

氢气在氧化应激性肺部疾病中防治作用的研究进展

刘志龙¹ 赵佩² 康玉凤³ 阎文军¹

¹ 甘肃省人民医院麻醉科, 兰州 730000; ² 甘肃省人民医院药剂科, 兰州 730000; ³ 甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000

通信作者: 阎文军, Email: gsywj@hotmail.com

【摘要】 氧化应激、炎症反应及细胞凋亡在许多疾病的发生、发展及转归中起着重要的作用, 也包括肺部疾病。在缺血缺氧或炎症时, 机体会产生过量的活性氧 (ROS), ROS 可非选择性地与核酸、脂质及蛋白质反应, 导致细胞氧化损伤。目前传统抗氧化剂存在非特异性作用及安全性问题, 而氢气 (H₂) 作为一种新型选择性抗氧化剂, 可以穿过血脑和血液屏障迅速到达组织, 有效地去除 ROS。除了抗氧化效果外, H₂ 具有抗炎、抗凋亡和自噬调节作用。本文就近年来针对 H₂ 治疗涉及氧化应激性肺部疾病的研究进行综述, 以期 H₂ 在肺部疾病防治中的临床应用提供理论依据与研发方向。

【关键词】 氢气; 氧化应激; 抗炎反应; 肺部疾病

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (23JRRA1756)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250611-00330

Research progress on the preventive and therapeutic effects of hydrogen in oxidative stress-induced pulmonary diseases

Liu Zhilong¹, Zhao Pei², Kang Yufeng³, Yan Wenjun¹

¹Department of Anesthesiology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China; ²Department of Pharmacy, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China; ³School of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Yan Wenjun, Email: gsywj@hotmail.com

【Abstract】 Oxidative stress, inflammatory response, and cell apoptosis play important roles in the occurrence, development, and outcome of many diseases, including some lung diseases. During ischemia, hypoxia, or inflammation, the body produces excessive reactive oxygen species (ROS), which non-selectively react with nucleic acids, lipids, and proteins, leading to cellular oxidative damage. Traditional antioxidants exhibit limitations due to their non-specific actions and safety concerns, whereas hydrogen (H₂), as a novel selective antioxidant, can readily cross the blood-brain barrier and blood-tissue barriers to rapidly reach target tissues, effectively eliminating ROS. Beyond its antioxidant properties, H₂ possesses anti-inflammatory, anti-apoptotic, and autophagy-regulating effects. This review summarizes recent research findings on the therapeutic application of H₂ in oxidative stress-related pulmonary diseases, aiming to provide theoretical foundations and research directions for the clinical application of H₂ in the prevention and treatment of lung diseases.

【Key words】 Hydrogen; Oxidative stress; Anti-inflammatory; Pulmonary disease

Fund program: Gansu Provincial Natural Science Foundation of China (23JRRA1756)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250611-00330

氧化应激是多种肺部疾病发生发展的重要病理机制, 其特征为活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过度产生导致细胞氧化损伤, 进而引发炎症反应、细胞凋亡及组织纤维化等病理改变^[1]。传统抗氧化剂如维生素 C、维生素 E 等在临床应用中存在生物利用度低、非特异性作用及潜在毒性等局限性^[2]。2007 年, Ohsawa 等^[3]发现氢气 (hydrogen, H₂) 可选择性清除羟基自由基 (hydroxyl radical, ·OH) 与过氧亚硝酸盐 (peroxynitrite, ONOO⁻), 而对具有信号转导功能的 ROS 无影响, 这一突破性发现为氧化应激相关疾病的治疗提供了新策略。H₂ 分子量小、扩散能力强, 可穿透血脑屏障及细胞膜, 发挥抗氧化、抗炎、抗凋亡和自噬调节等多重生物学效应, 且安全性高^[4]。近年来, H₂ 在急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、肺缺血再

灌注损伤 (lung ischemia reperfusion injury, LIRI) 等多种氧化应激性肺部疾病中展现出显著治疗潜力^[5]。现系统综述 H₂ 在氧化应激性肺部疾病中的防治机制及临床研究进展, 为其临床转化应用提供理论依据。

1 文献检索策略

以英文检索式 “hydrogen” AND “oxidative stress” 检索 PubMed 数据库, 以中文检索式 “氢气” AND “氧化应激” 检索中国知网; 检索时间为 2010 年 1 月 1 日至 2025 年 5 月 31 日。

文献纳入标准: ① 关于 H₂ 在氧化应激性肺疾病中作用机制的研究; ② 文献内容为基础研究、临床研究及高质量综述。排除标准: ① 与研究主题无关的文献; ② 无法获取全文的文献; ③ 非中、英文文献; ④ 研究质量较低的文献。初检共获得 960 篇文献, 使用 EndNote X9 软件剔除重复文

献后,依据纳入和排除标准,通过标题摘要筛选及全文阅读,最终纳入 60 篇文献(中文文献 4 篇,英文文献 56 篇),并经参考文献追溯补充 6 篇重要早期文献,共计 66 篇文献作为本综述的分析依据。

2 H₂ 的生物学作用

H₂ 是一种无色、无味,且具有还原性质的气体,它的分子质量小、呈电中性,扩散力很强,能比较容易地穿过细胞膜。在生理状态下,人和动物机体内能产生少量的 H₂。碳水化合物在到达结肠后,被肠道厌氧菌分解发酵产生二氧化碳、H₂、短链脂肪酸。这些 H₂ 一部分可以被吸收入血,在到达肺部后被呼出。机体血红蛋白对 H₂ 的亲合力很小,以往认为 H₂ 是一种生理惰性气体,未被重视。直到 1975 年, Dole 等^[6]将鳞状细胞癌裸鼠置于高压氢气舱中,发现 H₂ 可以抑制肿瘤生长,其对疾病的治疗作用才被发现,随后人们对 H₂ 治疗疾病的机制进行了大量研究,不断揭示了 H₂ 在治疗众多疾病中的应用前景。目前, H₂ 的摄入方式多种多样,包括吸入 H₂、饮用氢气(H₂ 溶解水)、氢盐水洗浴、注射或滴眼 H₂ 溶解盐水、或通过细菌增加肠道 H₂ 的产量^[7]。

H₂ 具有相对较小的分子质量,这有助于它快速扩散并穿透细胞膜,发挥广泛的生物学效应,对多种疾病,如急性胰腺炎、脓毒症、呼吸系统疾病、缺血再灌注损伤疾病、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化和冠心病、帕金森和阿尔兹海默症等神经变性疾病、肿瘤等均可起到治疗及预防作用。研究表明, H₂ 可能通过消灭多余的 ROS 产生和调节核转录因子参与抗炎和抗氧化活性(线粒体能量代谢)、免疫系统调节及细胞死亡(凋亡、自噬和焦亡)^[8]。然而, H₂ 的作用机制尚未完全揭示。由于 H₂ 的安全性和潜在疗效,其在治疗多种疾病方面具有广阔的临床应用前景。

2.1 抗氧化作用: H₂ 是一种新颖的抗氧化剂,它可以选择性地中和·OH 和 ONOO⁻,但不会影响过氧化氢(hydrogen peroxide, H₂O₂)、超氧阴离子(superoxide anion, O₂⁻)和一氧化氮等具有生理活性的 ROS^[9],因而 H₂ 不会破坏细胞内信号转导功能,这是 H₂ 独特的效应基础,也是 H₂ 生物安全性的理论基础。此外, H₂ 的扩散能力较强,在细胞内外均可以中和自由基。研究发现, H₂ 可以激活细胞自身抗氧化系统。H₂ 吸入能提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的催化性能,这种效应可能是通过核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)转录实现的^[10]。Nrf2 能够直接增加多种抗氧化酶如 SOD、血红素加氧酶等基因转录,是细胞自身抗氧化系统的关键转录因子。H₂ 对抗氧化酶的刺激作用还包括过氧化氢酶和髓过氧化物酶等。H₂ 促进细胞抗氧化系统也可能有更多模式,例如 H₂ 促进凋亡信号调节激酶 1 和 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38 mitogenactivated protein kinase, p38MAPK),刺激这些级联反应导致烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)活性被抑制,从而降低自由基生成速率。Ono 等^[11]研究发现,基于 H₂ 对 ROS 的选择性清除,吸入 3% H₂ 可明显改善大鼠急性

脑缺血和脑梗死导致的缺血再灌注损伤。动脉粥样硬化主要表现为强烈的氧化应激和炎症反应,其进展与氧化低密度脂蛋白与细胞表面受体脂质过氧化物酶-1 的结合密切相关,影响内皮细胞的正常功能。研究发现, H₂ 可以降低动脉内氧化应激水平,减少体内氧化低密度脂蛋白的产生,在维持正常血管内皮功能的同时抑制肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和核转录因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路,并减少调节酶的细胞外信号^[12-13];激酶磷酸化抑制肾素-血管紧张素系统胞外信号调控通路,阻断 G1-S 细胞周期过程,从而抑制血管内膜增生,延缓动脉粥样硬化的发展。

2.2 抗炎作用: 氧化应激与炎症反应存在密切关系,当炎症反应发生时,细胞通过呼吸产生 ROS,而 ROS 不断增加又是炎症细胞杀灭病原体的有力武器,因而,发生炎症反应时可伴随有氧化过度的发生。氧化应激自身可以导致细胞分子发生损伤和变性,生物分子损伤也是诱发炎症反应的重要信号。H₂ 可以抑制氧化应激,打破这一正反馈过程,既可减少氧化损伤,也可抑制炎症反应。Gharib 等^[14]首次证实了 H₂ 的抗炎作用,但并未引起广泛重视。近年来研究表明, H₂ 在动物模型中能减缓刀豆蛋白、硫酸葡聚糖、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、酶聚糖诱导的炎症反应,并取得了良好的效果^[15-16]。Huang 等^[17]发现机械通气时混合 2% H₂ 可减轻肺间质水肿,减少肺泡细胞膜厚度和炎症细胞浸润,有效减轻呼吸机所致肺损伤。Kawamura 等^[18]在大鼠肺移植模型研究中发现,术中吸入 2% H₂ 可阻断肺表面活性物质产生促炎介质,减少 B 淋巴细胞凋亡,减轻肺损伤,改善肺功能。这些研究表明, H₂ 治疗某些疾病的基础是间接分子效应的存在,可能通过调控相关蛋白或酶的活性影响信号转导通路的活性,从而发挥控制炎症的作用。

2.3 抗细胞凋亡作用: 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)在细胞凋亡、坏死和炎症中起着重要的作用,正常情况下其处于非激活状态。神经元凋亡程序是通过触发 caspase 的激活而激活的。凋亡蛋白酶发生级联反应产生不可逆凋亡,主要表现为脑组织的不可逆损伤。在脑外伤模型中,早期腹腔注射饱和富氢盐水可有效降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,下调 caspase-3、caspase-12 表达,减少神经元凋亡,减轻脑水肿,同时下调凋亡蛋白 Bas 水平,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平,从而减轻神经功能损伤^[19]。

目前研究发现,细胞凋亡增加不利于损伤类疾病,而通过 H₂ 的干预能较少凋亡的发生。在肿瘤和增殖性疾病中, H₂ 治疗能促进凋亡的发生。有研究表明, H₂ 通过刺激裂解型 caspase-3 的产生增加细胞死亡,抑制肺癌和食管癌细胞的生长与迁移,发挥保护正常细胞免受伤害和限制癌细胞生长的作用^[20]。

2.4 焦亡的调节: 细胞焦亡是近年来发现的细胞死亡方式,它不会引起机体的炎症反应。一般认为细胞焦亡具有生物保护性,但是对这一过程的过度刺激将引发机体病理过程的发生发展。导致细胞焦亡的因素有炎症小体、ROS、

caspase-1。研究显示,在早期蛛网膜下腔出血脑损伤模型中, H_2 可显著降低 caspase-1 的表达,从而减轻炎症反应^[21]。虽然没有直接的证据表明 H_2 参与细胞焦亡的过程,但很可能是 H_2 对各种炎症成分的调节干扰焦亡的进展,这种作用可能抑制肿瘤细胞的产生和(或)保护正常细胞及组织免受伤害,类似于细胞凋亡。

2.5 自噬的调节:自噬可以通过降解大分子物质来维持能量平衡,但过度自噬会加重组织器官的炎症和损伤。在炎症反应、氧化应激及内质网应激等应激时,自噬可以被激活。有研究表明, H_2 可显著降低 LPS 诱导肺损伤中自噬相关蛋白 LC3 和 Beclin-1 的表达,保护组织免受过度自噬^[5]。此外,也有研究表明,在 H_2 的调控下,受损心肌细胞 LC3-II/I 和 Beclin-1 表达增加,表明 H_2 参与了受损线粒体的降解过程,以维持细胞内稳态^[22]。 H_2 还可以通过抑制应激相关的 p38MAPK 和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/MAPK 通路来激活自噬。同样,不同浓度 H_2 处理的 A549 和 H1975 肺癌细胞株细胞凋亡及自噬均显著增强^[23]。 H_2 在炎症和(或)自噬过度激活时对自噬具有双向调节作用,可以保护细胞和组织免受损伤。

2.6 H_2 的抗过敏反应:有研究表明, H_2 可以消除立即型过敏反应。研究者在小鼠 RBL-2H3 肥大细胞模型中观察到,饮用富氢水可抑制中性赖氨酸磷酸化和下游分子信号转导,进而抑制 NOX 的活化和 ROS 的产生,从而减缓皮肤过敏反应^[24]。表明 H_2 在小鼠急性过敏反应中发挥作用的机制不是通过清除自由基活性,而是通过调节特定的信号通路^[25]。Niu 等^[26]研究指出, H_2 通过逆转能量代谢途径开关来减轻过敏性炎症。过敏性气道炎症的发生与能量代谢途径密切相关。 H_2 可以通过多种机制调控这些能量代谢途径,直接抑制糖酵解酶活性,刺激线粒体氧化磷酸化酶活性,最终逆转糖酵解酶活性的上调和氧化磷酸化酶活性的下调,完成能量代谢途径的切换,从而减轻过敏性气道炎症。

2.7 H_2 的其他细胞效应: H_2 的众多分子效应可引起细胞和组织功能的变化,其调节作用的性质直接取决于化合物进入体内的途径。当以吸入形式或口服摄入 H_2 时,必须克服组织障碍才能在全身起效。其效应最重要的是抗氧化作用、翻译后修饰、各种蛋白质磷酸化水平的改变以及线粒体结构和功能状态的调节。此外, H_2 可进入细胞核,通过防止 DNA 和组蛋白的氧化修饰,调控基因表达^[27]。

H_2 在其他器官和组织中的作用还包括减少缺血再灌注损伤的后果,限制全身炎症反应,抗肿瘤作用,抗衰老作用,提高机体对各种应激源的抵抗力及运动耐受性。此外, H_2 对脂质、碳水化合物和蛋白质等物质代谢过程有调节作用。总之, H_2 可能通过分子水平、细胞水平、全身效应,对机体起到调节保护作用。

3 氧化应激与疾病

氧化应激是指机体 ROS 和活性氮的生成速率超过内源性抗氧化系统清除能力,导致氧化-抗氧化稳态失衡的病理状态^[28]。ROS 包括 O_2^- 、 H_2O_2 、 $\cdot OH$ 等。氧化应激的发生

机制是多种内源性和外源性因素共同作用的结果。线粒体作为细胞内 ROS 的主要来源,其电子传递链(尤其是复合物 I 和复合物 III)在能量代谢过程中因电子泄漏产生 O_2^- ,经锰超氧化物歧化酶催化转化为 H_2O_2 ,后者可穿透生物膜并进一步通过芬顿反应生成高活性的 $\cdot OH$,直接攻击邻近的脂质、蛋白质及 DNA^[29-30]。与此同时,NOX 家族(如 NOX2、NOX4)通过催化还原型辅酶 II 向 $NADP^+$ 转化,特异性生成 ROS,参与细胞信号转导和病理损伤的级联反应^[31-32]。外源性刺激(如紫外线辐射、重金属暴露或化学毒物)可通过诱导自由基生成或干扰抗氧化酶活性加剧氧化失衡,例如环境污染通过激活细胞膜受体触发 ROS 爆发,或直接通过脂质过氧化链式反应扩大损伤范围^[29,33]。内源性抗氧化防御系统的失调是氧化应激的核心环节,当 Nrf2 信号通路因 Keap1 蛋白异常结合而无法激活时,下游抗氧化酶(如谷胱甘肽合成酶、血红素加氧酶-1)的表达受抑,导致 ROS 清除能力明显降低^[34]。此外,过量 ROS 能激活 NF- κ B、MAPK 等促炎信号通路,促进炎症因子(如 TNF- α 、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6))释放,形成氧化应激与慢性炎症的相互放大效应,最终导致细胞凋亡、自噬异常或组织纤维化等不可逆损伤^[33,35]。氧化应激引起的疾病和失调包括心血管疾病、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾脏病、神经退行性疾病和癌症等多种疾病^[36]。

考虑到 ROS 引起的氧化损伤和不同器官/系统的多种病理,可以看出氧化应激导致机体多种多样的病理演变。为制定有效的防治策略,需深入阐明氧化应激信号通路介导不同器官病理改变的机制。使用抗氧化剂可以治疗诸多疾病,抗氧化疗法的发展也代表了涉及 ROS 疾病治疗的一个有希望的途径。抗氧化疗法,如使用多酚类、类黄酮类、抗氧化补充剂和其他营养化合物,加上适度的有氧运动,可以逆转氧化应激引起的损伤。因此,了解与 ROS 相关的特定抗氧化剂的氧化途径,可以使疾病标志物的识别、预防和治疗策略的发展成为可能。

4 H_2 在氧化应激性肺疾病中的机制与临床应用

4.1 H_2 选择性清除 ROS 与 LIRI 的保护作用: H_2 的核心机制之一在于其选择性中和 $\cdot OH$ 和 $ONOO^-$ 的能力。这两种 ROS 在缺血再灌注过程中大量生成,导致脂质过氧化、DNA 损伤及蛋白质变性,进而引发肺组织损伤。LIRI 是术后早期导致机体呼吸功能障碍及死亡的重要原因。研究证实, LIRI 与机体产生大量的超过机体清除能力的 ROS 有关^[37]。怎样减轻 ROS 导致的 LIRI 成为近年来诸多学者的研究热点。Kawamura 等^[38]研究发现, H_2 可以减轻移植肺组织的氧化应激病理损伤,改善移植肺的通气,显著减轻移植肺的脂质氧化,促炎介质释放,以减轻 LIRI 导致的支气管上皮细胞凋亡。Li 等^[39]在缺血再灌注损伤兔模型研究中发现,再灌注前腹腔注射氢盐水可减少中性粒细胞浸润,降低 TNF- α 、IL-8 水平;此外,还可降低再灌注未 MDA 含量,提高 SOD 活性。表明 H_2 的保护作用不仅依赖 ROS 的清除,还与炎症反应抑制及内源性抗氧化系统激活

有关。

4.2 H₂ 调节 Keap1-Nrf2 通路与 COPD 的干预: COPD 的病理特征为慢性气道炎症与小气道纤维化,其发病与氧化-抗氧化失衡密切相关。H₂ 通过激活 Keap1-Nrf2 通路,显著增强内源性抗氧化防御能力。正常情况下, Nrf2 与 Keap1 结合处于失活状态,当氧化应激发生时, H₂ 促进 Nrf2 核转位,启动下游抗氧化酶(如血红素加氧酶-1、SOD)的转录^[10]。在 COPD 模型中, H₂ 干预可降低气道黏液分泌及杯状细胞增生,改善肺功能^[40]。此外, H₂ 通过抑制 NF-κB 通路,减少 IL-6、TNF-α 等促炎因子的释放,从而缓解气道重塑^[41]。临床研究显示 H₂ 对肺功能的改善作用结果不同,有研究表明 H₂ 干预对患者的肺功能、血气指标无明显改善^[42],但另有研究表明 H₂ 干预可显著改善肺功能^[43]。H₂ 干预的剂量和给药时间可能是关键变量,综合肺功能指标可能无法对 H₂ 的治疗效果进行更好的判断^[44],需进一步优化治疗方案。

4.3 H₂ 抑制 MAPK/NF-κB 通路与机械通气相关性肺损伤(ventilator-induced lung injury, VILI)的缓解:机械通气通过增加肺血管通透性、炎症细胞聚集和细胞因子释放可导致 VILI。而 H₂ 通过抑制 MAPK(细胞外信号调节激酶、JNK、p38)及 NF-κB 通路可阻断促炎信号级联反应。Huang 等^[17]通过建立 VILI 小鼠模型发现,吸入 H₂ 可显著减轻 VILI 及机体内相关的炎症反应。本课题组前期研究结果也显示, H₂ 可通过阻止 VILI 大量炎症细胞激活、细胞因子释放,减少大鼠肺内中性粒细胞浸润,改善肺内的氧化应激,清除羟自由基,抑制脂质过氧化等途径发挥对 VILI 的保护效应,减轻肺损伤^[45]。此外, H₂ 通过下调 TNF-α、IL-6 等细胞因子表达,还可减轻肺泡上皮细胞膜损伤^[17]。Cardinal 等^[46]在肾移植模型中也证实,富氢盐水可抑制 MAPK 通路活化,提示 H₂ 的广谱抗炎特性在 VILI 中同样适用。

4.4 H₂ 调控 Wnt/β-catenin 通路与肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)的病理干预:PH 以肺血管重塑及平滑肌细胞增殖为特征,与氧化应激及炎症信号异常激活密切相关。目前,对于 PH 的治疗尚缺乏有效的治疗方法及药物。自 H₂ 应用于各类疾病研究之后,为 PH 的治疗提供了一种新的选择。研究表明, H₂ 通过抑制 Wnt/β-catenin 通路,促进 β-catenin 降解,从而抑制肺动脉平滑肌细胞增殖^[47-48]。Wang 等^[49]研究发现,腹腔注射饱和氢盐水对 PH 模型大鼠有一定的治疗作用,且其对 PH 的治疗作用与抗炎、抗氧化有关。此外, H₂ 通过激活蛋白激酶 B 通路诱导平滑肌细胞凋亡,进一步逆转血管重塑^[50]。还有研究表明,硫化氢可通过抑制肺动脉平滑肌细胞的增殖等机制在 PH 的发展中起着至关重要的作用,其通过抑制肺动脉内皮细胞的炎症和氧化应激,诱导肺动脉平滑肌细胞凋亡,并与其他气体信号通路相互作用^[51]。这些发现为 PH 的靶向治疗提供了新思路。

4.5 H₂ 双向调节自噬与新型冠状病毒感染的细胞保护:新型冠状病毒感染重症患者常因“细胞因子风暴”及肺泡氧化损伤导致 ARDS。对于新型冠状病毒感染的治疗,目前仅有少量药物能迅速缓解呼吸症状和限制疾病发展。我国

制定的新型冠状病毒感染肺炎治疗指南推荐吸入 H₂。H₂ 通过双向调节自噬,在保护正常细胞的同时可抑制病毒复制。在 LPS 诱导的肺损伤中, H₂ 可降低自噬相关蛋白 LC3 和 Beclin-1 的表达,防止过度自噬导致的组织损伤^[22];而在新型冠状病毒感染中, H₂ 通过抑制 NF-κB 及低氧诱导因子-1α,减少 IL-6、IL-17 等炎症因子释放,缓解“细胞因子风暴”,减轻急性肺损伤^[52-54]。临床研究表明,吸入 H₂/O₂ 混合气体可改善新型冠状病毒感染患者的血氧饱和度,降低气道阻力,其机制可能与 H₂ 穿透黏液屏障、直接中和肺泡内 ROS 相关^[55-56]。

4.6 H₂ 干预过敏信号通路与过敏性哮喘的防治:过敏性哮喘的气道高反应性与 Th2 型炎症及氧化应激密切相关。在动物模型和人体研究中发现,氧化应激的过量产生可导致气道炎症、肺功能下降、黏液过量产生、组织损伤和气道重塑^[57]。H₂ 通过抑制肥大细胞脱颗粒和 NOX 活化,减少组胺与 ROS 释放^[25-26]。Zhang 等^[58]在过敏性哮喘小鼠模型中发现,吸入 H₂ 可改善肺功能并减轻已形成的气道炎症,且发现这与氧化应激过程的抑制有关。这种保护作用可能与纠正氧化-抗氧化失衡和抑制炎症介质有关。此外, H₂ 通过调节能量代谢途径转换,下调糖酵解关键酶(如己糖激酶、磷酸果糖激酶)活性,促进线粒体功能恢复,从而纠正 Th1/Th2 免疫偏移^[27]。这些效应为哮喘的免疫调节治疗提供了新策略。但今后还需要更多的临床试验来证明 H₂ 使用的临床安全性和效果。

4.7 H₂ 的其他机制与潜在应用拓展:除上述核心机制及应用外, H₂ 还可通过调节基质金属蛋白酶、脑利钠肽等多种分子的表达来改善病理状况^[59-60]。尽管这些分子可能并非 H₂ 的主要作用靶点,但其间接效应仍值得从基因和蛋白水平深入分析,以挖掘 H₂ 防治疾病的分子靶点。近年来研究拓展了 H₂ 在自身免疫性肺病的应用,一方面, H₂ 通过抑制氧化应激,降低 ROS 水平并调节 ROS 代谢相关基因(如谷胱甘肽过氧化物酶 2)表达,减轻抗桥粒芯蛋白 1 抗体诱导的天疱疮相关间质性肺病小鼠的肺间质炎症和纤维化^[61]; H₂ 还能调节 Tr1 细胞及调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)/B 细胞亚群改善系统性红斑狼疮相关 PH 患者的免疫失衡^[62]; H₂ 也可能通过增加静息 Treg 并减少 Fas⁺ 辅助性 T 细胞和细胞毒性 T 细胞亚群,对疑似免疫球蛋白 G4 相关的进行性纤维化间质性肺病合并肺炎起到治疗作用^[63]。另一方面,氢胶囊(基于珊瑚钙表面固氢技术)可通过增加 CD127⁺Treg 细胞、减少 B 细胞亚群及抗 Ro 抗体,改善干燥综合征相关 PH 患者的免疫失衡与临床症状,为自身免疫性肺血管病提供了新的辅助治疗思路^[64]。新型固态氢载体珊瑚氢化钙在 ARDS 中展现了治疗潜力,其通过激活线粒体 Trx2/Myo19/Drp1 通路促进外周线粒体分裂,减少 II 型肺泡上皮细胞损伤,不仅拓展了 H₂ 的给药途径(口服替代传统吸入/注射),还揭示了线粒体质量控制在 H₂ 治疗中的关键作用^[65]。此外, H₂ 还可通过翻译后修饰(如组蛋白去乙酰化酶抑制)调控基因表达^[28],并在代谢性疾病(如糖尿病相关肺损伤)中

调节糖脂代谢。例如, H₂ 通过抑制晚期糖基化终末产物的形成,减轻糖尿病模型动物的肺纤维化^[66]。此外, H₂ 对线粒体复合物 I 的电子泄漏具有特异性抑制作用,可能为线粒体病相关呼吸衰竭提供治疗靶点^[30]。

5 展望

目前已有多种供氢方式及其作用机制的研究,但其治疗的有效性和安全性仍需要大量的前瞻性临床研究来进一步阐明,在实际临床应用中仍有许多问题需要解决。例如,针对不同类型的肺部疾病如何选择供氢方式以及所需的有效 H₂ 浓度、峰值速度、持续时间、用量等。此外,目前对含氢溶液中 H₂ 浓度的定量研究较少,由于 H₂ 存在溶解度低、易挥发等问题,如何提高和保持含氢溶液的浓度成为一个主要问题。未来研究应着力于建立标准化的 H₂ 治疗方案,开发新型稳定的 H₂ 载体材料,并通过多中心临床试验验证其长期安全性和疗效。随着这些问题的逐步解决, H₂ 疗法有望成为氧化应激相关肺部疾病防治的重要策略,为临床治疗提供新的选择。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine[J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
- [2] 李雨欣, 易梦雅, 李警耀, 等. 氧化应激及相关疾病的研究进展[J]. *承德医学院学报*, 2025, 42(2): 139–145. DOI: 10.15921/j.cnki.cyxh.2025.02.012.
- [3] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals[J]. *Nat Med*, 2007, 13(6): 688–694. DOI: 10.1038/nm1577.
- [4] 杜俊凤. 炎症因子、Th1/Th2 与脓毒症相关急性肺损伤的关系及高浓度氢气对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
- [5] Zhang Y, Liu YM, Zhang J. Saturated hydrogen saline attenuates endotoxin-induced lung dysfunction[J]. *J Surg Res*, 2015, 198(1): 41–49. DOI: 10.1016/j.jss.2015.04.055.
- [6] Dole M, Wilson FR, Fife WP. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer[J]. *Science*, 1975, 190(4210): 152–154. DOI: 10.1126/science.1166304.
- [7] Cejka C, Kubinova S, Cejkova J. The preventive and therapeutic effects of molecular hydrogen in ocular diseases and injuries where oxidative stress is involved[J]. *Free Radic Res*, 2019, 53(3): 237–247. DOI: 10.1080/10715762.2019.1582770.
- [8] Tian Y, Zhang YF, Wang Y, et al. Hydrogen, a novel therapeutic molecule, regulates oxidative stress, inflammation, and apoptosis[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 789507. DOI: 10.3389/fphys.2021.789507.
- [9] Qiu P, Liu Y, Zhang J. Recent advances in studies of molecular hydrogen against sepsis[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(6): 1261–1275. DOI: 10.7150/ijbs.30741.
- [10] Cheng DY, Long JG, Zhao L, et al. Hydrogen: a rising star in gas medicine as a mitochondria-targeting nutrient via activating Keap1–Nrf2 antioxidant system[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(12): 2062. DOI: 10.3390/antiox12122062.
- [11] Ono H, Nishijima Y, Ohta S, et al. Hydrogen gas inhalation treatment in acute cerebral infarction: a randomized controlled clinical study on safety and neuroprotection[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(11): 2587–2594. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.012.
- [12] Martínez-Navarro FJ, Martínez-Morcillo FJ, de Oliveira S, et al. Hydrogen peroxide in neutrophil inflammation: lesson from the zebrafish[J]. *Dev Comp Immunol*, 2020, 105: 103583. DOI: 10.1016/j.dci.2019.103583.
- [13] Liu HY, Liang XJ, Wang DD, et al. Combination therapy with nitric oxide and molecular hydrogen in a murine model of acute lung injury[J]. *Shock*, 2015, 43(5): 504–511. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000316.
- [14] Gharib B, Hanna S, Abdallahi OM, et al. Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasite-induced liver inflammation[J]. *C R Acad Sci III*, 2001, 324(8): 719–724. DOI: 10.1016/s0764-4469(01)01350-6.
- [15] Chen X, Zhai X, Shi JZ, et al. Lactulose mediates suppression of dextran sodium sulfate-induced colon inflammation by increasing hydrogen production[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(6): 1560–1568. DOI: 10.1007/s10620-013-2563-7.
- [16] Kajiya M, Silva MJB, Sato K, et al. Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran sodium sulfate[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386(1): 11–15. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.05.117.
- [17] Huang CS, Kawamura T, Lee S, et al. Hydrogen inhalation ameliorates ventilator-induced lung injury[J]. *Crit Care*, 2010, 14(6): R234. DOI: 10.1186/cc9389.
- [18] Kawamura T, Huang CS, Peng XM, et al. The effect of donor treatment with hydrogen on lung allograft function in rats[J]. *Surgery*, 2011, 150(2): 240–249. DOI: 10.1016/j.surg.2011.05.019.
- [19] Hu HW, Chen ZG, Liu JG, et al. Role of hydrogen in traumatic brain injury: a narrative review[J]. *Med Gas Res*, 2021, 11(3): 114–120. DOI: 10.4103/2045-9912.314331.
- [20] Meng JH, Liu LY, Wang DC, et al. Hydrogen gas represses the progression of lung cancer via down-regulating CD47[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(4): BSR20192761. DOI: 10.1042/BSR20192761.
- [21] Shao AW, Wu HJ, Hong Y, et al. Hydrogen-rich saline attenuated subarachnoid hemorrhage-induced early brain injury in rats by suppressing inflammatory response: possible involvement of NF-κB pathway and NLRP3 inflammasome[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5): 3462–3476. DOI: 10.1007/s12035-015-9242-y.
- [22] Yao L, Chen HG, Wu QH, et al. Hydrogen-rich saline alleviates inflammation and apoptosis in myocardial I/R injury via PINK-mediated autophagy[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(3): 1048–1062. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4264.
- [23] Liu LY, Yan ZF, Wang YY, et al. Suppression of autophagy facilitates hydrogen gas-mediated lung cancer cell apoptosis[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(4): 112. DOI: 10.3892/ol.2020.11973.
- [24] Yuan T, Zhao JN, Bao NR. Hydrogen applications: advances in the field of medical therapy[J]. *Med Gas Res*, 2023, 13(3): 99–107. DOI: 10.4103/2045-9912.344978.
- [25] Itoh T, Fujita Y, Ito M, et al. Molecular hydrogen suppresses FcεpsilonR1-mediated signal transduction and prevents degranulation of mast cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 389(4): 651–656. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.09.047.
- [26] Niu YH, Nie QR, Dong LP, et al. Hydrogen attenuates allergic inflammation by reversing energy metabolic pathway switch[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1962. DOI: 10.1038/s41598-020-58999-0.
- [27] Artamonov MY, Martusevich AK, Pyatakovich FA, et al. Molecular hydrogen: from molecular effects to stem cells management and tissue regeneration[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(3): 636. DOI: 10.3390/antiox12030636.
- [28] He S, Gao X, Yang L, et al. MiR-144/451 attenuates lipopolysaccharide-induced lung inflammation by downregulating Rac1 and STAT-3 in macrophages[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(11): e70006. DOI: 10.1002/jbt.70006.
- [29] Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress[J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 715–748. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
- [30] Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification[J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 224: 164–175. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.10.016.
- [31] Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(1): 245–313. DOI: 10.1152/physrev.00044.2005.
- [32] Forman HJ, Maorino M, Ursini F. Signaling functions of reactive oxygen species[J]. *Biochemistry*, 2010, 49(5): 835–842. DOI: 10.1021/bi9020378.
- [33] Nájera-Martínez M, Lara-Vega I, Avilez-Alvarado J, et al. The generation of ROS by exposure to trihalomethanes promotes the IκBα/NF-κB/p65 complex dissociation in human lung fibroblast[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(10): 2399. DOI: 10.3390/biomedicines12102399.
- [34] Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional regulation by Nrf2[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(17): 1727–1745. DOI: 10.1089/ars.2017.7342.
- [35] Holmström KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(6): 411–421. DOI: 10.1038/nrm3801.
- [36] Hajam YA, Rani R, Ganje SY, et al. Oxidative stress in human pathology and aging: molecular mechanisms and perspectives[J]. *Cells*, 2022, 11(3): 552. DOI: 10.3390/cells11030552.

- [37] 王新雨, 徐俊鹏, 王肖婷, 等. 缺血后处理通过 ROS-TXNIP-NLRP3-GSDMD 途径抑制大鼠肺缺血/再灌注诱导的细胞焦亡[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(6): 1005-1013. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2023.06.006.
- [38] Kawamura T, Huang CS, Tochigi N, et al. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of lung transplant-induced ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Transplantation*, 2010, 90(12): 1344-1351. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181fe1357.
- [39] Li H, Zhou RH, Liu J, et al. Hydrogen-rich saline attenuates lung ischemia-reperfusion injury in rabbits[J]. *J Surg Res*, 2012, 174(1): e11-e16. DOI: 10.1016/j.jss.2011.10.001.
- [40] Ning YY, Shang Y, Huang HD, et al. Attenuation of cigarette smoke-induced airway mucus production by hydrogen-rich saline in rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83429. DOI: 10.1371/journal.pone.0083429.
- [41] Kume H, Yamada R, Sato Y, et al. Airway smooth muscle regulated by oxidative stress in COPD[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(1): 142. DOI: 10.3390/antiox12010142.
- [42] Gao Z, Liu YY, Dong JC. Traditional Chinese medicine tonifying kidney therapy (Bu Shen) for stable chronic obstructive pulmonary disease: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(52): e13701. DOI: 10.1097/MD.00000000000013701.
- [43] APPLE COPD-ICON2 Trial Investigators. Antiplatelet therapy in the primary prevention of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of a randomised controlled proof-of-concept trial (APPLE COPD-ICON 2)[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(5): e020713. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020713.
- [44] Ma ZH, Jiang HQ, Wang JW. Clinical analysis of severe visual loss caused by inhalational methanol poisoning in a chronic process with acute onset: a retrospective clinical analysis[J]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1): 124. DOI: 10.1186/s12886-019-1127-9.
- [45] 刘志龙, 王肇士, 马亚兵, 等. 氢盐水对大鼠机械通气相关性肺损伤的影响[J]. 中国急救医学, 2016, 36(12): 1121-1124. 后插 2. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.12.015.
- [46] Cardinal JS, Zhan JH, Wang YN, et al. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(2): 101-109. DOI: 10.1038/ki.2009.421.
- [47] Ishola AA, Joshi T, Abdulai SI, et al. Molecular basis for the repurposing of histamine H2-receptor antagonist to treat COVID-19[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2022, 40(13): 5785-5802. DOI: 10.1080/07391102.2021.1873191.
- [48] Guan WJ, Wei CH, Chen AL, et al. Hydrogen/oxygen mixed gas inhalation improves disease severity and dyspnea in patients with Coronavirus disease 2019 in a recent multicenter, open-label clinical trial[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(6): 3448-3452. DOI: 10.21037/jtd-2020-057. Erratum in: *J Thorac Dis*, 2020, 12(8): 4591-4592. DOI: 10.21037/jtd-2020-062.
- [49] Wang Y, Jing L, Zhao XM, et al. Protective effects of hydrogen-rich saline on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in a rat model[J]. *Respir Res*, 2011, 12(1): 26. DOI: 10.1186/1465-9921-12-26.
- [50] Chen YL, Jiang JY, Miao HB, et al. 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[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(3): 597-606. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1256.
- [51] Sun Y, Tang CS, Jin HF, et al. Implications of hydrogen sulfide in development of pulmonary hypertension[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6): 772. DOI: 10.3390/biom12060772.
- [52] Alwazeer D, Liu FF, Wu XY, et al. Combating oxidative stress and inflammation in COVID-19 by molecular hydrogen therapy: mechanisms and perspectives[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5513868. DOI: 10.1155/2021/5513868.
- [53] Zolotareno AD, Zolotareno AD, Veziroglu A, et al. The use of ultrapure molecular hydrogen enriched with atomic hydrogen in apparatuses of artificial lung ventilation in the fight against virus COVID-19[J]. *Int J Hydrogen Energy*, 2022, 47(11): 7281-7288. DOI: 10.1016/j.ijhydene.2021.03.025.
- [54] Malek Rivani NF, Yahya HM, Shahar S, et al. The impact of poor nutrient intakes and food insecurity on the psychological distress among community-dwelling middle-aged and older adults during the COVID-19 pandemic[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 353. DOI: 10.3390/nu13020353.
- [55] Wang ST, Bao C, He Y, et al. Hydrogen gas (XEN) inhalation ameliorates airway inflammation in asthma and COPD patients[J]. *QJM*, 2020, 113(12): 870-875. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa164.
- [56] Dhillon G, Buddhavarapu V, Grewal H, et al. Hydrogen water: extra healthy or a hoax? A systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 973. DOI: 10.3390/ijms25020973.
- [57] Ben Anes A, Ben Nasr H, Fetoui H, et al. Alteration in systemic markers of oxidative and antioxidative status in Tunisian patients with asthma: relationships with clinical severity and airflow limitation[J]. *J Asthma*, 2016, 53(3): 227-237. DOI: 10.3109/02770903.2015.1087559.
- [58] Zhang N, Deng CW, Zhang XX, et al. Inhalation of hydrogen gas attenuates airway inflammation and oxidative stress in allergic asthmatic mice[J]. *Asthma Res Pract*, 2018, 4: 3. DOI: 10.1186/s40733-018-0040-y.
- [59] Yan WM, Chen T, Long P, et al. Effects of post-treatment hydrogen gas inhalation on uveitis induced by endotoxin in rats[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 3840-3847. DOI: 10.12659/MSM.907269.
- [60] Yan WM, Chen T, Wang XC, et al. The reason for the amelioration of N-methyl-N-nitrosourea-induced retinitis pigmentosa in rats by hydrogen-rich saline[J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(10): 1495-1503. DOI: 10.18240/ijo.2017.10.03.
- [61] Tang C, Wang LT, Chen ZH, et al. Molecular hydrogen ameliorates anti-desmoglein 1 antibody-induced pemphigus-associated interstitial lung disease by inhibiting oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(9): 4203. DOI: 10.3390/ijms26094203.
- [62] Tu TH, Lu JW, Wu CH, et al. Molecular hydrogen therapy for SLE-PAH: case report on immune marker modulation[J]. *In Vivo*, 2025, 39(2): 1211-1219. DOI: 10.21873/in vivo.13926.
- [63] Lui SW, Lu JW, Ho YJ, et al. Molecular hydrogen as a promising therapy could be linked with increased resting Treg cells or decreased Fas⁺ T cell subsets in a IgG4-PF-ILD patient: a case report[J]. *In Vivo*, 2024, 38(3): 1512-1518. DOI: 10.21873/in vivo.13600.
- [64] Lin YT, Lu JW, Wu CH, et al. Molecular hydrogen therapy in Sjögren's syndrome with pulmonary arterial hypertension and right-sided heart failure: a case report of improved immune markers including treg, B cells and plasma cell[J]. *In Vivo*, 2024, 38(6): 3117-3124. DOI: 10.21873/in vivo.13797.
- [65] Li Q, Ang Y, Zhou QQ, et al. Coral calcium hydride promotes peripheral mitochondrial division and reduces AT-II cells damage in ARDS via activation of the Trx2/Myo19/Drp1 pathway[J]. *J Pharm Anal*, 2025, 15(3): 101039. DOI: 10.1016/j.jpaha.2024.101039.
- [66] Hirayama M, Nakamura T, Watanabe H, et al. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine correlate with hallucinations rather than motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17(1): 46-49. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2010.11.004.

(收稿日期: 2025-06-11)

(本文编辑: 保健媛 张耘菲)

关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和 Email 地址注册账号, 这些账号的投稿 IP 地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离, 涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端, 我们将排查到的稿件信息通报各编辑部, 杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理, 相关稿件一律做退稿处理。

为弘扬科学精神, 加强科学道德和学风建设, 抵制学术不端行为, 端正学风, 维护风清气正的良好学术生态环境, 请广大读者和作者务必提高认识, 规范行为, 以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

(中华医学会杂志社)