

甲烷的抗炎作用及其机制研究进展

骆德强 陈自力

330002 江西南昌, 南昌大学附属长城医院 ICU (骆德强); 330006 江西南昌, 南昌大学医学院研究生院 (骆德强); 330002 江西南昌, 解放军第九四医院 ICU (陈自力)

通讯作者: 陈自力, Email: chenzili710@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.034

【摘要】 以往人们认为甲烷是一种生理惰性气体, 不参与机体的代谢过程。近年来, 人们对甲烷在动物肠道、心肌、肝脏、代谢及血管等疾病中的产生途径及生物学作用机制进行了深入研究。动物实验结果显示, 甲烷作为一种气体递质在多种疾病中发挥了抗氧化和抗凋亡作用, 甲烷可以减轻动物肠道缺血/再灌注(I/R)引起的损伤, 降低肝脏氧化应激引起的炎症反应, 抑制心肌梗死引起的炎症和氧化应激, 降低糖尿病视网膜病变中炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 及循环系统中的炎症反应等, 提示甲烷可能对人体疾病的诊断和治疗具有潜在的临床应用价值。然而甲烷对人类疾病作用方式及机制需要开展临床研究以进一步证实。

【关键词】 甲烷; 生理代谢; 抗氧化; 抗炎; 抗凋亡

基金项目: 南昌大学创新基金项目 (CX2016384)

Progress in the anti-inflammatory effects of methane and its mechanism Luo Deqiang, Chen Zili

Department of Intensive Care Unit, the Great Wall Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330002, Jiangxi, China (Luo DQ); Graduate School of Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China (Luo DQ); Department of Intensive Care Unit, Chinese People's Liberation Army No.94 Hospital, Nanchang 330002, Jiangxi, China (Chen ZL)

Corresponding author: Chen Zili, Email: chenzili710@163.com

2006 年, Pimentel 等^[1]发现肠道细菌产生的甲烷(CH₄)气体能够减缓肠道转运和增强小肠收缩活动, 引起人们对甲烷在疾病治疗中作用的关注。近年研究发现, 甲烷气体不仅与肠道功能稳定、肠道疾病和肥胖症关系密切^[2-3], 而且在低氧条件下, 对机体多器官具有抗氧化和抗凋亡的作用^[4]。说明甲烷在疾病治疗中具有潜在价值。现就目前有关甲烷气体的抗炎作用及其机制进行综述。

1 体内甲烷的产生和分布

自然环境中, 甲烷是有机体在缺氧环境中降解产生并散布到空气中的一种有害温室气体^[5]; 而生物甲烷主要是二氧化碳(CO₂)和氢气(H₂)反应产生的副产品^[6]。有研究显示, 在动物小肠运动中可产生甲烷, 在无氧条件下真菌从甲硫氨酸中也可释放出甲烷^[7]; 在低氧条件下, 大鼠的线粒体亚结构和内皮细胞的培养基也会产生甲烷^[8]。

人体内甲烷分布与其他哺乳动物有所不同, 30%~62%的人类肠道内能产生甲烷, 并且近 1/3 的人类呼出气体中能检测到甲烷^[1], 但在一些自愿吸入甲烷的健康者体内却并未检测到^[9]。动物体内实验显示, 在山羊动脉内注入 0.33% 含 14C 的甲烷则被转化为 CO₂ 排出^[10]; 在大鼠的许多器官尤其是肝脏, 发生高氧化水平后可出现标记甲烷中的 14C^[9]。这些研究表明, 在脂质环境中(如线粒体膜)发生氧化后有更高水平的甲烷出现可能是自由基反应所导致^[11]。因此, 了解甲烷在体内的分布有助于我们对其生物学特性进行研究, 从而阐明其作用机制, 为进一步研究甲烷在人体内和疾病治疗中的作用提供依据。

2 甲烷的生物学作用

甲烷是一种无色无味无毒的惰性生物气体, 可以作为治疗性气体。有研究表明, 甲烷不仅在肠道中具有微生态保护作用, 而且在动物氧化应激、肝缺血/再灌注(I/R)损伤、心肌梗死、糖尿病视网膜病变、炎症、氧化应激、微循环炎症反应中发挥着抗氧化^[12-15]、抗凋亡^[16]和抗炎作用^[15]。

2.1 甲烷在肠道氧化应激中的保护作用: 甲烷气体在 I/R 损伤中的抗氧化和抗凋亡作用已经得到验证。Boros 等^[4]研究显示, 在肠道缺血后期, 给大鼠吸入含甲烷的混合气体后, 小肠组织髓过氧化物酶(MPO)较对照组明显减少。MPO 是活性氧(ROS)引起血浆和组织中产生多形核白细胞(PMN)的定量生物学标志物^[17-18], 说明吸入甲烷气体能减轻小肠黏膜组织损伤, 对肠道 I/R 起到保护作用。吸入含 2.5% 甲烷混合气体的犬组织中 ROS 和硝基酪氨酸明显减少, 肠系膜血管阻力中等程度改变, 再灌注后期动脉-组织二氧化碳分压差(Pa-tCO₂)接近正常, 且 MPO、超氧化物(SOX)、氮氧化物(NOX)及小肠组织损伤的半定量标志物较对照组明显减少, 表明吸入甲烷混合气体可减少肠道组织再灌注损伤^[4]。

2.2 甲烷在肝脏 I/R 中的作用: 氧化应激在肝脏 I/R 早期和晚期都发挥了重要的病理生理作用^[19], 纠正炎症能改善器官 I/R 损伤^[20]。He 等^[12]给肝脏缺血大鼠模型腹腔注射含甲烷的生理盐水后发现, 实验组肝组织细胞凋亡数较对照组明显减少, 证实含有甲烷的生理盐水具有抗凋亡作用。另外, 甲烷能显著降低肝脏组织丙二醛(MDA)和 8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-OHG)水平, 而 ROS 引起过氧化终点标志物

MDA 和自由基诱导氧化损伤的生物标志物 8-OHG 都可反映体内氧化应激状态^[21-22]; 甲烷还能抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 表达, 降低炎症指标肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL-6、IL-1 β) 水平具有明显的抗炎作用^[21]。

2.3 甲烷在心肌梗死(心梗)中的保护作用:炎症和氧化应激是引起心梗的主要过程^[23-24]。Chen 等^[13]研究发现, 不同浓度的甲烷生理盐水(NS)能够减轻心梗大鼠引起的炎症和氧化应激损伤, 减少炎症因子和 ROS 的产生, 并且这些保护作用与甲烷的浓度具有相关性; 同时还发现, 腹腔注射甲烷 NS 能够显著减少心梗大鼠心肌细胞凋亡数, 提高 4 周存活率, 改善左室功能和血流动力学, 表明甲烷可能是心梗的一种潜在保护剂。

2.4 甲烷在糖尿病视网膜病变中的抗炎作用:炎症、凋亡和氧化应激是糖尿病视网膜病变的主要影响因素^[14-16]。Wu 等^[25]用甲烷 NS 治疗糖尿病模型大鼠发现, 甲烷能改善病变视网膜的内核层和内丛状层厚度, 提高血-视网膜屏障渗透性, 表明甲烷能够改善糖尿病引起的视网膜病变和神经突的丧失, 抑制视网膜屏障的破坏; 而且, 甲烷治疗组 TNF- α 和 IL-1 β 明显降低, 表明甲烷能够有效抑制糖尿病大鼠炎症反应, 并且能阻止视网膜血管和神经胶质物的发生。

2.5 甲烷在循环系统炎症反应中的作用:特定浓度的甲烷对机体血流动力学无影响, 但可显著降低循环系统出现的炎症反应。Boros 等^[4]研究显示, 正常动物吸入含 2.5% 甲烷的空气, 血气分析指标未出现异常, 其血流动力学也未发生改变, 然而同样吸入含 2.5% 甲烷的空气, 可显著减轻缺氧/复氧对机体造成的损伤。进一步使用分离犬 PMN 研究甲烷对粒细胞功能的影响发现, 血浆和组织中 MPO 活性是下降的^[4]。体外结果证实了在体内的结论, 即暴露在甲烷下的循环系统可显著减少 ROS 的产生及 PMN 的激活, 该抗炎反应途径迄今仍未被识别^[4]。

目前, 对甲烷作用的认识仅在动物实验中开展, 并未应用于临床疾病的治疗中。通过这些研究, 我们期待甲烷能像氢气那样在人类疾病治疗和保健中发挥作用^[26-27]。

3 甲烷抗炎的生物学作用机制

3.1 小分子气体递质在生物环境中自由分散机制:由于大部分甲烷最终与羟自由基反应形成 CO₂^[28-29], 因此甲烷的生物学活性和毒性很可能与一氧化氮(NO)、一氧化碳(CO)和硫化氢(H₂S)相似, 通常与重要的生物分子反应发挥作用。想要利用甲烷的治疗作用, 首先必须具备其对人体内无毒副作用。研究显示, 哺乳动物吸入含 2.5% 甲烷且含氧量正常的空气 3 h 对血液无副作用, 气体化学性质不影响其血流动力学^[4]。动物吸入甲烷后, 许多器官尤其是肝脏可以检测到甲烷。因此, 有人提出甲烷在哺乳动物体内固定在一个高水平可能是与自由基相互作用所致, 也可能是甲烷在诸如线粒体膜这种脂质环境中发生了氧化^[11]。这些研究表明, 甲烷作为一种无毒小分子气体递质能够穿透组织细胞膜分布在体内各器官中。

3.2 气体递质自由渗透细胞膜的机制:甲烷被吸入哺乳动物体内后, 能快速平衡地弥散到血浆中^[30], 然而溶解在

血中的甲烷浓度却低于细胞膜脂质双分子层(分配系数为 0.066:0.20)^[31-32]。如果没有物理屏障阻止甲烷的进入, 甲烷在体内所有区域的分布应该与大气的浓度大致相等。由于细胞质中有许多亲水性和疏水性接口, 由此认为甲烷进入细胞后会在生物磷脂膜的非极性疏水尾端聚集^[33]。这种效果在高浓度的盐水中效果更明显, 因为盐析作用能够增强疏水作用^[34-35]。由此可见, 甲烷在进入细胞后能够自由向细胞质和细胞器靶向聚集, 在细胞膜的接口处瞬时改变原位嵌入离子通道和受体蛋白^[34-37], 从而改变细胞膜的功能。

3.3 体内甲烷的产生及改变信号肽传递信息途径的机制:甲烷的存在被认为是哺乳动物体内微生物活动的唯一信号。2003 年, Ghyczy 等^[8]研究显示, 在低氧环境下孤立线粒体中可产生无菌性甲烷。过氧化氢酶能分解过氧化氢(H₂O₂), 也能消除甲烷产生的产物, 表示线粒体是低氧条件下甲烷反应产生的激活剂。随后研究证实, 在不同应激条件下细胞培养都能产生无菌性甲烷^[38-40], 同时, 氧化应激也能引起甲烷的释放^[41]。且在无应激条件下, 细胞只能产生少量甲烷, 但是在培养基中加入叠氮化钠可使甲烷增加 10~100 倍^[42]。2008 年的一项研究发现, 内皮细胞培养基暴露于低氧环境中发生代谢紊乱能够释放出无菌性甲烷, 这些证据都支持应激条件下真核细胞能够产生甲烷, 同时也表明正常线粒体功能紊乱可以导致内皮细胞中产生大量的甲烷^[43]。以上研究均表明, 甲烷不仅能经动物肠道细菌发酵产生, 而且在细胞也会产生无菌性甲烷。由此我们猜测, 在线粒体中不断产生的 ROS 可能导致机体甲烷产生, 甲烷的产生也可能是真核生物细胞应对氧化应激的一种整体反应。

3.4 生理浓度的甲烷气体具有确定的生物学作用:有证据表明, 小肠转运时间延长与甲烷产生的量密切相关^[44]; 且甲烷的含量与肠道运动延迟和便秘有关^[45-46]。尽管许多研究结果并不一致, 但大多数研究者认为, 甲烷致肠道能动性改变的主要因素是细菌性甲烷的产生^[44]。给犬肠道内灌入甲烷气体, 有 59% 的犬肠道转运时间缩短, 由此推测, 甲烷在减慢肠道蠕动中的作用可能是作为一个神经肌肉的传递器^[31]。另一项研究表明, 甲烷可以减慢几内亚猪的回肠蠕动速度, 增加回肠收缩的幅度^[47]。有研究表明, 甲烷能激活体内结肠平滑肌电压依赖钾通道, 并通过增加钾通道电压从而阻止结肠纵向肌肉活动^[45]。这些数据均表明, 在健康和病理状态下甲烷可能调节肠内神经系统的信号转导活性。

3.5 气体在生物体内的功能可被体外所模拟:有研究显示, 利用甲烷和空气混合气体治疗出血大鼠可以延长其存活时间^[48]。研究显示, 再灌注后组织中 ROS 减少, 肠系膜血管阻力中等改变, 二氧化碳分压(PCO₂)改变趋向于正常, 同时组织和血浆中的粒细胞减少; 进一步用离体细胞研究甲烷对 PMN 功能的影响, 结果证实甲烷释放能减少有活性的 PMN 产生 ROS^[4]。

3.6 气体参与信号转导有明确的分子和细胞靶标:甲烷的产生不同于 H₂S、NO 和 CO, 更多是由生物学的小分子和微环境诱导或者参与整个化学过程, 导致电感应或者不适应选择从而产生的。缺氧可导致 0~4% 的电子通过线粒体电

子转移链(ETC)产生超氧化物阴离子,包括 ROS 的前体如 H_2O_2 、 OH^- 等^[49]。Strifler 等^[50]通过研究肝脏 I/R 损伤模型发现,吸入甲烷气体能够改善 ETC 紊乱,并减轻 I/R 引起的组织损伤,推测甲烷的潜在保护角色可能与细胞色素 C 活性减弱导致肝细胞凋亡减少有关。这项研究确定了体内甲烷在组织中抗炎效应的靶向位置。然而甲烷影响线粒体的确切通路仍然是未知的,根据以上研究结论推测甲烷发挥作用的机制为:① 甲烷在细胞膜上防御 ROS 引起的损伤。脂质过氧化会引起膜的固化,脂质氧化水平增加降低了膜的流动性,从而引起膜功能紊乱,因此影响了膜的可近性和多态性膜蛋白的立体结构^[51],相当于 ETC 的物理损伤。吸入甲烷后,通过测定脂质氧化终点生物标志物 MDA 发现,ROS 产物和 MDA 均明显降低。② 甲烷可能短暂聚集在细胞膜和细胞质的分界面,瞬时改变环境中物理化学的进程或蛋白、离子通道和受体的功能。实验发现在离体孵育的线粒体中给予甲烷并不影响线粒体的 ETC 功能,且给予前后假手术组 ROS 无明显变化;然而体内的线粒体在给予甲烷后 ETC 功能大大提高,这些不同反应解释体液能够干扰线粒体膜的功能^[52]。相反,有活性的离体线粒体发生线粒体膜的重排后,给予甲烷气体不能改善其功能^[53]。

4 小 结

甲烷贮备丰富且容易获得,通过研究低氧环境下产生的甲烷对组织的抗炎作用,为人们了解甲烷打开了一扇窗。今后需要进一步深入的是,如果甲烷是一种具有生物学活性的气体,在体内无菌性甲烷是如何产生的? 甲烷生物学活性如果被确认,其具有抗炎效应的浓度是多少? 如果甲烷是通过影响 ETC 发挥作用,那么具体的靶点和分子机制又是什么? 低氧环境下有没有其他影响因素增强炎症反应导致甲烷的产生? 甲烷在其他感染性疾病如脓毒症中是否发挥了保护性作用? 这些问题的解决有助于全面阐述甲烷在机体炎症中的保护作用,而且为探索防治感染性疾病尤其是脓毒症等提供新的方法和途径。

参考文献

- [1] Pimentel M, Lin HC, Enayati P, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(6): G1089-1095.
- [2] 时佳子,翟骁,陈晓,等. 甲烷在肠道疾病中的作用[J]. *肠外与肠内营养*, 2015, 22(2): 119-122.
- [3] 葛婷,慕春龙,朱伟云. 人肠道产甲烷菌与肠道健康[J]. *微生物学报*, 2015, 55(6): 661-666.
- [4] Boros M, Ghyczy M, Ércs D, et al. The anti-inflammatory effects of methane [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(4): 1269-1278.
- [5] 王琛瑞,黄国宏,梁战备,等. 大气甲烷的源和汇与土壤氧化(吸收)甲烷研究进展[J]. *应用生态学报*, 2002, 13(12): 1707-1712.
- [6] Roccarina D, Lauritano EC, Gabrielli M, et al. The role of methane in intestinal diseases [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(6): 1250-1256.
- [7] Ghyczy M, Torday C, Kaszaki J, et al. Hypoxia-induced generation of methane in mitochondria and eukaryotic cells: an alternative approach to methanogenesis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2008, 21(1-3): 251-258.
- [8] Ghyczy M, Torday C, Boros M. Simultaneous generation of methane, carbon dioxide, and carbon monoxide from choline and ascorbic acid: a defensive mechanism against reductive stress? [J]. *FASEB J*, 2003, 17(9): 1124-1126.
- [9] Bond JH Jr, Engel RR, Levitt MD. Factors influencing pulmonary methane excretion in man. An indirect method of studying the in situ metabolism of the methane-producing colonic bacteria [J]. *J Exp Med*, 1971, 133(3): 572-588.
- [10] Dougherty RW, O'Toole JJ, Allison MJ. Oxidation of intra-arterially administered carbon 14-labelled methane in sheep [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1967, 124(4): 1155-1157.
- [11] Carlisle SM, Burchart PA, McCauley C, et al. Biokinetics of inhaled radioactive methane in rats: a pilot study [J]. *Appl Radiat Isot*, 2005, 62(6): 847-860.
- [12] He R, Wang L, Zhu J, et al. Methane-rich saline protects against concanavalin A-induced autoimmune hepatitis in mice through anti-inflammatory and anti-oxidative pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(1): 22-28.
- [13] Chen O, Ye Z, Cao Z, et al. Methane attenuates myocardial ischemia injury in rats through anti-oxidative, anti-apoptotic and anti-inflammatory actions [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 56(90): 1-11.
- [14] Cheung CM, Vania M, Ang M, et al. Comparison of aqueous humor cytokine and chemokine levels in diabetic patients with and without retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 830-837.
- [15] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications [J]. *Circ Res*, 2010, 107(9): 1058-1070.
- [16] Martin PM, Roon P, Van Ells TK, et al. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(9): 3330-3336.
- [17] Vollmar B, Menger MD. Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2011, 396(1): 13-29.
- [18] Malle E, Furtmüller PG, Sattler W, et al. Myeloperoxidase: a target for new drug development? [J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 152(6): 838-854.
- [19] Hori T, Uemoto S, Chen F, et al. Oxidative stress and extracellular matrices after hepatectomy and liver transplantation in rats [J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(2): 72-84.
- [20] Jiang F, Zhang Y, Dusting GJ. NADPH oxidase-mediated redox signaling: roles in cellular stress response, stress tolerance, and tissue repair [J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1): 218-242.
- [21] Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis [J]. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2009, 27(2): 120-139.
- [22] Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Inguenau C, et al. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(1): 6-20.
- [23] Venardos KM, Perkins A, Headrick J, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury, antioxidant enzyme systems, and selenium: a review [J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(14): 1539-1549.
- [24] Ren G, Dewald O, Frangogiannis NG. Inflammatory mechanisms in myocardial infarction [J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2003, 2(3): 242-256.
- [25] Wu J, Wang R, Ye Z, et al. Protective effects of methane-rich saline on diabetic retinopathy via anti-inflammation in a streptozotocin-induced diabetic rat model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(2): 155-161.
- [26] 杨涛,谢克亮,陈红光,等. 富氢液对脂多糖刺激离体肠上皮屏障功能障碍的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(3): 230-234.
- [27] 李媛,谢克亮,陈红光,等. Nrf2 在氢气治疗严重脓毒症肠损伤中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(6): 415-419.
- [28] Hurkuck M, Althoff F, Jungkunst HF, et al. Release of methane from aerobic soil: an indication of a novel chemical natural process? [J]. *Chemosphere*, 2012, 86(6): 684-689.
- [29] Cantrell CA, Shetter RE, McDaniel AH, et al. Carbon kinetic isotope effect in the oxidation of methane by the hydroxyl radical [J].

J Geophys Res Atmos, 1990, 95 (D13): 22455-22462.

[30] Meyer M, Tebbe U, Piiper J. Solubility of inert gases in dog blood and skeletal muscle [J]. Pflugers Arch, 1980, 384 (2): 131-134.

[31] Miller KW, Hammond L, Porter EG. The solubility of hydrocarbon gases in lipid bilayers [J]. Chem Phys Lipids, 1977, 20 (3): 229-241.

[32] Poyart C, Bursaux E, Freminet A, et al. Interactions of short chain aliphatic hydrocarbons with human blood and haemoglobin A solutions [J]. Biomedicine, 1976, 25 (6): 224-227.

[33] Serra MCC, Pessoa FLP, Palavra AMF. Solubility of methane in water and in a medium for the cultivation of methanotrophs bacteria [J]. J Chem Thermodyn, 2006, 38 (12): 1629-1633.

[34] Docherty H, Galindo A, Sanz E, et al. Investigation of the salting out of methane from aqueous electrolyte solutions using computer simulations [J]. J Phys Chem B, 2007, 111 (30): 8993-9000.

[35] Hemmingsen BB, Steinberg NA, Hemmingsen EA. Intracellular gas supersaturation tolerances of erythrocytes and resealed ghosts [J]. Biophys J, 1985, 47 (4): 491-496.

[36] Batliwala H, Somasundaram T, Uzgiris EE, et al. Methane-induced haemolysis of human erythrocytes [J]. Biochem J, 1995, 307 (Pt 2): 433-438.

[37] Phelan AM, Lange DG. Ischemia/reperfusion-induced changes in membrane fluidity characteristics of brain capillary endothelial cells and its prevention by liposomal-incorporated superoxide dismutase [J]. Biochim Biophys Acta, 1991, 1067 (1): 97-102.

[38] Messenger DJ, McLeod AR, Fry SC. The role of ultraviolet radiation, photosensitizers, reactive oxygen species and ester groups in mechanisms of methane formation from pectin [J]. Plant Cell Environ, 2009, 32 (1): 1-9.

[39] Brüggemann N, Meier R, Steigner D, et al. Nonmicrobial aerobic methane emission from poplar shoot cultures under low-light conditions [J]. New Phytol, 2009, 182 (4): 912-918.

[40] Vigano I, Van Weelden H, Holzinger R, et al. Effect of UV radiation and temperature on the emission of methane from plant biomass and structural components [J]. Biogeosci Discuss, 2008, 5 (1): 243-270.

[41] Wang B, Hou LY, Liu W, et al. Non-microbial methane emissions from soils [J]. Atmospheric Environment, 2013, 80 (6): 290-298.

[42] Wishkerman A, Greiner S, Ghyczy M, et al. Enhanced formation of methane in plant cell cultures by inhibition of cytochrome oxidase [J]. Plant Cell Environ, 2011, 34 (3): 457-464.

[43] Ghyczy M, Torday C, Kaszaki J, et al. Oral phosphatidylcholine pretreatment decreases ischemia-reperfusion-induced methane generation and the inflammatory response in the small intestine [J]. Shock, 2008, 30 (5): 596-602.

[44] Triantafyllou K, Chang C, Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2014, 20 (1): 31-40.

[45] 刘颖, 罗和生, 梁成柏, 等. 甲烷对大鼠近端结肠动力的影响及离子通道机制 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93 (6): 459-463.

[46] Nose K, Nunome Y, Kondo T, et al. Identification of gas emanated from human skin: methane, ethylene, and ethane [J]. Anal Sci, 2005, 21 (6): 625-628.

[47] Jahng J, Jung IS, Choi EJ, et al. The effects of methane and hydrogen gases produced by enteric bacteria on ileal motility and colonic transit time [J]. Neurogastroenterol Motil, 2012, 24 (2): 185-190, e92.

[48] Deïnega VG. On some peculiarities of reation of the body of albino rats to hypoxia during inhalation of methane-oxygen mixtures [J]. Farmakol Toksikol, 1968, 31 (4): 494-497.

[49] Li Z, Graham BH. Measurement of mitochondrial oxygen consumption using a Clark electrode [J]. Methods Mol Biol, 2012, 837: 63-72.

[50] Strifler G, Tuboly E, Szél E, et al. Inhaled methane limits the mitochondrial electron transport chain dysfunction during experimental liver ischemia-reperfusion injury [J]. PLoS One, 2016, 11 (1): e0146363.

[51] Levine RL, Mosoni L, Berlett BS, et al. Methionine residues as endogenous antioxidants in proteins [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93 (26): 15036-15040.

[52] Picard M, Taivassalo T, Ritchie D, et al. Mitochondrial structure and function are disrupted by standard isolation methods [J]. PLoS One, 2011, 6 (3): e18317.

[53] Gnaiger E, Kuznetsov AV, Schneeberger S, et al. Mitochondria in the cold [M]//Gerhard H, Martin K. Life in the Cold. Germany: Springer, 2000: 431-442.

(收稿日期: 2016-04-18)

• 消息 •

中国科技信息研究所 2016 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)
——临床医学综合类期刊影响因子和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中华危重病急救医学	2.919	1	中华危重病急救医学	67.92	1
中国中西医结合急救杂志	1.986	2	中国全科医学	64.27	2
中国临床医生杂志	1.449	3	实用医学杂志	62.37	3
中华全科医学	1.046	4	中国中西医结合急救杂志	45.91	4
中华急诊医学杂志	1.042	5	中华全科医学	45.60	5
中国疼痛医学杂志	0.980	6	中国急救医学	40.73	6
中国全科医学	0.953	7	中国临床医学	39.96	7
中国输血杂志	0.927	8	临床和实验医学杂志	38.66	8
中国急救医学	0.918	9	中华急诊医学杂志	38.62	9
实用医学杂志	0.906	10	临床与病理杂志	37.25	10