wolf U, Bruley DF, Harrison DK, eds. *Oxygen transport to tissue xxxiii*. 2012:245-250.
190. Simon AR. Hydrogen-supplemented drinking water, just soda or an elixir of life? *Transplant International*. 2012;25:1211-1212
191. 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;221:55-65
192. Spulber S, Edoff K, Hong L, Morisawa S, Shirahata S, Ceccatelli S. Molecular hydrogen reduces lps-induced neuroinflammation and promotes recovery from sickness behaviour in mice. *PloS one*. 2012;7
193. Sun Q, Kawamura T, Masutani K, Peng XM, Stolz DB, Pribis JP, Billiar TR, Sun XJ, Bermudez CA, Toyoda Y, Nakao A. Oral intake of hydrogen-rich water inhibits intimal hyperplasia in arterialized vein grafts in rats. *Cardiovascular research*. 2012;94:144-153
194. Takeuchi S, Wada K, Nagatani K, Osada H, Otani N, Nawashiro H. Hydrogen may inhibit collagen-induced platelet aggregation: An ex vivo and in vivo study. *Internal Medicine*. 2012;51:1309-1313
195. Wang QJ, Zha XJ, Kang ZM, Xu MJ, Huang Q, Zou DJ. Therapeutic effects of hydrogen saturated saline on rat diabetic model and insulin resistant model via reduction of oxidative stress. *Chinese medical journal*. 2012;125:1633-1637

196. Wang WL, Li Y, Ren J, Xia F, Li JS, Zhang ZM. Hydrogen rich saline reduces immune-mediated brain injury in rats with acute carbon monoxide poisoning. *Neurological research*. 2012;34:1007-1015
197. Wei LH, Ge L, Qin SC, Shi YZ, Du CQ, Du H, Liu LW, Yu Y, Sun XJ. Hydrogen-rich saline protects retina against glutamate-induced excitotoxic injury in guinea pig. *Experimental eye research*. 2012;94:117-127
198. Xiang J, Lan R, Tang YP, Chen YP, Cai DF. Apocynum venetum leaf extract attenuates disruption of the blood-brain barrier and upregulation of matrix metalloproteinase-9/-2 in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury. *Neurochemical research*. 2012;37:1820-1828
199. Xiang L, Tan JW, Huang LJ, Jia L, Liu YQ, Zhao YQ, Wang K, Dong JH. Inhalation of hydrogen gas reduces liver injury during major hepatotomy in swine. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18:5197-5204
200. Xiao X, Cai JP, Xu JJ, Wang RB, Cai JM, Liu Y, Xu WG, Sun XJ, Li RP. Protective effects of hydrogen saline on diabetic retinopathy in a streptozotocin-induced diabetic rat model. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2012;28:76-82
201. Xie KL, Fu WZ, Xing WB, Li AL, Chen HG, Han HZ, Yu YH, Wang GL. Combination therapy with molecular hydrogen and hyperoxia in a murine model of polymicrobial sepsis. *Shock*. 2012;38:656-663
202. Xie KL, Yu YH, Huang Y, Zheng LN, Li JP, Chen HG, Han HZ, Hou LC, Gong G, Wang GL. Molecular hydrogen ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice through reducing inflammation and apoptosis. *Shock*. 2012;37:548-555
203. Xie YJ, Mao Y, Lai DW, Zhang W, Shen WB. H-2 enhances arabidopsis salt tolerance by manipulating zat10/12-mediated antioxidant defence and controlling sodium exclusion. *PloS one*. 2012;7
204. Xu Z, Zhou JR, Cai JM, Zhu Z, Sun XJ, Jiang CL. Anti-inflammation effects of hydrogen saline in lps activated macrophages and carrageenan induced paw oedema. *Journal of Inflammation-London*. 2012;9
205. Yagami T, Yamamoto Y, Kohma H, Takase K. Arachidonate cascade in the intensive insulin therapy for critically ill patients with sepsis: Roles of prostaglandins on hyperglycemia-impaired immunity. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2012;9:557-567
206. Yang YY, Li BL, Liu C, Chuai YH, Lei JX, Gao F, Cui JG, Sun D, Cheng Y, Zhou CF, Cai JM. Hydrogen-rich saline protects immunocytes from radiation-induced apoptosis. *Medical Science Monitor*. 2012;18:BR144-BR148

207. 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. H-2 mediates cardioprotection via involvements of k-atp channels and permeability transition pores of mitochondria in dogs. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2012;26:217-226
208. Yu YS, Zheng H. Chronic hydrogen-rich saline treatment reduces oxidative stress and attenuates left ventricular hypertrophy in spontaneous hypertensive rats. *Molecular and cellular biochemistry*. 2012;365:233-242
209. Zhan Y, Chen CH, Suzuki H, Hu Q, Zhi XG, Zhang JH. Hydrogen gas ameliorates oxidative stress in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats. *Critical care medicine*. 2012;40:1291-1296
210. Zhang JY, Liu C. Letter to the editor on "profiling molecular changes induced by hydrogen treatment of lung allografts prior to procurement". *Biochemical and biophysical research communications*. 2012;427:227-227
211. Zhang JY, Liu C, Tai MH, Qu K. Effect of hydrogen gas on the survival rate of mice following global cerebral ischemia. *Shock* 37(6):645-652, 2012. *Shock*. 2012;38:444-444
212. Zhang JY, Liu C, Zhou L, Qu K, Wang RT, Tai MH, Lei J, Wu QF, Wang ZX. A review of hydrogen as a new medical therapy. *Hepato-Gastroenterology*. 2012;59:1026-1032
213. Zheng H, Yu YS. Chronic hydrogen-rich saline treatment attenuates vascular dysfunction in spontaneous hypertensive rats. *Biochemical pharmacology*. 2012;83:1269-1277
214. Zhou J, Chen Y, Huang GQ, Li J, Wu GM, Liu L, Bai YP, Wang J. Hydrogen-rich saline reverses oxidative stress, cognitive impairment, and mortality in rats submitted to sepsis by cecal ligation and puncture. *Journal of Surgical Research*. 2012;178:390-400
215. Zhou J, Wu PF, Wang F, Chen JG. Targeting gaseous molecules to protect against cerebral ischaemic injury: Mechanisms and prospects. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2012;39:566-576
216. Zhou Y, Zheng H, Ruan F, Chen X, Zheng G, Kang M, Zhang Q, Sun X. Hydrogen-rich saline alleviates experimental noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Neuroscience*. 2012;209:47-53
217. 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 neuroscience*. 2012;13

218. 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-Clinical and Experimental*. 2012;61:794-800
219. Amitani H, Asakawa A, Cheng KC, Amitani M, Kaimoto K, Nakano M, Ushikai M, Li YX, Tsai ML, Li JB, Terashi M, Chaolu H, Kamimura R, Inui A. Hydrogen improves glycemic control in type1 diabetic animal model by promoting glucose uptake into skeletal muscle. *PloS one*. 2013;8
220. Cai WW, Zhang MH, Yu YS, Cai JH. Treatment with hydrogen molecule alleviates tnfr alpha-induced cell injury in osteoblast. *Molecular and cellular biochemistry*. 2013;373:1-9
221. Wang WL, Tian L, Li Y, Wang XJ, Xia F, Li L, Li JS, Zhang ZM. Effects of hydrogen-rich saline on rats with acute carbon monoxide poisoning. *Journal of Emergency Medicine*. 2013;44:107-115
222. Yonamine R, Satoh Y, Kodama M, Araki Y, Kazama T. Coadministration of hydrogen gas as part of the carrier gas mixture suppresses neuronal apoptosis and subsequent behavioral deficits caused by neonatal exposure to sevoflurane in mice. *Anesthesiology*. 2013;118:105-113
223. Zhang DQ, Zhu JH, Chen WC. Acarbose: A new option in the treatment of ulcerative colitis by increasing hydrogen production. *African Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicines*. 2013;10:166-169

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-664461.html>

28-4 氫分子醫學 2012 年文獻回顧

已有 793 次閱讀 2012-12-25 13:27 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:xml 氫 office 醫學

2007 年發表第一篇論文至今，氫氣分子生物學發展速度十分迅速，只在 SCI 收錄雜誌上發表的論文數量就已經達到 217 篇，每年都按照加速度增加，如果不考慮收錄限制，總文獻數量已經達到 350 篇。在這樣一個小領域中，能取得這樣的成績應該是非常不錯的。當然這個領域也顯示出一些無奈的趨勢，早期的幾個領袖人物目前發表論文的趨勢明顯下降，主要是這些人沒有看到這個領域在什麼方面可以取得更大突破，沒有一些國際一流學術機構的參與，呈現出強烈的功利

趨勢，大家都熱衷於發表跟蹤性研究論文，對真正需要解決的問題視而不見，或者故意掩蓋重要問題，滿足於製造重複性研究論文。2012 年真正可圈可點的論文非常少，唯一值得欣慰的是臨床研究終於形成趨勢，關於植物等領域也出現比較良好的發展形式。這對氫氣生物學研究將提供長期的動力和基礎。

按照年度分佈為

出版年	記錄	% of 217
2012	73	33.641
2011	55	25.346
2010	48	22.120
2009	25	11.521
2008	12	5.530
2007	3	1.382

按照文獻類型分佈為

文獻類型	記錄	% of 217
ARTICLE	182	83.871
REVIEW	26	11.982
EDITORIAL MATERIAL	5	2.304
BOOK CHAPTER	4	1.843
LETTER	4	1.843

按照發表雜誌分佈

來源出版物	記錄	% of 217
BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS	14	6.452
JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH	7	3.226
BRAIN RESEARCH	6	2.765
SHOCK	6	2.765

JOURNAL OF CLINICAL BIOCHEMISTRY AND NUTRITION	5	2.304
MEDICAL HYPOTHESES	5	2.304
CRITICAL CARE	4	1.843
CRITICAL CARE MEDICINE	4	1.843
FREE RADICAL RESEARCH	4	1.843
MEDICAL SCIENCE MONITOR	4	1.843
NEUROCHEMICAL RESEARCH	4	1.843
NEUROSCIENCE LETTERS	4	1.843

SCI 資料收錄論文總數量 217 篇，按照國家分佈為：

國家/地區	記錄	% of 217

PEOPLES R CHINA	103	47.465

JAPAN	77	35.484

USA	49	22.581

TAIWAN	7	3.226

SOUTH KOREA	5	2.304

ENGLAND	4	1.843

HUNGARY	4	1.843

GERMANY	3	1.382

BRAZIL	2	0.922

CANADA	2	0.922

按照學術組織分佈為

組織	記錄	% of 217

MIL MED COLL	2	60	27.650

UNIV PITTSBURGH	17	7.834

NIPPON MED SCH	16	7.373

LOMA LINDA UNIV	14	6.452

FOURTH MIL MED UNIV	9	4.147
TIANJIN MED UNIV	9	4.147
KYUSHU UNIV	8	3.687
SHANGHAI JIAO TONG UNIV	8	3.687
NIHON TRIM CO LTD	7	3.226
OSAKA UNIV	7	3.226

按照作者分佈為

作者	記錄	% of 217
SUN XJ	46	21.198
CAI JM	26	11.982
NAKAO A	17	7.834
OHTA S	15	6.912
ZHANG JH	15	6.912
OHSAWA I	13	5.991
BILLIAR TR	10	4.608
QIAN LR	10	4.608
TOYODA Y	10	4.608
LIU WW	9	4.147
XIE KL	9	4.147

按照研究方向分佈

研究方向	記錄	% of 217
BIOCHEMISTRY MOLECULAR BIOLOGY	38	17.512
NEUROSCIENCES NEUROLOGY	31	14.286
PHARMACOLOGY PHARMACY	24	11.060

SURGERY 24 11.060
GENERAL INTERNAL MEDICINE 21 9.677
CARDIOVASCULAR SYSTEM CARDIOLOGY 19 8.756
RESEARCH EXPERIMENTAL MEDICINE 19 8.756
BIOPHYSICS 17 7.834
NUTRITION DIETETICS 10 4.608
CHEMISTRY 9 4.147

被引用超過 25 次的論文目錄

標題: Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury

作者: Hayashida, Kentaro; Sano, Motoaki; Ohsawa, Ikuroh; 等.

來源出版物: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 卷: 373 期: 1 頁: 30-35 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.05.165 出版年: AUG 15 2008

被引頻次: 104 (來自 Web of Science)

2. 標題: Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress

作者: Fukuda, Kei-Ichi; Asoh, Sadamitsu; Ishikawa, Masahiro; 等.

來源出版物: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 卷: 361 期: 3 頁: 670-674 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.07.088 出版年: SEP 28 2007

被引頻次: 100 (來自 Web of Science)

3. 標題: Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury

作者: Buchholz, B. M.; Kaczorowski, D. J.; Sugimoto, R.; 等.

來源出版物: AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION 卷: 8 期: 10 頁:
2015-2024 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02359.x 出版年: OCT 2008

被引頻次: 68 (來自 Web of Science)

4. 標題: Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model

作者: Cai, Jianmei; Kang, Zhimin; Liu, Wen Wu; 等.

來源出版物: NEUROSCIENCE LETTERS 卷: 441 期: 2 頁: 167-172 DOI:
10.1016/j.neulet.2008.05.077 出版年: AUG 22 2008

被引頻次: 60 (來自 Web of Science)

5. 標題: Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance

作者: Kajiyama, Sizuo; Hasegawa, Goji; Asano, Mai; 等.

來源出版物: NUTRITION RESEARCH 卷: 28 期: 3 頁: 137-143 DOI:
10.1016/j.nutres.2008.01.008 出版年: MAR 2008

被引頻次: 60 (來自 Web of Science)

6. 標題: Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model

作者: Cai, Jianmei; Kang, Zhimin; Liu, Kan; 等.

來源出版物: BRAIN RESEARCH 卷: 1256 頁: 129-137 DOI:
10.1016/j.brainres.2008.11.048 出版年: FEB 23 2009

被引頻次: 58 (來自 Web of Science)

7. 標題: Consumption of Molecular Hydrogen Prevents the Stress-Induced Impairments in Hippocampus-Dependent Learning Tasks during Chronic Physical Restraint in Mice

作者: Nagata, Kazufumi; Nakashima-Kamimura, Naomi; Mikami, Toshio; 等.

來源出版物: NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY 卷: 34 期: 2 頁: 501-508 DOI:
10.1038/npp.2008.95 出版年: JAN 2009

被引頻次: 57 (來自 Web of Science)

8. 標題: Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice

作者: Ohsawa, Ikuroh; Nishimaki, Kiyomi; Yamagata, Kumi; 等.

來源出版物: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 卷: 377 期: 4 頁: 1195-1198 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.10.156 出版年: DEC 26 2008

被引頻次: 48 (來自 Web of Science)

9. 標題: Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/GNL knockout mice

作者: Sato, Yasunori; Kajiyama, Shizuo; Amano, Akiko; 等.

來源出版物: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 卷: 375 期: 3 頁: 346-350 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.08.020 出版年: OCT 24 2008

被引頻次: 48 (來自 Web of Science)

10. 標題: Ischemia and reperfusion-from mechanism to translation

作者: Eltzschig, Holger K.; Eckle, Tobias

來源出版物: NATURE MEDICINE 卷: 17 期: 11 頁: 1391-1401 DOI: 10.1038/nm.2507 出版年: NOV 2011

被引頻次: 44 (來自 Web of Science)

11. 標題: Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats

作者: Mao, Yan-Fei; Zheng, Xing-Feng; Cai, Jian-Mei; 等.

來源出版物: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 卷: 381 期: 4 頁: 602-605 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.02.105 出版年: APR 17 2009

被引頻次: 34 (來自 Web of Science)

12. 標題: Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran sodium sulfate

作者: Kajiya, Mikihiro; Silva, Marcelo J. B.; Sato, Kimihiro; 等.

來源出版物: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 卷: 386 期: 1 頁: 11-15 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.05.117 出版年: AUG 14 2009

被引頻次: 33 (來自 Web of Science)

13. 標題: Therapeutic Antioxidant Medical Gas

作者: Nakao, Atsunori; Sugimoto, Ryujiro; Billiar, Timothy R.; 等.

來源出版物: JOURNAL OF CLINICAL BIOCHEMISTRY AND NUTRITION 卷: 44 期: 1 頁: 1-13 出版年: JAN 2009

被引頻次: 33 (來自 Web of Science)

14. 標題: Hydrogen-rich saline protects against intestinal ischemia/reperfusion injury in rats

作者: Zheng, Xingfeng; Mao, Yanfei; Cai, Jianmei; 等.

來源出版物: FREE RADICAL RESEARCH 卷: 43 期: 5 頁: 478-484 文獻號: PII 910277151 DOI: 10.1080/10715760902870603 出版年: 2009

被引頻次: 33 (來自 Web of Science)

15. 標題: Hydrogen-Rich Saline Protects Myocardium Against Ischemia/Reperfusion Injury in Rats

作者: Sun, Qiang; Kang, Zhimin; Cai, Jianmei; 等.

來源出版物: EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE 卷: 234 期: 10 頁: 1212-1219 DOI: 10.3181/0812-RM-349 出版年: OCT 2009

被引頻次: 31 (來自 Web of Science)

16. 標題: Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease

作者: Fu, Yuan; Ito, Mikako; Fujita, Yasunori; 等.

來源出版物: NEUROSCIENCE LETTERS 卷: 453 期: 2 頁: 81-85 DOI: 10.1016/j.neulet.2009.02.016 出版年: APR 3 2009

被引頻次: 31 (來自 Web of Science)

17. 標題: Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats

作者: Cardinal, Jon S.; Zhan, Jianghua; Wang, Yinna; 等.

來源出版物: KIDNEY INTERNATIONAL 卷: 77 期: 2 頁: 101-109 DOI: 10.1038/ki.2009.421 出版年: JAN 2010

被引頻次: 30 (來自 Web of Science)

18. 標題: Age-dependent neurodegeneration accompanying memory loss in transgenic mice defective in mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 activity

作者: Ohsawa, Ikuroh; Nishimaki, Kiyomi; Murakami, Yayoi; 等.

來源出版物: JOURNAL OF NEUROSCIENCE 卷: 28 期: 24 頁: 6239-6249 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4956-07.2008 出版年: JUN 11 2008

被引頻次: 30 (來自 Web of Science)

19. 標題: PROTECTIVE EFFECTS OF HYDROGEN GAS ON MURINE POLYMICROBIAL SEPSIS VIA REDUCING OXIDATIVE STRESS AND HMGB1 RELEASE

作者: Xie, Kelian; Yu, Yonghao; Pei, Yuping; 等.

來源出版物: SHOCK 卷: 34 期: 1 頁: 90-97 DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cdc4ae 出版年: JUL 2010

被引頻次: 29 (來自 Web of Science)

20. 標題: Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice

作者: Nakashima-Kamimura, Naomi; Mori, Takashi; Ohsawa, Ikuroh; 等.

來源出版物: CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY 卷: 64 期: 4 頁: 753-761 DOI: 10.1007/s00280-008-0924-2 出版年: SEP 2009

被引頻次: 29 (來自 Web of Science)

21. 標題: Autophagy inhibits reactive oxygen species-mediated apoptosis via activating p38-nuclear factor-kappa B survival pathways in oridonin-treated murine fibrosarcoma L929 cells

作者: Cheng, Yan; Qiu, Feng; Ye, Yuan-Chao; 等.

來源出版物: FEBS JOURNAL 卷: 276 期: 5 頁: 1291-1306 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2008.06864.x 出版年: MAR 2009

被引頻次: 29 (來自 Web of Science)

22. 標題: Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas

作者: Huang, Chien-Sheng; Kawamura, Tomohiro; Toyoda, Yoshiya; 等.

來源出版物: FREE RADICAL RESEARCH 卷: 44 期: 9 頁: 971-982 DOI: 10.3109/10715762.2010.500328 出版年: SEP 2010

被引頻次: 28 (來自 Web of Science)

23. 標題: Hydrogen-rich saline ameliorates the severity of L-arginine-induced acute pancreatitis in rats

作者: Chen, Han; Sun, Yan Ping; Li, Yang; 等.

來源出版物: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 卷: 393 期: 2 頁: 308-313 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.005 出版年: MAR 5 2010

被引頻次: 25 (來自 Web of Science)

24. 標題: Effectiveness of Hydrogen Rich Water on Antioxidant Status of Subjects with Potential Metabolic Syndrome-An Open Label Pilot Study

作者: Nakao, Atsunori; Toyoda, Yoshiya; Sharma, Prachi; 等.

來源出版物: JOURNAL OF CLINICAL BIOCHEMISTRY AND NUTRITION 卷:
46 期: 2 頁: 140-149 出版年: MAR 2010

被引頻次: 25 (來自 Web of Science)

本文引用地址: <http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-646228.html>

28-5 氫氣生物學相關文獻 (90 篇中文)

已有 1226 次閱讀 2013-7-5 08:55 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:論文交流|關鍵字:生物學 中文

自 2007 年以來，氫氣生物學文獻總數量已經達到 450 多篇，而且數量增加速度非常快，中國學者發表的英文論文也已經超過 100 篇，這樣合併起來大概占國際論文總數量 50%。比較值得注意的是，相對英文論文，中文文獻數量增加的速度更加迅速，特別是 2012 年後，到現在已經達到 90 多篇，占時間文獻數量的 20%，很難說這是好事還是壞事。

似乎許多學科的發展情況都存在類似情況，中文文獻快速發展意味著這一領域的成熟，或者說老化，顯然是一個壞消息。文獻數量增加速度非常快，但學術性並沒有因此而增加，存在許多粗製濫造的文獻，這也給一個領域的發展帶來非常大的不利影響。好消息是目前國際上也沒有太大的突破，給國內的創新研究提供了空間。

我個人的觀點認為，中文文獻應該以小綜述和科普介紹為主，如果研究論文發表成中文，不主張也不支持，並不是說中文論著就不好，但中文論著的科技含量確實大大不如英文文獻，我過去也很少介紹中文論著的情況，一方面大家都能看懂，另一方面也認為大部分文章確實在品質上不夠檔次，當然也有少數論著值得閱讀和關注。

為方便使用，這裡匯總如下。

2013 年，到現在有 9 篇論文，以論著為主。

1. 王星明, 董琳, 紀木火, 曾秋婷, 管雙仙, 李國民, & 楊建軍. (2013). 富氫液對膿毒血症大鼠腸損傷的影響. 臨床麻醉學雜誌, 29(2), 178-180.

2. 駱助林, 任建東, 田伏洲, 湯禮軍, 汪濤, 閔洪濤, ... & 王華. (2013). 氫氣生理鹽水對創傷性胰腺炎大鼠氧化應激損傷作用的研究. 重慶醫學, 42(4), 361-362.
3. 駱助林, 湯禮軍, 汪濤, 羅浩, 黃竹, 王華, & 田伏洲. (2013). 氫氣生理鹽水對大鼠肝缺血再灌注後氧化應激損傷的保護作用. 創傷外科雜誌, 15(2), 157-159.
4. 劉偉, 孫裕強, 孫甯, & 劉志. (2013). 液體復蘇聯合氫氣吸入對膿毒性休克大鼠肺臟的作用. 中國病理生理雜誌, 29(1), 116-120.
5. 趙嶺, 王友彬, 覃仕瑞, & 馬雪梅. (2013). 氫分子的治療潛力研究. 安徽農業科學, 1, 001.
6. 駱瑩瑩, 姚樹桐, 王大新, & 秦樹存. (2013). 氧化應激在動脈粥樣硬化發生發展中作用的研究新進展. 中國介入心臟病學雜誌, 1, 019.
7. 張德慶, & 陳衛昌. (2013). 氫分子醫學及其治療疾病機制的研究進展. 醫學綜述, 19(5), 815-817.
8. 任恒昌, 杜洪印, 喻文立, 劉璐, 徐如彬, 於建健, & 王玉亮. (2013). 含飽和氫氣 HC—A 腎保存液減輕大鼠腎臟冷缺血再灌注損傷的研究. 天津醫科大學學報, 19(1), 24-27.
9. 徐如彬, 杜洪印, 喻文立, 翁亦齊, 王永旺, & 任恒昌. (2013). 富氫 UW 液減輕大鼠腎臟低溫保存期缺血損傷. 天津醫科大學學報, 19(2), 97-100.

2012 年，文章數量達到不可思議的 39 多篇。

1. 韓雲飛, 惠康麗, 吳智方, 劉楊, 嵇晴, 孫學軍, & 段滿林. (2012). 富氫液多次給藥對大鼠全腦缺血再灌注損傷的影響. 中風與神經疾病雜誌, 29(004), 318-320.
2. 高家誠, 胡德, & 宋長江. (2012). 醫用鎂合金降解及其對人體的影響. 功能材料, 43(19), 2577-2583
3. 辛月嬌, 張一丁, 鄒庚藝, 王璽, 楊寶成, & 倪虹. (2012). 氫氣在神經損傷修復治療中作用機制的研究進展.
4. 梁燦鑫, & 劉新偉. (2012). 氫氣在肺保護中的研究進展. 上海醫學, 35(012), 1067-1069.
5. 劉宏偉, 董亮, 陳紅光, 趙婷婷, 焦陽, & 於泳浩. (2012). 氫氣對 PC12 細胞缺氧複氧時內質網應激的影響. 中華麻醉學雜誌, 32(005), 597-599.

6. 盧欣. (2012). 氫氣預處理對乳鼠海馬神經元細胞缺氧/複氧損傷後細胞活力的影響. 中國實用神經疾病雜誌, 15(11), 10-11.
7. 董文彬, & 鄭高利. (2012). 氫氣醫學研究進展. 中國藥理學與毒理學雜誌, 26(005), 669-673.
8. 張靖堯, 劉昌, 曲凱, & 王志鑫. (2012). 氫醫學在肝臟疾病治療中的應用及其研究進展. 中國實用外科雜誌, 5, 031.
9. 任漢強, & 沈小波. (2012). 氫氣飽和生理鹽水對高糖所致內皮細胞內活性氧生成和凋亡的影響. 重慶醫學, 41(6), 575-577.
10. 任恒昌, 杜洪印, 喻文立, 翁亦齊, 王永旺, 王剛, ... & 王玉亮. (2012). 含飽和氫氣腎保存液對大鼠腎臟冷缺血再灌注損傷的影響. 中華麻醉學雜誌, 32(012), 1491-1494.
11. 李昌盛, 肖敏, 謝華, 張緒國, & 陳立東. (2012). 富氫鹽水在醫學應用中的研究進展. 內科急危重症雜誌, 18(2), 116-117.
12. 陳征, & 陳俊. (2012). 氫氣治療缺血/再灌注損傷相關疾病的研究進展. 湖北民族學院學報 (醫學版), 29(3).
13. 崔耀梅, 程慧嫻, 曾憲明, 曾秋婷, 高瑋, 段滿林, & 徐建國. (2012). 富氫液對大鼠腦缺血/再灌注損傷後海馬線粒體通透性轉換孔及細胞凋亡的影響. 中國藥理學通報, 28(6), 853-858.
14. 陳紅光, 謝克亮, 韓煥芝, 王濤, 史媛, 於泳浩, ... & 劉宏偉. (2012). 氫氣對膿毒症小鼠急性肺損傷的影響. 中華麻醉學雜誌, 32(002), 195-197.
15. 邱彩霞, 於秋紅, & 薛連璧. (2012). 阿爾茨海默病抗氧化治療的研究進展. 北京醫學, 34(001), 47-49.
16. 周軍, 黃國慶, 莫利群, 周述芝, 王曉斌, 魏繼承, ... & 黃文起. (2012). 吸入氫氣對腸缺血再灌注大鼠腦損傷的影響. 中華麻醉學雜誌, 32(012), 1481-1484.
17. 張全彬, 林梵, 敖寧建, & 毛萱. (2012). 生物降解性血管支架研究進展. 臨床心血管病雜誌, 28(6), 407-409.
18. 韓冰, 孫備, & 姜洪池. (2012). 氣體信號分子在急性胰腺炎中作用的研究進展. 中華外科雜誌, 50(011), 1036-1038.
19. 金以超, 邱嘯臣, 孫瑜, 羅鵬飛, 李武全, 付晉鳳, & 夏照帆. (2012). 富氫林格液減輕嚴重燒傷大鼠延遲復蘇引起的腸損傷. 第二軍醫大學學報, 33(002), 170-174.

20. 尹小雪, & 楊巍. (2012). 氫分子治療心血管疾病的研究進展. 國際心血管病雜誌 ISTIC, 39(4).
21. 張德慶, & 祝建紅. (2012). 靜脈注射含飽和氫氣生理鹽水對大鼠急性重症胰腺炎的作用及其機制. 中華醫學雜誌, 92(034), 2436-2440.
22. 秦秀軍, 張偉, 李建國, 李煒賓, & 田還成. (2012). 氫氣對電離輻射損傷防護作用的研究進展. 中國輻射衛生, 21(002), 242-243.
23. 梁燦鑫, 劉新偉, 劉玲, & 何東偉. (2012). 氫氣對急性肺損傷大鼠肺組織 p38MAPK 活化的影響. 南方醫科大學學報, 32(008), 1211-1213.
24. 聶蔚, & 修清玉. (2012). 氫化酶在細菌致病性和耐藥性中的作用. 中國感染與化療雜誌 ISTIC, 12(1).
25. 韓煥芝, 陳紅光, 謝克亮, & 於泳浩. (2012). 氫氣治療疾病的相關機制. 中國中西醫結合外科雜誌, 18(1), 102-104.
26. 譚桂梗, & 張士青. (2012). 富氫水對高草酸尿所致大鼠腎小管上皮損傷的保護作用研究. 上海交通大學學報, 32(6).
27. 駱助林, 任建東, 田伏洲, 湯禮軍, 汪濤, 閔洪濤, ... & 王華. (2012). 氫氣生理鹽水對大鼠創傷性胰腺炎的保護作用. 廣東醫學, 33(16), 2383-2385.
28. 郭聲敏, 陳玲玲, 陳莊, 黃麗衡, & 楊秋敏. (2012). 壓瘡貼對壓力性潰瘍大鼠的療效及其機制. 中國老年學雜誌, 32(016), 3486-3487.
29. 張放, 邱嘯臣, 朱世輝, & 夏照帆. (2012). 燒傷後的氧化應激損傷及治療策略. 中華醫學雜誌, 92(042), 3017-3019.
30. 侯宗剛, 劉佰運, 羅偉, 郝淑煜, 張瑩, & 武化雲. (2012). 氫鹽水對腦創傷後大鼠認知功能的保護作用. 中華神經外科雜誌, 28(002), 162-165.
31. 何雁飛, 趙嘉華, & 孫強. (2012). 氫飽和生理鹽水對大鼠心肌缺血再灌注損傷的保護作用. 中華航海醫學與高氣壓醫學雜誌, 19(003), 183-186.
32. 王金高, 蘭際龔, 孔德全, 張自立, 俞祥玫, 劉加權, & 蔡冬梅. (2012). 氫氣減輕家兔心搏驟停後腦損傷. 中華急診醫學雜誌, 21(010), 1111-1115.
33. 揣雲海, 孫學軍, & 蔡建明. (2012). 氫氣生物學及其醫學應用. 生物物理學報, 28(9).
34. 殷浩, 朱婷婷, 安晶, 張磊, 夏峰, & 張作明. (2012). 氫飽和生理鹽水對視神經挫傷大鼠閃光 VEP 的影響. 眼科, 21(6), 409-413.

35. 劉鎮, 姬瑞娟, 孫愛軍, 黃會龍, 孫學軍, & 熊紹虎. (2012). 飽和氫水減輕大鼠盲腸擦傷致術後粘連. 解剖學雜誌, 35(5), 649-652.
36. 林濤, 黃國慶, 文明祥, & 廖曉星. (2012). 腹腔注射氫氣與腹腔氫水對大鼠氫氣代謝的影響. 廣西醫學, 34(11), 1488-1491.
37. 孟祥嬌, 於新波, & 鄧婧. (2012). 氫飽和水對大鼠實驗性牙周炎抗炎作用的初步觀察. 齊魯醫學雜誌, 27(004), 358-360
38. 黃國慶, 詹蔚, 熊豔, 文明祥, 李穎慶, & 廖曉星. (2012). 不同給氫方式對兔氫氣代謝的影響*☆. 中國組織工程研究 ISTIC, 16(11).
39. 周風華, & 呂世軍. (2012). 2% 氫氣生理鹽水對阿爾茨海默病大鼠海馬神經細胞的保護作用. 中國老年學雜誌, 32(016), 3484-3486.

2011 年

這一年中文文章有 20 篇，有了進一步增加。

1. 張慧利, 柳遠飛, 羅序睿, 譚位華, & 陳耿靖. (2011). 氫氣飽和生理鹽水對百草枯中毒大鼠肺組織的作用 [J]. 中華急診醫學雜誌, 20(7), 708-711.
2. 周潘宇, & 夏照帆. (2011). 燒傷休克延遲復蘇的研究進展. 中國醫藥導報 ISTIC, 8(15).
3. 楊秀豔, 邵濛濛, 金露, 袁海, & 王小同. (2011). 氫氣對慢性低氧高二氧化碳大鼠學習記憶障礙的干預作用. 中國病理生理雜誌, 27(3), 566-570.
4. 應佑國, & 何建. (2011). 飽和氫氣生理鹽水對油酸致急性肺損傷大鼠肺的保護作用. 中國急救醫學, 31(5), 426-429.
5. 胡嘯玲, 湯恢煥, & 周志剛. (2011). 氫氣對體外迴圈肺損傷的影響. 中國動脈硬化雜誌, 19(2), 110-114.
6. 盧燕, 于甯, 翟所強, 李興啟, 王秋菊, 楊仕明, ... & 林昶. (2011). 內耳相關基礎研究專輯飽和氫生理鹽水對雜訊性聾的預防作用. 中華耳科學雜誌, 9(3).
7. 黃瑞娜, & 吳鏗. (2011). 阿卡波糖對心血管疾病防治作用的研究進展. 嶺南心血管病雜誌, 17(001), 74-77.
8. 張巧麗, 杜軍保, & 唐朝樞. (2011). 分子氫與氧化應激損傷——從情性氣體到醫療用氣體. 北京大學學報: 醫學版, 43(2), 315-319.
9. 邱彩霞, & 薛連璧. (2011). 中樞神經系統氧毒性及其拮抗劑的研究進展. 中國臨床神經科學, 19(2), 214-217.

10. 李愛春, 張林, 周君來, & 孫學軍. (2011). 注射氫水對一次性力竭運動大鼠骨骼肌氧化應激損傷的影響. 中國運動醫學雜誌, 30(5), 452-455.
11. 薛江波, & 付春景. (2011). 氫氣預處理對乳鼠心肌細胞缺氧/複氧損傷的影響. 實用醫學雜誌, 27(3), 5-1.
12. 陳紅光, 謝克亮, 韓煥芝, & 於泳浩. (2011). 氫氣對肺損傷的保護效應及其機制研究進展. 中國危重病急救醫學, 23(11), 696-698.
13. 惠康麗, 韓雲飛, 嵇晴, 孫學軍, & 段滿林. (2011). 再灌注期間給予富氫液對大鼠全腦缺血再灌注損傷的影響. 中華麻醉學雜誌, 31(8), 1009-1012.
14. 方勇. (2011). 抗氧化劑與創傷修復的關係. 醫學綜述, 17(4), 498-500.
15. 徐辰, 錢汐晶, 孫向東, & 李潤平. (2011). 飽和氫鹽水對大鼠下肢缺血再灌注及遠隔肺組織損傷的保護作用. 中華實驗外科雜誌, 28(6), 970-972.
16. 韓文傑, 歐敏, 劉於紅, & 孫強. (2011). 氫氣飽和生理鹽水對氧中毒肺損傷的防護作用. 中華航海醫學與高氣壓醫學雜誌, 18(3), 129-132.
17. 卞學藝, & 姜保成. (2011). 含飽和氫氣生理鹽水減輕小鼠肝臟缺血再灌注損傷. 中華器官移植雜誌, 32(3), 177-181.
18. 陳曉, 左喬, & 孫學軍. (2011). 氫的選擇性抗氧化作用研究進展. 基礎醫學與臨床, 31(8), 945-947.
19. 陶沂, & 蔡建美. (2011). 甘露醇灌胃對大鼠局灶性腦缺血再灌注損傷時的神經保護作用. 藥學服務與研究, 11(3), 183-185.
20. 祁紅, & 胡麗君. (2011). 氫氣對氧化低密度脂蛋白. 導的內皮細胞凋亡的7製作用. 第三軍醫大學學報, 33(17).

2010 年是快速發展的一年，達到 15 篇。

1. 劉偉, 董雪松, & 劉志. (2010). 早期液體復蘇聯合 2% 氫氣吸入對 LPS 致膿毒性休克大鼠肺損傷的保護作用. 吉林醫學, 31(033), 5939-5941.
2. 李密密, 王安全, 孫學軍, 呂世軍, & 劉文武. (2010). 氫飽和生理鹽水對慢性氧中毒肺, 腦組織形態學的影響. 解剖學雜誌, 33(3), 324-327.
3. 傅秀軍, & 方勇. (2010). 燒傷早期氧化損傷與抗氧化治療 [J]. 上海交通大學學報 (醫學版), 30(12), 1481-1485.

4. 謝克亮, 侯立朝, 王國林, & 熊利澤. (2010). 氫氣吸入對重度膿毒症小鼠血清高遷移率族蛋白 B1 水準的影響. JOURNAL OF ZHEJIANG UNIVERSITY (MEDICAL SCIENCES), 1, 39
5. 宋少華, 沈筱芸, 傅志仁, 劉芳, 郭聞淵, 傅宏, ... & 丁國善. (2010). 靜脈注射含飽和氫氣生理鹽水減輕小鼠腎臟缺血再灌注損傷. 中華器官移植雜誌, 31(2), 109-113.
6. 孫延卿, & 陳雄生. (2010). 脊髓缺血再灌注損傷的研究進展. 脊柱外科雜誌, (005), 311-315.
7. 劉穎, 孫強, 張威, 蔡健美, 李潤平, & 呂世軍. (2010). 氫氣飽和生理鹽水對大鼠腦缺血再灌注損傷的保護作用. 第二軍醫大學學報, 31(3), 238-241.
8. 孫向東, 陸方林, 崔勇, 孫學軍, & 徐志雲. (2010). 含氫保存液降低大鼠供心保存過程中氧化應激和炎症損傷. 第二軍醫大學學報, 31(9), 942-945
9. 徐辰, & 李潤平. (2010). 氫在治療缺血再灌注損傷的研究進展. 基礎醫學與臨床, (003), 329-332.
10. 邱嘯臣, 金以超, 孫瑜, 羅鵬飛, 付晉鳳, 陳斌, & 夏照帆. (2010). 富氫鹽水對延遲復蘇燙傷大鼠血壓及肺組織抗氧化能力的影響. 中華燒傷雜誌, 26(6).
11. 李孝全, 彭興國, 劉克地, 胡俊華, & 付守芝. (2010). 氫氣對百草枯中毒大鼠急性肺損傷的保護作用. 鄖陽醫學院學報 (J YMC), 1, 25.
12. 劉渠, 閔戈, 沈偉峰, 申榮喜, 孫漢勇, & 楊甲梅. (2010). 氫生理鹽水對梗阻性黃疸大鼠肝功能的保護作用. 肝膽外科雜誌, (004), 302-305.
13. 孫向東, 陸方林, 崔勇, & 徐志雲. (2010). 含氫 HTK 液對大鼠供心保存中心肌細胞凋亡的影響. 現代生物醫學進展 ISTIC, 10(9).
14. 胡翔, & 方亦斌. (2010). 自由基清除劑治療腦血管痙攣的研究進展. 中華腦血管病雜誌 (電子版), 4(005), 31-34.
15. 謝江, 陳國慶, & 曹保軒. (2010). 含氫溶液對四氯化碳誘導小鼠急性肝損傷的保護作用. 中華消化雜誌, 30(7).

2009 年前有 7 篇論文，這些論文全部來自第二軍醫大學及其附屬醫院。

1. 齊慧慧, 宋佳, 陳嶽祥, & 宋佳. (2009). 氫鹽水對大鼠酒精性肝損傷的保護作用. WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY, 9, 1327.

2. 閔銳. (2009). 輻射化學在輻射生物學發展和研究中的作用. 輻射研究與輻射工藝學報, 27(6), 326-330.
3. 劉渠, & 楊甲梅. (2009). 氫氣對肝臟缺血再灌注損傷的保護作用及研究進展. 肝膽外科雜誌, 17(5).
4. 孫學軍, & Zhang, J. H. (2008). 氫-一種內源性抗氧化劑 [J]. 第二軍醫大學學報, 29(3), 233-235.
5. 錢李仁, 黃越承, & 蔡建明. (2009). 幾類自由基清除劑的抗輻射作用研究進展. 輻射研究與輻射工藝學報, 27(6), 321-325.
6. 張威, 蔡建美, 康志敏, & 孫學軍. (2009). 氫分子醫學研究進展. 第二軍醫大學學報, 30(10), 1203-1205.
7. 鄭娟, 劉刊, 蔡建美, 徐偉剛, 李潤平, 陶恒沂, & 孫學軍. (2009). 氫氣飽和生理鹽水對肺型氧中毒保護效應的研究. 中華航海醫學與高氣壓醫學雜誌, 16(4), 197-199.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-705439.html>

1. 劉渠等. 氫氣對肝臟缺血再灌注損傷的保護作用及研究進展 [pdf](#)
2. 李孝全等. 氫氣對百草枯中毒大鼠急性肺損傷的保護作用 [pdf](#)
3. 劉穎等. 氫氣飽和生理鹽水對大鼠腦缺血再灌注損傷的保護作用 [pdf](#)
4. 張威等. 氫分子醫學研究進展 [pdf](#)
5. 李密密等. 氫飽和生理鹽水對慢性氧中毒肺、腦組織形態學的影響 [pdf](#)
6. 宋少華等. 靜脈注射含飽和氫氣生理鹽水減輕小鼠腎臟缺血再灌注損傷 [pdf](#)
7. 鄭娟等. 氫氣飽和生理鹽水對肺型氧中毒保護效應的研究 [pdf](#)
8. 孫學軍. 讓人著迷的氫氣 [pdf](#)
9. 謝江等. 含氫溶液對四氯化碳誘導小鼠急性肝損傷的保護作用 [pdf](#)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-395522.html>

28-6 《醫學氣體研究》發行

已有 1321 次閱讀 2011-4-2 15:33 |個人分類:醫學氣體雜誌|系統分類:海外觀察|關鍵字:Google 發起人 生物學 中國 我不知道

<http://www.medicalgasresearch.com/>

剛剛接受到主編的來信，說我們的雜誌將在 5 月 1 日正式出版。

MGR 是《醫學氣體研究》“Medical Gas Res”的縮寫。從 2 個月前啟動到現在，已經接受 5 篇論文，拒絕 2 篇論文，有接近 30 篇稿件，作為一個新創辦的雜誌，成績是相當不錯的。值得注意的是，最近我們收到 Google 的分析資料，

Google Analytics - Medical Gas research.pdf

來自中國的網路關注度非常高，其中來自科學網的尤其比較多。我不知道是怎麼統計的，但可以肯定的是，因為我的在科學網上的介紹而導致的影響。氣體生物學的研究現在非常熱門，但是關於這些氣體研究的雜誌確非常少見，這顯然不符合學術發展的需要，我們在 2 年前就看到這個問題，於是在張教授的帶領下，一群志同道合的學者共同創辦了這個雜誌。當然許多發起人過去沒有辦雜誌的經驗，但我們相信大家的學術能力和責任心。一定會把這個雜誌辦成國際一流的關於氣體醫學研究的頂尖期刊。成為從事氣體醫學研究學者案頭的必備雜誌（只有電子版本）。

我再次感受到網路影響力的重要性，再次感受到科學網的影響力，也感謝許多老師和朋友對我的厚愛和支持。我因此也將更加積極地給大家多貢獻一點文章，儘量寫一些有價值的文章。同時將會隨時介紹氫氣醫學的研究進展，和醫學氣體雜誌的進展。這個雜誌中 8 個副主編有三個是國際上從事氫氣醫學研究最好的人，因此這個雜誌將成為氫氣醫學研究最重要的文章發表陣地，不過遺憾的是，現在主編張教授對氫氣的作用提出質疑，目前國際上只有他們實驗室發現氫氣的作用不理想。我現在希望經過自己的努力來改變他的看法，不過我也不介意他的觀點。學術交流最重要的是科學質疑，如果沒有鐵的證據，誰都可以提出相反的觀點，最終的理想就是能把質疑解除。這對科學的發展是必要的。

科學網至少有 2 名博主為該雜誌的編委。因此，希望大家經常到這個雜誌主頁上光顧，我將隨時把該雜誌的所有發表論文在第一時間介紹給大家。

<http://www.medicalgasresearch.com/>

張教授的網路介紹

<http://lomalindahealth.org/medical-center/our-services/neurosciences/for-health-professionals/research/zhang-lab/index.page>

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-429073.html>

28-7 氫氣生物學研究進展快報

已有 1829 次閱讀 2011-11-17 13:51 |個人分類:氫氣生物學|系統分類:科研筆記|關鍵字:雜誌 規模 生物學 white style

盤點高分雜誌上的文章

自 2007 年到現在，氫氣生物學領域的文章數量已經達到 150 篇，其中超過 5 分的論文有 11 篇，如果排除評述，發表的論著只有 8 篇。而且分數只有 1 篇超過 10 分，可以說整體的研究水準不高，主要是沒有明顯突破 07 年的文章的研究水準，特別是在分子機制上沒有明顯突破。但是研究規模已經很不錯，參與的單位和研究人員也很多，預示著將會有明顯的突破。在發生突破的前夕，整理和盤點一下高分數論文的情況，也許能給大家一些啟示。也方便大家將來在設計課題上重點關注那些文獻和思路。

1975 年《科學》上曾經有一篇用高壓（8 個大氣壓 1 周持續暴露）氫氣治療腫瘤的文章，Dole M, Wilson FR, Fife WP. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer. Science. 1975 Oct 10;190(4210):152-4. 由於當時採用的治療壓力是現在常用的 200-400 倍，持續時間治療是現在的 100 倍。因此，從嚴格意義上講，該文章不能算氫氣生物學的主要論文。

當然最厲害的是日本學者 2007 年發表的 Nature Med. HYdrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S. Nat Med. 2007 Jun;13(6):688-94. Epub 2007 May 7. 該文章是本領域的創始文章，但留下的問題仍有許多，例如氫氣作用的真正分子機制，實際上這個文章並沒有提出特別創新的觀念，在日本當時的非學術領域已經有了這樣的觀點，只是太田教授把這些觀點用試驗證據證明，雖然沒有拿到絕對的證據，但相對的證據仍是非常重要的。該文章提出的許多問題目前仍具有很強的指導意義。瞭解氫氣生物學必須好好閱讀這個文章。當時這個雜誌有人專門寫了評論，不在這裡統計。

Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice. Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T, Ohsawa I, Ohta S. 該文章同樣來自太田小組，雜誌分數 6 分以上，該研究主要是證明氫氣具有抗應激引起的神經細胞損傷，保護行為學改變。由於該文章在 08 年就已經有電子版本，估計是與那個 Nature Med 同一個時期開展的研究，這個文章從試驗技術到工作量都沒有什麼特殊，但當時比較有新意，是被接受的主要原因。

Am J Transplant. 2008 Oct;8(10):2015-24. Epub 2008 Aug 22. Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury. Buchholz BM, Kaczorowski DJ, Sugimoto R, Yang R, Wang Y, Billiar TR, McCurry KR, Bauer AJ, Nakao A. 這個文章是美國學者 Nakao 小組的工作，他們證明呼吸氫氣具有抗氧化抗炎症作用，對小腸移植損傷具有保護作用。該文章可以說在氫氣的抗炎症方面具有創新思想，雖然當時也只是採用 PCR 檢測幾種常見的炎症因數的基因表達而已。目前該文章被引用 46 次。

Kidney Int. 2010 Jan;77(2):101-9. Epub 2009 Nov 11. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats. Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, Sugimoto R, Tsung A, McCurry KR, Billiar TR, Nakao A. 這個文章是美國學者 Nakao 小組的工作，該研究是針對氫氣水對腎臟移植後腎病的研究，特點是週期比較長，在研究思路並沒有明顯的新意，主要是研究內容相對比較豐富。當時這個雜誌有人專門寫了評論，不在這裡統計。

Int J Cardiol. 2011 Apr 1;148(1):91-5. Epub 2010 Sep 20. Anti-inflammatory effect of hydrogen-rich saline in a rat model of regional myocardial ischemia and reperfusion. Zhang Y, Sun Q, He B, Xiao J, Wang Z, Sun X. 來自長海醫院胸心外科，本研究並沒有特別的新意，但雜誌分數很高，超過 6 分。

J Hepatol. 2011 Mar;54(3):471-80. Epub 2010 Sep 25. The protective role of hydrogen-rich saline in experimental liver injury in mice. Sun H, Chen L, Zhou W, Hu L, Li L, Tu Q, Chang Y, Liu Q, Sun X, Wu M, Wang H. 來自東方肝膽外科醫院，主要針對各種肝損傷模型，進行大量的研究，應該是因為工作量比較大而發表。

Crit Care Med. 2011 Apr;39(4):765-9. Hydrogen-rich saline reduces delayed neurologic sequelae in experimental carbon monoxide toxicity. Sun Q, Cai J, Zhou J, Tao H, Zhang JH, Zhang W, Sun XJ. 我們的工作，這個主要是疾病類型比較特殊，運氣比較好一些。是目前分數比較高的論文。

Hydrogen-rich saline attenuates radiation-induced male germ cell loss in mice through reducing hydroxyl radicals. Chuai Y, Gao F, Li B, Zhao L, Qian L, Cao F, Wang L, Sun X, Cui J, Cai J. 這個是來自第二軍醫大學海醫放射醫學教研室。

截至到現在，發表 5 分以上雜誌的單位集中在日本醫科大學 2 篇、美國匹茲堡大學 2 篇和第二軍醫大學 4 篇。基本上反應國際上該領域的研究分佈。但任何領域的情況可能都是這樣，分數高的論文不一定就是好的文章，從目前看，氫氣生物學領域也是如此，有不少非常好的研究發表的雜誌並不出色。但一般情況下，

論文的引用次數可以說明問題。

下面是引用次數超過 20 次的論文列表。

Title: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals

Author(s): Ohsawa, I; Ishikawa, M; Takahashi, K; et al.Source: Nature

Medicine Volume: 13 Issue: 6 Pages: 688-694 Published: JUN 2007 Times Cited: 132。

1. 標題: Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury

作者: Hayashida Kentaro; Sano Motoaki; Ohsawa Ikuroh; 等.

來源出版物: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH

COMMUNICATIONS 卷: 373 期: 1 頁: 30-35 DOI:

10.1016/j.bbrc.2008.05.165 出版年: AUG 15 2008

被引頻次: 69

2. 標題: Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress

作者: Fukuda Kei-Ichi; Asoh Sadamitsu; Ishikawa Masahiro; 等.

來源出版物: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH

COMMUNICATIONS 卷: 361 期: 3 頁: 670-674 DOI:

10.1016/j.bbrc.2007.07.088 出版年: SEP 28 2007

被引頻次: 62

3. 標題: Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury

作者: Buchholz B. M.; Kaczorowski D. J.; Sugimoto R.; 等.

來源出版物: AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION 卷: 8 期: 10 頁:

2015-2024 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02359.x 出版年: OCT 2008

被引頻次: 46

4. 標題: Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance

作者: Kajiyama Sizuo; Hasegawa Goji; Asano Mai; 等.

來源出版物: NUTRITION RESEARCH 卷: 28 期: 3 頁: 137-143 DOI:

10.1016/j.nutres.2008.01.008 出版年: MAR 2008

被引頻次: 39

5. 標題: Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model

作者: Cai Jianmei; Kang Zhimin; Liu Wen Wu; 等.

來源出版物: NEUROSCIENCE LETTERS 卷: 441 期: 2 頁: 167-172 DOI:
10.1016/j.neulet.2008.05.077 出版年: AUG 22 2008

被引頻次: 39

6. 標題: Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/GNL knockout mice

作者: Sato Yasunori; Kajiyama Shizuo; Amano Akiko; 等.

來源出版物: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH
COMMUNICATIONS 卷: 375 期: 3 頁: 346-350 DOI:
10.1016/j.bbrc.2008.08.020 出版年: OCT 24 2008

被引頻次: 37

7. 標題: Consumption of Molecular Hydrogen Prevents the Stress-Induced Impairments in Hippocampus-Dependent Learning Tasks during Chronic Physical Restraint in Mice

作者: Nagata Kazufumi; Nakashima-Kamimura Naomi; Mikami Toshio; 等.

來源出版物: NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY 卷: 34 期: 2 頁: 501-508 DOI:
10.1038/npp.2008.95 出版年: JAN 2009

被引頻次: 35

8. 標題: Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model

作者: Cai Jianmei; Kang Zhimin; Liu Kan; 等.

來源出版物: BRAIN RESEARCH 卷: 1256 頁: 129-137 DOI:
10.1016/j.brainres.2008.11.048 出版年: FEB 23 2009

被引頻次: 30

9. 標題: Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice

作者: Ohsawa Ikuroh; Nishimaki Kiyomi; Yamagata Kumi; 等.

來源出版物: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH
COMMUNICATIONS 卷: 377 期: 4 頁: 1195-1198 DOI:
10.1016/j.bbrc.2008.10.156 出版年: DEC 26 2008

被引頻次: 29

10. 標題: Age-dependent neurodegeneration accompanying memory loss in transgenic mice defective in mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 activity

作者: Ohsawa Ikuroh; Nishimaki Kiyomi; Murakami Yayoi; 等.

來源出版物: JOURNAL OF NEUROSCIENCE 卷: 28 期: 24 頁: 6239-6249 DOI:
10.1523/JNEUROSCI.4956-07.2008 出版年: JUN 11 2008

被引頻次: 24

11. 標題: Autophagy inhibits reactive oxygen species-mediated apoptosis via activating p38-nuclear factor-kappa B survival pathways in oridonin-treated murine fibrosarcoma L929 cells

作者: Cheng Yan; Qiu Feng; Ye Yuan-Chao; 等.

來源出版物: FEBS JOURNAL 卷: 276 期: 5 頁: 1291-1306 DOI:
10.1111/j.1742-4658.2008.06864.x 出版年: MAR 2009

被引頻次: 22

12. 標題: The Ozone Paradox: Ozone Is a Strong Oxidant as Well as a Medical Drug

作者: Bocci Velio; Borrelli Emma; Travagli Valter; 等.

來源出版物: MEDICINAL RESEARCH REVIEWS 卷: 29 期: 4 頁: 646-682 DOI:
10.1002/med.20150 出版年: JUL 2009

被引頻次: 21

13. 標題: Therapeutic Antioxidant Medical Gas

作者: Nakao Atsunori; Sugimoto Ryujiro; Billiar Timothy R.; 等.

來源出版物: JOURNAL OF CLINICAL BIOCHEMISTRY AND NUTRITION 卷:
44 期: 1 頁: 1-13 出版年: JAN 2009

被引頻次: 20

14. 標題: Hydrogen-rich saline protects against intestinal ischemia/reperfusion injury in rats

作者: Zheng Xingfeng; Mao Yanfei; Cai Jianmei; 等.

來源出版物: FREE RADICAL RESEARCH 卷: 43 期: 5 頁: 478-484 文獻號: PII 910277151 DOI: 10.1080/10715760902870603 出版年: 2009

被引頻次: 19

15. 標題: Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran sodium sulfate

作者: Kajiya Mikihiro; Silva Marcelo J. B.; Sato Kimihiro; 等.

來源出版物: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 卷: 386 期: 1 頁: 11-15 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.05.117 出版年: AUG 14 2009

被引頻次: 19

16. 標題: Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice

作者: Nakashima-Kamimura Naomi; Mori Takashi; Ohsawa Ikuroh; 等.

來源出版物: CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY 卷: 64 期: 4 頁: 753-761 DOI: 10.1007/s00280-008-0924-2 出版年: SEP 2009

被引頻次: 18

17. 標題: Bench-to-bedside review: Hydrogen sulfide - the third gaseous transmitter: applications for critical care

作者: Wagner Florian; Asfar Pierre; Calzia Enrico; 等.

來源出版物: CRITICAL CARE 卷: 13 期: 3 文獻號: 213 DOI: 10.1186/cc7700 出版年: 2009

被引頻次: 17

18. 標題: Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats

作者: Mao Yan-Fei; Zheng Xing-Feng; Cai Jian-Mei; 等.

來源出版物: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 卷: 381 期: 4 頁: 602-605 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.02.105 出版年: APR 17 2009

被引頻次: 17

19. 標題: The hydrogen highway to reperfusion therapy

作者: Wood Katherine C.; Gladwin Mark T.

來源出版物: NATURE MEDICINE 卷: 13 期: 6 頁: 673-674 DOI:
10.1038/nm0607-673 出版年: JUN 2007

被引頻次: 15

20. 標題: Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease

作者: Fu Yuan; Ito Mikako; Fujita Yasunori; 等.

來源出版物: NEUROSCIENCE LETTERS 卷: 453 期: 2 頁: 81-85 DOI:
10.1016/j.neulet.2009.02.016 出版年: APR 3 2009

被引頻次: 13

21. 標題: Intense Correlation Between Brain Infarction and Protein-Conjugated Acrolein

作者: Saiki Ryotaro; Nishimura Kazuhiro; Ishii Itsuko; 等.

來源出版物: STROKE 卷: 40 期: 10 頁: 3356-3361 DOI:
10.1161/STROKEAHA.109.553248 出版年: OCT 2009

被引頻次: 13

22. 標題: Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats

作者: Cardinal Jon S.; Zhan Jianghua; Wang Yinna; 等.

來源出版物: KIDNEY INTERNATIONAL 卷: 77 期: 2 頁: 101-109 DOI:
10.1038/ki.2009.421 出版年: JAN 2010

被引頻次: 12

23. 標題: PROTECTIVE EFFECTS OF HYDROGEN GAS ON MURINE POLYMICROBIAL SEPSIS VIA REDUCING OXIDATIVE STRESS AND HMGB1 RELEASE

作者: Xie Keliang; Yu Yonghao; Pei Yuping; 等.

來源出版物: SHOCK 卷: 34 期: 1 頁: 90-97 DOI:
10.1097/SHK.0b013e3181cdc4ae 出版年: JUL 2010

被引頻次: 12

24. 標題: Inhibitory effect of electrolyzed reduced water on tumor angiogenesis

作者: Ye Jun; Li Yuping; Hamasaki Takeki; 等.

來源出版物: BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN 卷: 31 期: 1 頁: 19-26 DOI: 10.1248/bpb.31.19 出版年: JAN 2008

被引頻次: 11

25. 標題: Hydrogen from intestinal bacteria is protective for Concanavalin A-induced hepatitis

作者: Kajiya Mikihiro; Sato Kimihiro; Silva Marcelo J. B.; 等.

來源出版物: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 卷: 386 期: 2 頁: 316-321 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.06.024 出版年: AUG 21 2009

被引頻次: 11

26. 標題: Hydrogen-rich saline ameliorates the severity of L-arginine-induced acute pancreatitis in rats

作者: Chen Han; Sun Yan Ping; Li Yang; 等.

來源出版物: BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 卷: 393 期: 2 頁: 308-313 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.005 出版年: MAR 5 2010

被引頻次: 11

27. 標題: Amelioration of rat cardiac cold ischemia/reperfusion injury with inhaled hydrogen or carbon monoxide, or both

作者: Nakao Atsunori; Kaczorowski David J.; Wang Yinna; 等.

來源出版物: JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION 卷: 29 期: 5 頁: 544-553 DOI: 10.1016/j.healun.2009.10.011 出版年: MAY 2010

被引頻次: 11

28. 標題: Combination therapy with transductive anti-death FNK protein and FK506 ameliorates brain damage with focal transient ischemia in rat

作者: Katsura Ken-ichiro; Takahashi Kumiko; Asoh Sadamitsu; 等.

來源出版物: JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY 卷: 106 期: 1 頁: 258-270 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05360.x 出版年: JUL 2008

被引頻次: 10

29. 標題: Are the effects of alpha-glucosidase inhibitors on cardiovascular events related to elevated levels of hydrogen gas in the gastrointestinal tract?

作者: Suzuki Yoshihiko; Sano Motoaki; Hayashida Kentaro; 等.

來源出版物: FEBS LETTERS 卷: 583 期: 13 頁: 2157-2159 DOI: 10.1016/j.febslet.2009.05.052 出版年: JUL 7 2009

被引頻次: 10

30. 標題: Hydrogen in Drinking Water Reduces Dopaminergic Neuronal Loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Mouse Model of Parkinson's Disease

作者: Fujita Kyota; Seike Toshihiro; Yutsudo Noriko; 等.

來源出版物: PLOS ONE 卷: 4 期: 9 文獻號: e7247 DOI: 10.1371/journal.pone.0007247 出版年: SEP 30 2009

被引頻次: 10

31. 標題: Hydrogen-Rich Saline Protects Myocardium Against Ischemia/Reperfusion Injury in Rats

作者: Sun Qiang; Kang Zhimin; Cai Jianmei; 等.

來源出版物: EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE 卷: 234 期: 10 頁: 1212-1219 DOI: 10.3181/0812-RM-349 出版年: OCT 2009

被引頻次: 10

32. 標題: Effectiveness of Hydrogen Rich Water on Antioxidant Status of Subjects with Potential Metabolic Syndrome-An Open Label Pilot Study

作者: Nakao Atsunori; Toyoda Yoshiya; Sharma Prachi; 等.

來源出版物: JOURNAL OF CLINICAL BIOCHEMISTRY AND NUTRITION 卷: 46 期: 2 頁: 140-149 出版年: MAR 2010

被引頻次: 10

作者統計表 (有重複)

作者	發表論文 數量	比例
SUN XJ	29	21.642
CAI JM	19	14.179

SUN XUEJUN	17	12.687
NAKAO A	14	10.448
OHTA SHIGEO	14	10.448
NAKAO ATSUNORI	13	9.701
OHSAWA I	13	9.701
OHSAWA IKUROH	13	9.701
OHTA S	13	9.701
ZHANG JH	13	9.701
SUN XUE JUN	12	8.955
ZHANG JOHN H	11	8.209
LIU WW	9	6.716
SUN QIANG	9	6.716
BILLIAR TR	8	5.97
CAI JIANMEI	8	5.97
BILLIAR TIMOTHY R	7	5.224
CAI JIANMING	7	5.224
TAO HENGYI	7	5.224
TAO HY	7	5.224
TOYODA Y	7	5.224
TOYODA YOSHIYA	7	5.224
KABAYAMA S	6	4.478
KABAYAMA SHIGERU	6	4.478
LIU SL	6	4.478

國家和地區

國家	Record Count	% of null
PEOPLES R CHINA	55	41.045
JAPAN	53	39.552
USA	39	29.104
TAIWAN	6	4.478
SOUTH KOREA	4	2.985
ENGLAND	2	1.493
FINLAND	2	1.493
FRANCE	2	1.493
HUNGARY	2	1.493
INDIA	2	1.493

發表論文機構

機構	Record Count	% of null
MIL MED COLL 2	37	27.612
UNIV PITTSBURGH	14	10.448
NIPPON MED SCH	13	9.701
LOMA LINDA UNIV	12	8.955
SHANGHAI JIAO TONG UNIV	7	5.224
NIHON TRIM CO LTD	6	4.478
CHANGHAI HOSP	5	3.731
KYUSHU UNIV	5	3.731
NATL YANG MING UNIV	5	3.731
OSAKA UNIV	5	3.731

以上資料統計日期為 2011/11/16

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-508970.html>

28-8 孫學軍的 SCI 論文全文彙編（自 2011）

已有 7309 次閱讀 2011-1-26 23:03 |個人分類:重點推薦|系統分類:論文交流|關鍵字:
論文

我發表的論文全文彙編，全文請到這個位址下載

<http://blog.sciencenet.cn/home.php?mod=space&uid=41174&do=blog&id=224620>

1. Cai JM, Kang ZM, Liu WW, Xu L, Sun Q, 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: 167–172. (if2.1) google sd pdf Cited By in Scopus
2. Cai JM, Kang ZM, Liu K, 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.(if2.2) google sd pdf Cited By in Scopus
3. Toft-Hansen H, Buist R, Sun XJ, Schellenberg A, Peeling J, Owens T*. Metalloproteinases control brain inflammation induced by pertussis toxin in mice overexpressing the chemokine CCL2 in the central nervous system. J Immunol. 2006;177(10):7242-7249. google www pdf Cited By in Scopus
4. Li JS, Liu WW, Ding SJ, Xu WG, Guan YT, Zhang JH, Sun XJ*. Hyperbaric oxygen preconditioning induces tolerance against brain ischemia-reperfusion injury by upregulation of antioxidant enzymes in rats. Brain Res. 2008;1210:223-229. (if 2.2)google sd pdf Cited By in Scopus
5. Mao YF, Zheng XF, Cai JM, You XM,Deng XM,Zhang JH, Jiang L, Sun XJ*. Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. Biochem Biophys Res Commun.2009; 381: 602-605 (if2.9) google sd pdf Cited By in Scopus
6. Zheng XF, Mao YF, Cai JM, Li YH, Liu WW, Sun PL, Zhang JH, Sun XJ*, Yuan HB Hydrogen-Rich Saline Protects against Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury in Rats.Free Radical Res.2009 43 (5) :1-7. (if2.9) google free radical res pdf Cited By in Scopus

7. Peng ZY, Ren P, Kang ZM, Du J, Lian QL, Liu Y, Zhang JH, Sun XJ*. Up-regulated HIF-1 is involved in the hypoxic tolerance induced by hyperbaric oxygen preconditioning. *Brain Res.* 2008;1212:71-78.(if 2.2)
google SD pdf Cited By in Scopus
8. Gu GJ, Li YP, Peng ZY, Xu JJ, Kang ZM, Xu WG, Tao HY, Ostrowski RP, Zhang JH, Sun XJ*. Mechanism of ischemic tolerance induced by hyperbaric oxygen preconditioning involves up-regulation of hypoxia-inducible factor-1 α and erythropoietin in rats. *J Appl Physiol.* 2008; 104(4):1185-1191. (if3.6)
google www pdf Cited By in Scopus
9. Li Z, Liu WW, Kang ZM, Lv S, Han CH, Sun XJ*, Zhang JH. Mechanism of hyperbaric oxygen preconditioning in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Brain Res.* 2008;1196:151-156. (if 2.2) google sd pdf Cited By in Scopus
10. Li JS, Zhang W, Kang ZM, Liu WW, Ding SJ Zhang JH, Guan YT, Sun XJ*. Hyperbaric oxygen preconditioning reduces ischemia-reperfusion injury by inhibition of apoptosis via mitochondrial way in rat brain. *Neuroscience.* 2009;159:1309-15.(if3.4) google sd pdf Cited By in Scopus
11. Wang LP, Li WX, Kang ZM, Liu Y, Deng XM, Xu WG, Tao HY, Li RP, Zhang JH, Sun XJ*.Hyperbaric Oxygen Preconditioning Attenuates Early Apoptosis after Spinal Cord Ischemia in Rats. *J Neurotrauma.* 2009; 26 : 55-66. (if3.6) google medline liebertonline pdf Cited By in Scopus
12. Han CH, Lin L, Zhang WD, Zhang L, Lv SJ, Sun Q, Tao HY, Zhang JH, Sun XJ*. Hyperbaric oxygen pretreatment accelerates angiogenesis and alleviates myocardial ischemia in rats. *Exp Biol Med.*2008; 233: 1448-1453. (if1.9)
google www pdf Cited By in Scopus
13. Liu WW, Li JS, Sun XJ*, Liu K, Zhang JH, Xu WG, Tao HY. Effect of repetitive hyperbaric oxygen exposures on latency to convulsion and the role of NOS. *Brain Res.* 2008;1201:128-134. (if 2.2)google sd pdf Cited By in Scopus
14. Chen H, Sun XJ, Wang Q. Hydrogen-rich saline ameliorates the severity of L-arginine-induced acute pancreatitis in rats. *Biochem Biophys Res Commun.*2010; pdf google Cited By in Scopus
15. Sun Q, Kang ZM, Cai JM, Liu WW, Liu Y, Zhang JH, Denoblec PJ, Tao HY*, Sun XJ*.Hydrogen-rich saline protects myocardium against ischemia/reperfusion injury in rats *Exp Biol Med.*2009; 234:1212-1219 pdf
google Cited By in Scopus
16. Ren P, Kang ZM, Liu Y, Ji H, Sun XJ*, Zhang JH. Hyperbaric oxygen preconditioning increases rat liver regeneration by promoting angiogenesis. *life sci.*2008; 83:236-241.(if 2.3) sd pdf google Cited By in Scopus

17. Xu JJ, Peng ZY, Li RP, Dou TH, Xu WG, Gu GJ, Liu Y, Kang ZM, Tao HY, Zhang JH, Ostrowski RP, Lu J, Sun XJ*. Normoxic induction of cerebral HIF-1 α by acetazolamide in rats: role of acidosis. *Neurosci lett* 2009; 451:374-278. (if2.1)google SD pdf Cited By in Scopus
18. Chen H, Sun YP, Hu PF, Liu WW, Xiang HG, Li Y, Yan RL, Su N, Ruan CP, Sun XJ*, Wang Q*. The effects of hydrogen-rich saline on the contractile and structural changes of intestine induced by ischemia-reperfusion in rats. *J Surg Res.* 2009; in press pdf google
19. Huang ZX, Kang ZM, Gu GJ, Peng GN, Liu Y, Tao HY, Xu WG, Sun XJ*, Zhang JH. Therapeutic effects of hyperbaric oxygen in a rat model of endothelin-1-induced focal cerebral ischemia. *Brain Res.* 2007;1153:204-213. (if2.2) google sd pdf Cited By in Scopus
20. Wang RB, Xu JJ, Xie JX, Kang ZM, Sun XJ, Chen N, Liu L, Xu JJ*. Hyperbaric oxygen preconditioning promotes survival of retinal ganglion cells in a rat model of optic nerve crush. *J Neurotrauma.* 2010; 27 (4), pp. 763-770 投稿 Cited By in Scopus
21. Li J, Wang C, Zhang JH, Cai JM, Cao YP, Sun XJ*. Hydrogen-rich Saline Improves Memory Function in a Rat Model of Amyloid-beta-induced Alzheimer's Disease by Reduction of Oxidative Stress. *Brain res.* 2010; pdf google Scopus
22. Sun Q, Sun Q, Liu Y, Sun XJ, Tao HY*. Anti-Apoptotic Effect of Hyperbaric Oxygen Preconditioning on a Rat Model of Myocardial Infarction. *J Surg Res.* 2010; pdf google Scopus
23. Liu XR, Liu WW, Sun XJ, Liu K, Xu JJ, Lv YH, Yan SK, Zhang WD, Xu WG. Effects of hyperbaric oxygen on uric acid and arachidonic acid: metabolomic study in rats and human. 2010; in press google
24. Wang YX, Xu WG, Sun XJ, Chen YZ, Liu XY, Tang H, Jiang CL*. Fever of recombinant human interferon-alpha is mediated by opioid domain interaction with opioid receptor inducing prostaglandin E2. *J Neuroimmunol.* 2004;156(1-2):107-12 google sd pdf Cited By in Scopus
25. Tang QJ, Tao KZ, Liu Y, Sun XJ, Geng MY, Jiang CL. Immunocytochemical localization of secretory component in Paneth cell secretory granules-rat Paneth cells participate in acquired immunity. *J Mol Histol.* 2005;36(5):331-335. google springer pdf Cited By in Scopus
26. Matchett GA, Fathali N, Hasegawa Y, Jadhav V, Ostrowski RP, Martin RD, Dorotta IR, Sun XJ, Zhang JH*. Hydrogen gas is ineffective in moderate and severe neonatal hypoxia-ischemia rat models, *Brain Res.* 2009;1259: 90-7 google sd pdf Cited By in Scopus

27. Li Q, Guo ML, Xu X, Xiao X, Xu WG, Sun XJ, Tao HY, Li RP*. Rapid Decrease of GAD 67 Content Before the Convulsion Induced by Hyperbaric Oxygen Exposure. *Neurochem Res.* 2008;33(1):185-193. google www pdf Cited By in Scopus
28. Xu WG*, Tao HY, Liu Y, Sun XJ, Jiang CL. Immune function in rats following repetitive exposures to 7 ATA air. *Aviat Space Environ Med.* 2007;78(4):368-73. google rubicon-foundation pdf Cited By in Scopus
29. Liu W, Zhang J, Ma C, Liu Y, Li R, Sun X, Zhang J, Xu WG*. Dual effects of hyperbaric oxygen on proliferation and cytotoxic T lymphocyte activity of rat splenic lymphocytes. *Undersea Hyperb Med.* 2009 May-Jun;36(3):155-60. pdf google
30. Xu XF, Wang ZZ, Li Q, Xiao X, Lian QL, Xu WG, Sun XJ, Tao HY, Li RP. Endothelial nitric oxide synthase expression is progressively increased in primary cerebral microvascular endothelial cells during hyperbaric oxygen exposure. *Oxidative Medicine & Cellular Longevity*, 2009, 2(1): 7-13.pdf
31. Shen MH, Cai JM, Sun Q, He J, Sun XJ, Huo ZL. Hydrogen as a novel and effective treatment of acute carbon monoxide poisoning. *Medical Hypotheses.*2010 pdf in press
32. Xu J, Zhou JR, Cai JM, Zhu Z, Sun XJ, Jiang CL. Anti-inflammation effects of hydrogen saline in LPS activated macrophages and carrageenan induced paw oedema. *Inflammation Res.*2009 in press pdf
33. Chen CW, Chen QB, Mao YF, Xu SM, Xia CY, Shi XY, Zhang JH, Yuan HB, Sun XJ*. Hydrogen-rich saline protects against spinal cord injury in rats. *Neurochem Res.* 2010;in press pdf Cited in Scopus
34. Liu Q, Shen WF, Sun HY, Fan DF, Nakao A, Cai JM, Yan G, Zhou WP, Shen RX, Yang JM, Sun XJ*. Hydrogen-Rich Saline Protects against Liver Injury in Rats with Obstructive Jaundice. *Liver International* 2010; 30(7):958-68 pdf
35. Zhang P, Liu W, Kang Z, Cai J, Wang Q, Wang S, Zhang JH, Sun XJ*. Sulforaphane Protects Brains against Hypoxic-Ischemic Injury through Induction of Nrf2-Dependent Phase 2 Enzyme. *Brain res* 2010.pdf 111
36. Zheng J, Liu K. Sun XJ*. Saturated hydrogen saline protects lung against oxygen toxicity. *Undersea Hyperb Med.* 2010; 37(3):185-92
37. Huang JL, Sun XJ*. Through increasing cerebral blood flow acetazolamide aggravates central nervous system oxygen toxicity of rats. *Undersea Hyperb Med.* 2010; 37(5):271-80 pdf
38. Fan DF, Liu K, Xu WG, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning reduces the incidence of decompression sickness in rats: nitric oxide might be involved. *Undersea Hyperb Med.* 2010; 37(3):173-80 pdf

39. Zheng J, Fang J, Yin YJ, Wang XC, Ren AJ, Bai J, Sun XJ*, Yuan WJ, Lin L. Leptin protects cardiomyocytes from serum-deprivation-induced apoptosis by increasing anti-oxidant defence. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010 pdf1
40. Chen QB Sun XJ*. Hydrogen-rich saline attenuated neuropathic pain by reducing oxidative stress and BDNF in spinal cord in a chronic constriction injury rat model. Brain res.2010;35(7):1111-8.pdf
41. Liu SL, Tao HY, Sun Q, Sun XJ*. Oral administration of mannitol may be an effective treatment for ischemia-reperfusion injury. Medical Hypotheses. 2010; in press pdf
42. 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. International Journal of Cardiology.2010; in press pdf
43. Sun Q, Cai JM, Liu SL, Liu Y, Xu WG, Tao HY, Sun XJ*. Hydrogen-rich saline provides protection against hyperoxic lung injury. J Surg Res. 2011;165:e43–e49 pdf offprint
44. Chen X, Sun XJ*. Lactulose: an indirect antioxidant ameliorating inflammatory bowel disease by increasing hydrogen production. Medical Hypotheses 2010 pdf1
45. Sun H, Chen L, Zhou W, Hu L, Li L, Tu Q, Chang Y, Liu Q, Sun X, Wu M, Wang H. The Protective Role of Hydrogen -Rich Saline in Experimental Liver Injury in Mice. J Hepatology. 2010; in press
46. Sun Q, Cai JM, Zhou JR, Tao HY, Zhang JH, Zhang W, Sun XJ*. Hydrogen-rich saline reduces delayed neurologic sequelae in experimental carbon monoxide toxicity. Critical Care medicine. 2010 in press
47. Wang F, Yu G, Liu SY, Li JB, Wang JF, Bo LL, Sun XJ*, Deng XM. Hydrogen-rich saline protects against renal ischemia/reperfusion injury in rats. J Surg Res.2010; in press pdf
48. Fang Y, Fu XJ, Gu C, Xu P, Wang Y, Yu WR, Sun Q, Sun XJ*, Yao M. Hydrogen-Rich Saline Protects against Acute Lung Injury Induced by Extensive Burn in Rat Model. J Burn Care Res.in press
49. Liu Y, Xue F, Liu GK, Wang X, Liu Y, Liu WW, Xu L, Sun XJ*. Helium preconditioning attenuates hypoxia/ischemia-induced injury in the developing brain. Brain res. 2011. in press
50. Liu SL, Liu K, Sun Q, Liu WW, Xu WG, Denoble P, Tao HY, Sun XJ*. Consumption of hydrogen water reduces paraquat-induced acute lung injury in rats. J Biomed Biotechnol. 2011;

51. Toft-Hansen, H; Buist, R; Sun, XJ; et al. Metalloproteinases control brain inflammation induced by pertussis toxin in mice overexpressing the chemokine CCL2 in the CNS. 2006 Journal of Neuroimmunology. 178: 146-146(會議)
52. Sun, XJ; Yuan, HB; Mao, YF. HYDROGEN-RICH SALINE PROTECTS AGAINST INTESTINAL ISCHEMIA/REPERFUSION INJURY IN RATS. Journal of Physiological Sciences. 2009; 59: 160-160(會議)
53. Sun, XJ; Mei, CJ; Kang, ZM. HYDROGEN-RICH WATER THERAPY ON NEONATAL HYPOXIA-ISCHEMIA RAT: SHORT AND LONG-TERM EFFECTS. Journal of Physiological Sciences. 2009; 59: 160-160(會議)
54. Sun, Q; Sun, XJ; Tao, HY; et al. HYDROGEN-RICH SALINE PROTECTS MYOCARDIUM AGAINST ISCHEMIA/REPERFUSION INJURY IN RATS. Journal of Physiological Sciences. 2009; 59: 318-318 (會議)

以上文章全文請到這個位址下載

<http://blog.sciencenet.cn/home.php?mod=space&uid=41174&do=blog&id=224620>

2011 年發表的論文全文彙編（部分無全文，請到最近文章中查找，或者直接用 google 檢索）

1. Zheng XF, Sun XJ, Xia ZF Hydrogen Resuscitation, a New Cytoprotective Approach. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2011; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1681.2011.05479.x/abstract>
2. Wang C, Li J, Liu Q, Yang R, Zhang JH, Cao YP, Sun XJ*. Hydrogen-rich Saline Reduces Oxidative Stress and Inflammation by Inhibit of JNK and NF- κ B Activation in a Rat Model of Amyloid-beta-induced Alzheimer's Disease. Neurosci Lett. 2011 Jan 13. [Epub ahead of print][pdf](#)
3. Wang Y, Jing L, Zhao XM, Han JJ, Xia ZL, Qin SC, Wu YP, Sun XJ. Protective effects of hydrogen-rich saline on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in a rat model. Respir Res. 2011 Mar 4;12:26.[pdf](#)
4. Ji Q, Hui K, Zhang L, Sun X, Li W, Duan M. The Effect of Hydrogen-Rich Saline on the Brain of Rats with Transient Ischemia. J Surg Res. 2011 Mar 2. [Epub ahead of print][pdf](#)
5. Shen L, Wang J, Liu K, Wang CZ, Wang CT, Wu HW, Sun Q, Sun XJ, Jing H. Hydrogen-Rich Saline is Cerebroprotective in a Rat Model of Deep Hypothermic Circulatory Arrest. Neurochem Res DOI 10.1007/s11064-011-0476-4[pdf](#)
6. Song G, Tian H, Liu J, Zhang H, Sun X, Qin S. H₂ inhibits TNF- α -induced lectin-like oxidized LDL receptor-1 expression by inhibiting nuclear factor κ B

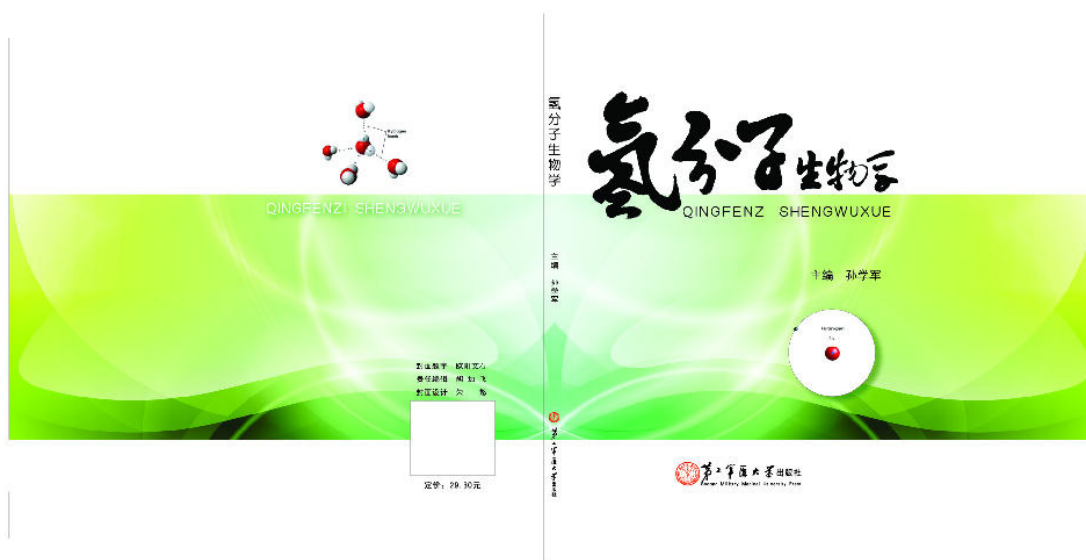
activation in endothelial cells. Biotechnol Lett. 2011 May 5. [Epub ahead of print] [pdf](#)

7. Yu P, Wang Z, Sun X, Chen X, Zeng S, Chen L, Li S. Hydrogen-rich medium protects human skin fibroblasts from high glucose or mannitol induced oxidative damage. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2011 [pdf](#)

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-408174.html>

28-9 《氫分子生物學》書籍介紹 精選

已有 4126 次閱讀 2013-5-3 10:20 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:[的 網](#)



淘寶購買<氫分子生物學>地址:

<http://item.taobao.com/item.htm?spm=a230r.1.14.3.HANAii&id=25547068162&u=7jgnfm4c3f>

當當網購買<氫分子生物學>地址:

<http://search.jd.com/Search?keyword=%E6%B0%A2%E5%88%86%E5%AD%90%E7%94%9F%E7%89%A9%E5%AD%A6&enc=utf-8>

亞馬遜購買<氫分子生物學>地址:

http://www.amazon.cn/s/ref=nb_sb_noss?_mk_zh_CN=%E4%BA%9A%E9%A9%AC%E9%80%8A%E7%BD%91%E7%AB%99&url=search-alias%3Dstripbooks&field-keywords=%E6%B0%A2%E5%88%86%E5%AD%90%E5%8C%BB%E5%AD%A6

北發圖書網購買<氫分子生物學>地址:

<http://book.beifabook.com/Product/BookDetail.aspx?PluCode=754810603>

淘書網地址:

<http://www.taoshu.com/1918788.html>

從 2008 年 3 月開始在科學網寫博客，到今天已經有 5 年有餘，先後寫下 800 多篇博客文章。在科學網混時光，顯然有許多收穫，例如，可以交往到許多志同道合的朋友，可以學習到做人的道理，可以找到許多科研上的合作夥伴，可以開展學術交流活動，可以鍛煉寫作能力等。今天 2013 年 5 月 3 日，是個特殊的日子，我們小組寫成的第一本關於氫氣生物學效應的書正式出版了，在這裡要特別感謝科學網這個平臺。因為出版這本書有許多因素正是由於科學網。

首先，宣傳氫氣生物學效應是來科學網的最初原因。本人在科學網寫文章早期的目的就是定位於開展氫氣生物學效應方面的學術交流，雖然也寫過不少其他如研究生培養、文獻閱讀、SCI 論文相關、科研生活等方面的文章，而且這些文章也往往更受關注，但我寫文章最主要的內容仍是圍繞氫氣生物學研究。寫非氫氣相關文章的目的基本上是為吸引眼球，當然後來覺得寫其他內容也有不少好處，例如有不少文章都被一些報紙和雜誌轉發，過去確實從來沒有奢望自己的文章可以在《健康報》這樣的大型報紙上發表。因為當時有許多人對這個領域非常不瞭解，存在許多爭論，特別是許多人不能查找到全部相關文獻，這給大家造成了不少麻煩。剛開始的時候主要通過郵件轉發一些文獻資訊，但後來發現太麻煩，而科學網正好提供了一個比較理想的交流平臺。5 年來，只要這個領域出現新的文獻，我將會在第一時間進行介紹，許多人告訴我，是你在科學網上文章帶領我認識到氫氣的生物醫學研究，這裡就好像一個教室，供我學習，也好像是一個老師，給我上課講解氫氣生物學的進展。也有許多同行說，經常來科學網，就是因為要看我的文章，看是否有氫氣生物學研究的最新進展。這些回饋是我長期堅持寫文章的最大動力來源，也是我當時要計畫把這個方面的有關內容進行匯總，寫成《氫分子生物學》這本書的最早動力，因為讓我意識到寫這個書的最大理由：有許多潛在的讀者群。

其次，科學網讓我鍛煉了能力。一方面是寫的能力，雖然現在的寫作能力仍不算理想，但數年在科學網上的寫作仍對寫作能力有很大說明，至少寫的速度提高不少。另一方面是收集資訊的能力。因為寫博客和讀博客也會上癮，為了能寫一些新的科技進展，現在已經養成每週 4 閱讀科學，週 5 閱讀自然的習慣。為了寫的內容更全面準確，總是要在最快的時間收集到有關資料，這也大大提高了整理資訊的能力。也提高了思考的能力，有許多想法過去沒有形成文字，就逐漸遺忘，但寫下來就有了反復思考的機會，有時候回頭再看過去的文章，恍如和過去的自己對話，甚至為曾經的一些想法而汗顏，當然也有驚喜，自我感覺會良好。

最後，本書的許多內容都最早先寫成發佈在科學網上，許多老師也給提出了建設性的意見。當然也少不了不少人反復催促詢問該書出版的情況，也給我一些

壓力。最早計畫寫本書是 10 年的夏天，但寫了一部分覺得很不成熟，就放下了。2011 年 3 月本人去美國學習，2012 年 4 月回國，主要在暑假期間形成大部分內容，2012 年底經過進一步的整理，收集整理了更多內容，才於 2012 年春節期間形成最終的版本。2013 年 2 月成立氫分子醫學學術委員會，本人被推舉為第一屆主任委員，又給該書的出版增加了一個新的動力。

我們寫這本書的另一個重要原因是，過去曾經有些翻譯自國外和宣傳氫氣生物學效應的書，但這些書主要是商業類書，以宣傳自己公司的產品為主要目的，許多內容顯然存在明顯的過度誇張氫氣效應的嫌疑。雖然這些書對宣傳氫氣生物學知識有正面作用，但從長期來看，這些不嚴肅不嚴謹的書籍對氫氣生物學研究會造成很大危害，以至於曾經有人說氫氣的研究似乎是狗皮膏藥類研究，這也是我們下決心寫出本書的原因之一。寫成本書後，先後讓一些老師給提出意見，不少人覺得這個書仍不夠科普，但我們寫科普的功力不足是主要因素，將來我們會嘗試把本書改成更科普一些，以適合更多非同同行讀者閱讀。最近臺灣有出版社希望在臺灣出版成繁體版，主要是因為臺灣地區有許多人在飲用氫氣水，許多買氫氣水的公司很希望讓讀者瞭解到更準確的科學資訊。

在本書正式出廠的今天，倉促寫下此文，一是為記錄，另一是為感謝科學網。並借次機會特別感謝世界著名氫氣生物學研究學者日本醫科大學老年病研究所太田成男教授和第二軍醫大學蘇定馮教授給本書寫序，也十分感謝第二軍醫大學出版社胡加飛編輯，中國著名書法家歐陽兆增先生欣然答應給本書題名。他們的無私幫助和支援使本書提高了很大檔次。

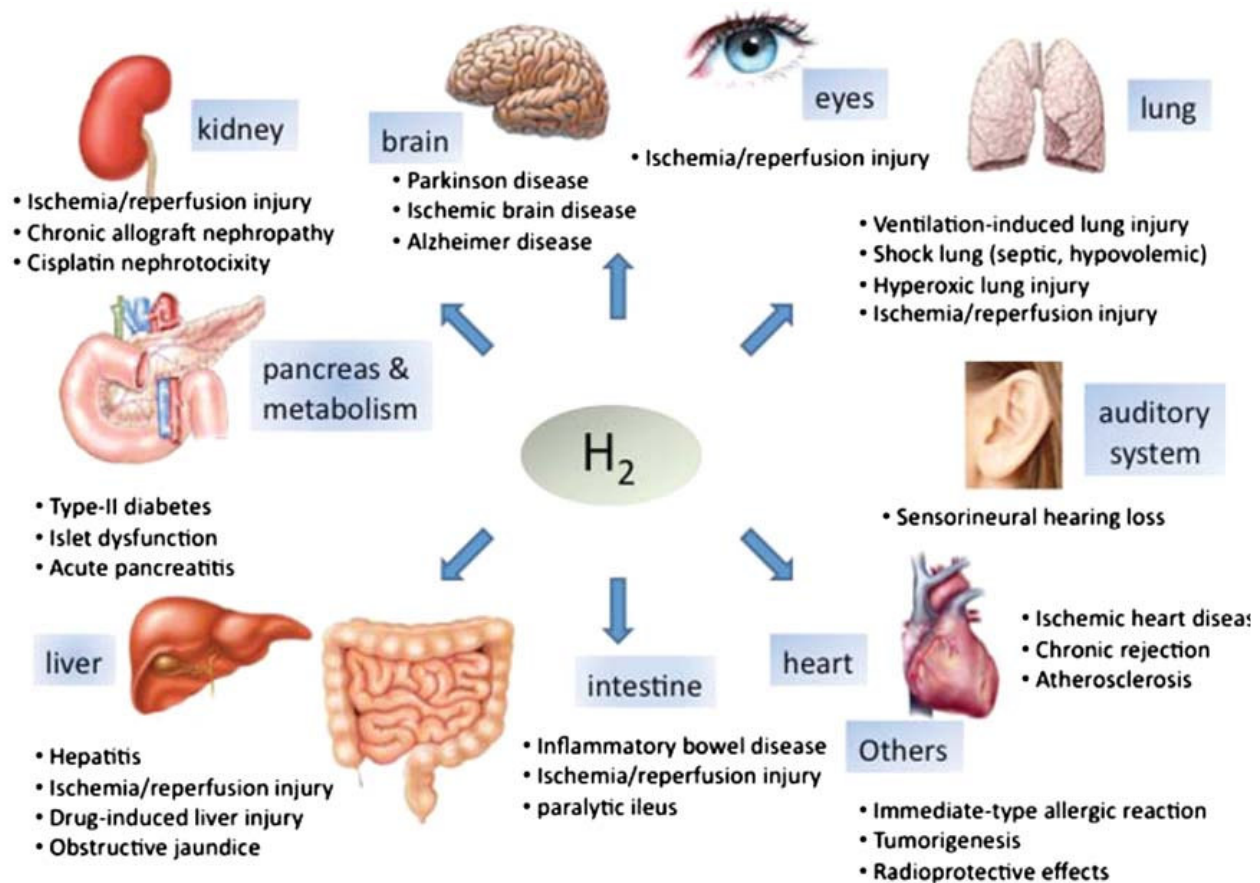
本書書店和網路仍沒有上架，估計最早也要 5 月底，目前可以聯繫第二軍醫大學出版社發行科購買。<http://www.smmup.cn/>

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-686282.html>

氫氣生物學文章大全

原題目：也談“科學網就是一個聊天的地方”

只要把本文後列舉的文章仔細看完，並對自己有興趣的英文文獻閱讀一部分，你就是一個氫氣生物學領域高手了。因為這些研究目前是非常粗淺的，大部分內容都是簡單明瞭的，只需要有一些基本的生物學常識，就可以大部分理解。希望在理解了以後，能提出一些看法或研究思路，放在這裡大家一起學習交流。尚且如此，我這兩年的心血就非常值得欣慰了。



剛看到曾老師關於《科學網就是一個聊天的地方》，很有同感。不過雖然是這樣，專業的話題一般都是比較少的人感興趣，這也符合正常規律。在科學網這樣一個包括各種領域專業的共同平臺，你不可能要求所有人都對每個專業內容產生興趣。不過點擊很多情況下決定於題目，許多人是看到題目才去看內容的，如果一個題目比較吸引人，看的人當然會多一些。另外博主的名氣也是非常關鍵的，你不看王鴻飛隨便說幾句話，都有很多人來看。因為大家一貫瞭解他的風格，總有讓人意外的資訊讓人期待。我們一般博主，只能靠是否能上主頁來吸引普通的觀眾，上頭條吸引更多眼球。靠文采和資訊來穩定一批熱心的網友。實際上有不少很好的文章，因為沒有在第一時間被大家看到，沒有被推薦為精選，被埋沒了。

對專業性比較強的文章，我的體會是要堅持寫下去，寫的多了就有人看了，特別是反復寫一個話題，就有了整體效應，也許一篇文章看的人不多，但一個系列內容合在一起，效果仍是非常理想的。就如我關於氫氣的話題，我相信科學網上都能瞭解，甚至氫氣比我的名字名氣大多了。我覺得在科學網上我的影響力一方面來自多寫普通的科學文章，另一個就是來自專業。我不奢望大家都對氫氣的研究本身有興趣，只希望科學網上的常客都知道有個傢伙反復叫賣“氫氣，氫氣能治療這個，氫氣能治療哪個”就足夠了。甚至不是做生物學的人都能與我隨便聊幾句氫氣的話題，例如陳安老師就與我探討過這個問題。這不就是很有效果嗎。下面回顧一下我在氫氣方面的文章和想法。

自 2008 年 3 月來到科學網，到現在整整 3 年了。我最主要的目的是希望借助這個平臺宣傳氫氣的生物學效應，尋找合作夥伴，以有效推動我國氫氣生物學研究。從開始的效果看，並不理想。後來我發現在科學網上，純粹的科學問題，或者說比較專業的問題，很難能引起編輯和網友的興趣。造成許多文章都被沉降到很深的文章海洋底部。這極大地限制了對這些專業問題的宣傳力度，是與我來這裡的目的不符合的。後來嘗試寫一個關於如何發表論文，如何閱讀文獻，如何培養研究生，甚至關於一些比較流行的科學進展的評價，都能引起編輯或網友的關注和共鳴。我想，要擴大影響和宣傳效果，首先我自己要成為名人，我的文章要受到大家歡迎，才能把大家的眼光吸引到我想宣傳的專業內容上來。設想一下，一個潛在的同行和合作夥伴，他來科學網可能是非常偶然的，或者來的時間比較少。如果總不能與我的文章見面，如何引起他對專業的興趣。如果我的名字總是在科學網的頭條和主頁出現，那麼效果顯然是很好的，事實證明就是這樣。

另外，我的中文寫作能力非常一般，過去一直不敢寫大文。但從 09 年後經過一段時間的磨練，發現寫文章是個很有意思的事情，而且寫的能力也能提高很多。我的經驗是，“要寫好文章，只能靠寫文章”。所謂“讀書破萬卷，下筆如有神”是一種誤解，只有“寫書破萬言，才能真正下筆如有神”。

以下是我關於氫氣生物學有關的文章大全，再次宣傳，鼓勵閱讀，無論是否有興趣，都有必要閱讀。因為這關係到你的健康生活和將來的幸福。不讀不行。

1975 年世界著名雜誌《科學》發表關於高壓氫氣治療惡性黑色素瘤的文章。

2001 年法國學者發現高壓氫氣治寄生蟲引起的肝炎

1994 年美國學者關於高壓氫氣抗氧化證據的早期探索

2007 年日本學者在《自然醫學》發表論文，氫氣生物學效應的發現，在日本氫氣水公司資助下，日本醫科大學成立氫氣分子醫學中心

2007 年日本學者關於氫氣治療肝缺血的研究

2008 年我們關於呼吸氫氣治療新生兒腦缺血的研究

2008 年我提出的氫氣生物學的發展方向

2008 年日本學者發現氫氣能治療應激引起的神經損傷

隨後又發表關於氫氣治療維生素 C 缺乏引起的神經損傷

氫氣治療 apoE 基因缺陷動物的動脈硬化

氫氣治療化療藥物順鉑引起的腎臟毒性損傷

[氫氣對巴金森氏病的治療和預防作用](#)

[美國哈佛大學關於氫氣治療結腸炎](#)

[氫氣水長期飲用可保護心臟和大血管移植後損傷](#)

[氫氣小劑量連續給藥治療巴金森病效果顯著](#)

[氫氣可治療慢性移植腎病](#)

[氫氣可治療心臟移植後損傷](#)

[氫氣能解酒嗎](#)

[富氫源氫水能治療心臟移植的排異反應](#)

[氫氣能預防衰老引起的學習能力下降](#)

[氫氣水治療化療藥物順鉑引起腎臟毒性的 CT 研究](#)

[氫氣預防雜訊性耳聾](#)

[氫氣是電解水治療糖尿病的關鍵原因](#)

[含氫電解水治療四氯化碳誘導的肝臟損傷](#)

[氫氣是電解水治療疾病的真正原因](#)

[電解水確實能治病](#)

[富氫氣中性電解水的生物安全性或基因毒性實驗](#)

[氫氣對放射性心臟損傷的治療作用](#)

[氫氣對慢性腎臟病（CKD）的治療作用](#)

[氫氣具有減肥作用](#)

[關於氫氣生物學的常見問題](#)

[氫氣醫學中文文獻](#)

[氫氣與健康-前言](#)

[美國國家航空航天局：氫氣或可預防太空病](#)

[氫氣將對人類健康產生重大影響](#)

[氫氣沒有直接抗氧化作用？\(日本健康科學\)](#)

[氫氣分子醫學熱點論文介紹](#)

[氫氣能治療一氧化碳中毒](#)

[第二屆日本氫氣醫學學術會議情況介紹](#)

[氫氣是新的具有潛在臨床應用的氣體](#)

[氫氣生物學研究有可能獲得諾貝爾獎](#)

[氫氣也是氣體信號分子!!!](#)

[氫氣的生物學效應獲得國家自然科學基金資助](#)

[氫氣治療疾病研究進展（日文綜述）](#)

[氫氣保護神經損傷可能不僅是抗氧化](#)

[氫氣分子醫學文獻匯總（全文並持續更新）](#)

[氫氣如此讓人著迷](#)

[關於氫分子醫學的圖書](#)

[氫分子醫學研究學者介紹](#)

[氫氣通過調節氧化還原酶發揮作用](#)

[氫氣生物學文獻導讀](#)

[氫氣分子醫學講座](#)

[氫氣分子醫學研究進展](#)

[氫氣——從潛水呼吸氣到綠色藥物](#)

我寫的關於氫氣生物學的科普系列資料

氫氣生物學-系列-第一章氫氣生物學效應的發現

氫氣生物學-系列-第二章

自由基或活性氧是重要的生物活性物質

氫氣生物學-系列-第三章

氧化應激與氧化損傷

氫氣生物學-系列-第四章

氧化還原平衡系統

關於氫氣生物學的綜述性文章

2009 年一篇關於氣體的生物學效應綜述，有一部分內容談到氫氣的生物學研究

2010 年 7 月我寫的關於氫氣生物學效應發現三周年紀念文章

2010 年 9 月美國 Nakao 組的綜述氫氣將對人類健康產生重大影響

2010 年中國浙江大學附屬醫院關於氫氣的選擇性抗氧化：動物實驗和臨床研究

2011 年長海醫院夏教授關於氫氣復蘇的綜述

氫氣生理鹽水效應大全

氫氣治療老年性癡呆

氫氣對嚴重燒傷休克後肺損傷的治療作用

親歷“不發表就死亡”

氫氣可治療一氧化碳中毒遲發性腦病（CCM）

氫氣治療慢性氧中毒的機制

氫氣可治療肝硬化

氫氣水滴眼睛能避免角膜血管增生

氫氣通過抗炎症作用治療心肌缺血再灌注損傷

氫氣是新的鎮痛物質

氫氣治療腎臟缺血再灌注損傷

氫氣治療慢性氧中毒

氫氣可治療膽管阻塞引起的肝損傷

氫氣生理鹽水可治療大鼠脊髓損傷

一種具有治療缺血再灌注損傷功能的含氫注射液

氫氣可治療老年性癡呆

氫氣治療急性胰腺炎

氫氣鹽水治療疾病發表 1 周年紀念

氫氣治療視網膜缺血再灌注損傷

氫氣鹽水真神！

氫氣治療小腸缺血再灌注損傷後細胞凋亡

氫氣治療大鼠心肌梗死

氫氣治療小腸缺血引起的肺損傷

氫氣治療小腸缺血再灌注損傷

氫氣可治療新生兒腦缺血缺氧

氫氣對全腦缺血的治療作用 2011-03-06

❖惡性疾病肺動脈高壓有了新希望 2011-03-05

關於誘導體內氫氣產生的文章

口服乳果糖誘導氫氣

口服甘露醇可誘導氫氣產生

通過產氫發揮作用的新型藥物

發現新的促進氫氣產生的物質：薑黃素

促進氫產生的食物成分

氫分子醫學的新啟示：一些臨床藥物的奇怪作用

喝牛奶比喝氫水更好嗎？

氫的生物學

關於氫氣的體外細胞學試驗也有不少：

氫氣對前庭器官的體外研究

氫氣對幹細胞的保護作用（美國 Ohio 洲立大學）

氫氣能治療腫瘤的新證據

氫氣可有效治療急性放射病

氫氣通過抑制巨噬細胞啟動治療炎症反應

氫氣可以預防和治療放射損傷

氫氣可治療耳聾

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-419405.html>

國家自然科學基金專案（氫氣生物學）

已有 1848 次閱讀 2013-8-23 01:49 | 個人分類: [氫氣生物學](#) | 系統分類: [觀點評述](#)

國家自然科學基金是中國學術基金項目具有非常高的可信度和公平性，考察國內一個領域是否發展迅速可以從基金專案情況中瞭解。氫氣生物學效應從 09 年後獲得的項目已經超過 30 項，但也存在一定不足。研究的領域比較豐富，覆蓋面大，但研究深度並不理想，而且存在少數為研究而研究的問題。這也和國際上這一領域的發展特點類似，相對研究面很廣，但深度不夠，發現可以治療疾病的類型很多，但本質上存在重複研究的情況，沒有真正從分子層面解釋氫氣治療疾病的本質或作用機理。

2013 年獲得資助的項目有一個特點是過去的研究基礎大多數都比較好，研究的深度比過去更大一些，當然最突出的特點是獲得的專案達到 11 項，是歷年來的最高數量，預示最近幾年氫氣生物學研究的熱度。

負責人	單位	題目
2013 年度 11 項		
沈文飆	南京農業大學	氫氣調控苜蓿乾旱脅迫耐性的機理研究
李會	青島市立醫院	TLR4 在氫氣抗肺缺血再灌注損傷中的作用及其機制的研究
周軍	瀘州醫學院	小膠質細胞 TLR4/MyD88 信號通路在氫氣抗腸缺血再灌注腦損傷中的作用及機制
楊翔	同濟大學	氫分子在妊娠期高血壓疾病中對 MAPK 信號通路的影響
沈立	上海交通大學	氫氣對深低溫停迴圈腦保護作用及其與 miR-29 作用的分子機制研究
呂志寶	上海交通大學	Nrf2-ARE 信號通路在氫氣干預新生兒壞死性小腸結腸炎中的機制研究
王若冰	上海交通大學	Nrf2 通路在氫氣治療糖尿病視網膜病變中的作用和機制
王淩	華中農業大學	魔芋葡甘聚糖經腸道菌發酵產生氫氣及短

		鏈脂肪酸的構效關係
於泳浩	天津醫科大學	氣對重度膿毒症腸屏障功能障礙的影響及分子機制
王藹明	海軍總醫院	分子氫對雄性生殖細胞的輻射防護效應與機制
張宇峰	第二軍醫大學	分子氫減輕心肌缺血再灌注損傷的膜分子機制研究
		2012 年 5 項
譚永星	桂林醫學院	PI3K/Akt 和 Nrf2/ARE 信號通路在氫氣抗腦缺血/再灌注損傷中的作用及機制研究
江來	上海交通大學	肺上皮-間質細胞轉化在急性肺損傷肺纖維化中的作用及氫對其調控機制的研究
宋國華	泰山醫學院	氫分子影響動脈粥樣斑塊穩定性及其巨噬細胞內質網應激凋亡途徑的分子機制
黃怡	第四軍醫大學	Nrf2 在氫氣治療脊髓缺血再灌注損傷中的作用及機制
蔡建明	第二軍醫大學	分子氫防護輻射損傷的分子機理探索
		2011 年 7 項
劉佰運	北京市神經外科研究所	氫鹽水對顱腦損傷後認知功能的治療作用及機制研究
張建民	浙江大學	氫氣抑制蛛網膜下腔出血後腦血管痙攣及選擇性抗氧化機制
周義德	第二軍醫大學	氫氣選擇性抗氧化並調節 Nrf2 信號轉導通路抑制 ROS 誘導的雜訊性聽覺損傷的實驗研究
孫 備	哈爾濱醫科大學	氫氣對大鼠重症急性胰腺炎的影響及作用機制的研究
孫漢勇	第二軍醫大學	氫對肝癌發生發展的干預作用及機制研究
王曉娟	成都軍區總醫院	氫氣在燒傷休克延遲復蘇中的作用及其機制研究

謝克亮	天津醫科大學	Nrf2/ARE 信號通路在氫氣治療重度膿毒症中的作用及機制研究
		2010 年 4 項
陳亮	第三軍醫大學	氫氣促進糖尿病創面癒合的作用及其機制研究
李百龍	第二軍醫大學	富氫溶液的輻射防護效應及其機制研究
王槐志	第三軍醫大學	氫氣吸入對移植肝缺血再灌注損傷的保護作用機制
於泳浩	天津醫科大學	氫氣對重度膿毒症的保護效應及其機制
		2009 年 2 項
孫學軍	第二軍醫大學	氫鹽水抑制腦缺血再灌注後細胞凋亡及選擇性抗氧化機制
薛連璧	首都醫科大學	高分壓氧細胞毒性中羥基地位及氫氣的拮抗作用

28-10 生命之水-富氫水排毒書籍介紹

已有 3255 次閱讀 2009-4-28 13:11 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[科普集錦](#)|關鍵字:[氫分子醫學](#)



請注意，這個書主要目的是介紹氫水治療疾病，有些內容不一定準確。但對於初步瞭解這個領域是有一定幫助。目前已經開始可以購買。

內容簡介

針對現代污染日益嚴重，喝什麼樣的水對身體有益頗讓讀者困惑，為此人民軍醫出版社引進日本醫學博士林秀光編著的《生命之水——富氫水排毒》，本書詳細介紹了生命之水——富氫水的真相，包括為什麼機體會生病？為什麼富氫水對機體有益？怎樣製造富氫水？富氫水的概念及其效用，富氫水如何排毒？富氫水治療各種疑難疾病的實例和特點等。內容新穎，豐富實用，相信也會受到我國大眾的青睞。

目錄

引言 終於探明神奇之水的真相

精神、神經藥物也不需要了

洞窟拯救了我

幹癬完全治癒

緩解了乳腺癌症狀

寶寶的皮膚病完全治癒

家庭醫生的推薦

脫胎換骨，精神百倍

*所有的症狀都得到了改善

子宮癌細胞消失了

第1章 生物在水中誕生

水中的秘密

最平常的東西最重要

活性氧是萬病之源

以氫為“本”

水的誕生

第2章 人為何生病

致病之水

致病之水的特徵

不能消除活性氧的水

2%變成活性氧

活性氧產生的主要原因

腸胃內異常發酵

現代醫學只不過是下游醫學

腸內微生物的驚人作用

腸內微生物的大變身

肉眼能看到的反應和看不到的反應

各種各樣的抗氧化物

XYZ 理論

第 3 章 怎樣才能治癒疾病

預防、治療疾病的水

活性氧

為何會產生活性氧

活性氫

.....

第 4 章 飲用富氫水治癒疾病的體驗報告集

手記 探訪“神奇之水”

書摘插圖

第 1 章 生物在水中誕生

水中的秘密

健康和長壽是我們人類共同的願望和夢想。

所謂的人類歷史，在某種意義上可以說是追求長生不老這個夢想的歷史。

有這麼一個有名的故事，在 2 200 百年前的古代，秦始皇相信在東海仙山上有長生不老之藥，給徐福很多錢，命他去尋找這個靈丹妙藥。

距今大約 100 年前，俄羅斯的科學家埃尼·緬奇尼科夫（1845—1916）開始提倡長壽學說。他觀察到經常喝優酪乳的居民長壽者居多這一現象後，開始親手製作優酪乳，並每天有規律的飲用。他還勸說自己周圍的人也這樣做，說是對身體有益，這就是著名的優酪乳長壽學說。此後，優酪乳不僅在歐洲，全世界都開始廣泛流行開來。但是，他自己卻在 71 歲時因動脈硬化，加上尿毒癥而與世長辭了，可以說他自身也沒能實現所期待的長壽吧。

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-228708.html>

28-11 氫氣醫學研究編進學術專著

已有 1018 次閱讀 2011-3-8 20:37 |個人分類:[氫氣生物學](#)|系統分類:[科研筆記](#)|關鍵字:office style

剛發現剛出版的英文專著 [Gas Biology Research in Clinical Practice](#)，主編是兩個日本京都的學者：Yoshikawa, T. (Kyoto); Naito, Y. (Kyoto)。（很奇怪的是，關於氫氣的章節，為什麼沒有就近請在東京日本醫科大學的太田教授執筆，反而跑

美國找 Nakao 教授來寫，無論在學術水準和氫氣本身的研究基礎，前者都更合適，可能是考慮英語水準的問題。)

該著作中有關於氫氣的內容。其中的第四篇是氫氣的醫學應用。作者是美國匹茲堡大學的 Atsunori Nakao，他寫了本書的其中二篇，在第四篇全面介紹了氫氣的研究進展。過去雖然有幾本關於氫氣生物學效應的書，但都是為宣傳產品而寫的商業味道很濃，雖然有一定科普價值，但都非常不嚴肅，學術價值非常小。現在這本專著是歷史上首次把氫氣的醫學應用編寫進來，具有十分重要的意義。

第四篇的題目是氫氣和醫學應用 (Hydrogen and Medical Application)。

中文摘要：大量基礎和臨床研究表明，氫氣是一種重要的生理調節因數，在細胞和器官水準上，具有抗氧化、抗炎症和抗細胞凋亡的作用，對許多疾病具有治療效果。最近，氫氣被確定為氣體信號分子（吹牛），類似一氧化氮和一氧化碳。利用氫氣治療疾病的給氫方式包括直接呼吸、飲氫氣水或注射含氫氣的溶液。本文將針對氫氣治療疾病的有關進展進行系統總結。氫氣將對人類治療疾病中發揮重大影響。這個內容好像與他們上次發表在 Free Rad Res 上的綜述基本一樣。

Hydrogen and Medical Application

Atsunori Nakao Department of Surgery, University of Pittsburgh Medical Center,
Pittsburgh, Pa., USA

A number of basic and clinical researches have revealed that hydrogen is an important physiological regulatory factor with antioxidant, anti- inflammatory and anti- apoptotic protective effects on cells and organs, with properties to mitigate various disease status. Recently, hydrogen gas has been identified as a signaling gas molecule like nitric oxide and carbon monoxide. Therapeutic hydrogen has been applied by different delivery methods including straightforward inhalation, drinking hydrogen dissolved in water and injection with hydrogen- saturated saline. Herein, I summarize currently available data regarding the protective role of hydrogen in medicine, provide an outline of recent advances in research on the use of hydrogen as a therapeutic medical gas in diverse models of disease, and discuss the feasibility of hydrogen as a therapeutic strategy. Hydrogen's impact on therapeutic and preventive medicine could be enormous in the future.

In 2007, it was demonstrated that molecular hydrogen selectively reduces the levels of hydroxyl radicals and peroxynitrite in vitro and also exerts potent antioxidant activity in an in vivo rat cerebral ischemia model [1]. Since then, there has been accumulating evidence that hydrogen can act as a selective scavenger of hydroxyl radicals, and have potent anti- inflammatory and antiapoptotic properties [2]. Hydrogen is one very promising gaseous agent that has come to the forefront of research during the last few years. Previous studies have shown that nitric oxide (NO), carbon monoxide (CO) and hydrogen sulfide (H₂S) have cytoprotective effects in multiple experimental/clinical disease models and recognized as 'signaling gas molecules' for

regulation of physiological functions. Given the recent increasing number of systems in which hydrogen is shown to mediate beneficial effects, the functions of hydrogen are likely due, in part, to the reactive oxygen species (ROS)- scavenging properties of hydrogen. However, the scavenging properties of hydrogen an overview on the role of various gaseous molecules in health and disease The substantial biological importance of gaseous mediators in various physiological-pathological conditions has been realized only recently, but to date, the detailed mechanisms involved remain elusive. The publication at hand contains 16 overviews written by a panel of experts who summarize the current knowledge and provide fundamental insights into the roles of gaseous molecules in signal transduction in biological systems. The first part provides a comprehensive overview on gaseous mediators in health and disease. In the second part, the medical application of various molecules such as nitric oxide, carbon monoxide, hydrogen sulfide, hydrogen, acetone and phytoncide are discussed. Furthermore, articles on skin gas biology and Carbon-13 (^{13}C), especially clinical applications of ^{13}C -labeled substrate are included. This book provides valuable information not only for basic researchers in physiology and biochemistry, but also for gastroenterologists and clinicians who wish to learn more about the role of gaseous mediators.

另外 Atsunori Nakao 本書中也寫了一章關於醫用治療氣體的內容（Therapeutic Medical Gas，沒有考慮好怎麼翻譯。覺得“醫用治療氣體”彆扭）。

Therapeutic Medical Gas

Therapeutic medical gas is pharmaceutical gaseous molecules which offer solutions to medical needs. In addition to traditional medical gases including oxygen and nitrous oxide, a number of medical gases have been recently discovered to play protective roles in various disease conditions. In particular, nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide are found to be endogenously generated in the human body and mediate signaling pathways as biological messengers, and are shown to have potent cytoprotective effects. Herein, we summarize the recent advances of therapeutic medical gas research and discuss their clinical feasibility, typically such as nitric oxide, carbon monoxide, hydrogen sulfide, hydrogen, xenon, helium and ozone. A recent increase in publications in the medical gas field clearly indicates that there are significant opportunities for the use of medical gases as therapeutic tools. It would be necessary to identify safety concerns when using therapeutic gases along with potential side effects and toxicity. Although further investigations are required, medical gas may provide a huge impact as a novel and innovative therapeutic tool for unmet medical needs with considerable health burdens.

What Is ‘Therapeutic Medical Gas’?

The definition of ‘therapeutic medical gas’ is the pharmaceutical gaseous molecules which are applied to the human body for the purpose of a variety of medical conditions and producing other desirable effects. It is no doubt that oxygen therapy to increase tissue oxygenation has been a mainstream in critical care medicine. However, recent observations in experimental and clinical studies clearly revealed the needs to provide

additional supplemental gases to patients with many etiologies. The list of therapeutic medical gases has been growing continuously (table 1). Herein, we discuss the recent advances in medical gas research and delivery mechanisms including clinical application for special gases with recently discovered roles as protective properties.

本文引用地址：<http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-420183.html>