

富氢水和富氢生理盐水生物医学研究进展——临床试验

仪杨, 赵鹏翔, 刘梦昱, YAO Mawulikplimi Adzavon, 谢飞*, 马雪梅

北京工业大学环境与生命学部, 北京 100124

摘要: 氢分子已被证实具有广泛的生物学效应, 研究表明, 氢气对多种疾病具有显著的治疗作用。近年来, 国内外关于氢分子临床应用的报道较多, 为疾病治疗提供了新的途径。饮用富氢水或注射富氢生理盐水是常用的氢气摄入方式, 因其摄入简单、安全性高得到了临床广泛地关注。主要综述了富氢水在代谢性疾病、神经系统疾病、炎症性疾病、肿瘤、皮肤病及运动疲劳等的临床研究进展, 旨在为富氢水和富氢生理盐水的临床应用及作用机制研究提供理论参考。

关键词: 富氢水; 富氢生理盐水; 临床试验

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2021.0180

中图分类号: R313 文献标志码: A

Biomedical Research Progress of Hydrogen-rich Water and Hydrogen-rich Saline: Clinical Trial

YI Yang, ZHAO Pengxiang, LIU Mengyu, YAO Mawulikplimi Adzavon, XIE Fei*, MA Xuemei

Faculty of Environment and Life, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China

Abstract: Hydrogen molecular has been verified to have a wide range of biological effects, and previous studies showed that hydrogen has a significant therapeutic effect on many diseases. In recent years, there are many reports about the clinical application of hydrogen molecules at home and abroad, which provided a new way to treat diseases. Drinking hydrogen-rich water or injecting hydrogen-rich saline are the commonly used methods for hydrogen intake. It has attracted extensive attention because of its simple operation and high safety. In this paper, the clinical research progress of hydrogen-rich water and hydrogen-rich saline in metabolic diseases, nervous system diseases, inflammatory diseases, tumors, skin diseases, and exercise fatigue were summarized, aiming to provide references for clinical application and mechanism research of hydrogen-rich water and hydrogen-rich saline.

Key words: hydrogen-rich water; hydrogen-rich saline; clinical trial

氢气是一种无色无味的气体, 长期以来氢气在生物医学领域中被认为是生理学上的惰性气体, 不会对人体功能产生任何影响。2007 年, 日本研究者 Ohsawa 等^[1]证明, 在常压下吸入少量氢气(2%)即可有效治疗大鼠缺血性脑卒中, 该研究引起了国内外生物医学领域的广泛关注。大量动物实验及临床试验均证明, 氢气对多种疾病具有潜在治疗作用^[2-5], 目前已公开报道的氢气临床试

验有 60 多项, 这些研究不仅确认了氢气对人体的安全性, 同时还表明氢气对心脑血管疾病、代谢性疾病、炎症性疾病、电离辐射损伤、神经退行性疾病、肿瘤辅助治疗等均有一定的作用^[6]。本文主要综述了富氢水和富氢生理盐水的临床研究进展, 重点关注临床研究中富氢水或富氢生理盐水的介入时间点、干预剂量以及干预周期, 以期对富氢水和富氢生理盐水的临床研究及作用机制研究提供参考。

收稿日期: 2021-11-15; 接受日期: 2021-12-03

基金项目: 军委后勤保障部开放研究重点项目(BHJ17L018)。

联系方式: 仪杨 E-mail: yiyangxiufeng@emails.bjut.edu.cn; * 通信作者 谢飞 E-mail: xiefei990815@bjut.edu.cn

1 代谢性疾病

1.1 糖尿病(diabetes mellitus, DM)

关于氢分子对糖尿病的效应研究较多,综合目前研究结果表明,氢气对糖尿病及其并发症,尤其是对部分2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者治疗效果明显^[7-9]。如2008年,Kajiya等^[7]首次设计了一项随机双盲对照试验,该试验招募了30例饮食和运动治疗的T2DM患者,6例糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)患者,并让这些患者每天饮用900 mL富氢水,连续饮用8周,8周后发现氢气治疗组患者的低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇显著降低,6例IGT患者中有4例患者在饮用富氢水后口服葡萄糖耐量试验转为正常,表明饮用富氢水有预防T2DM和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的潜能。最近日本东北大学Ogawa等^[8]开展了一项多中心随机对照试验。该试验招募了50例T2DM患者,分为饮用富氢水组 and 对照组(饮用普通水),患者每天饮用富氢水或普通水1.5~2.0 L,共试验3个月。结果表明,虽然饮用富氢水组IR水平下降,但与对照组比较差异无统计学意义;进一步分析发现,对胰岛素抵抗严重的患者饮用富氢水后IR指数显著改善;氧化应激指标异常的患者,饮用富氢水后氧化应激指标也有显著改善,且氧化应激指标与血清乳酸水平有强相关性。以上研究提示,饮用富氢水对胰岛素抵抗严重和处于氧化应激状态的患者效果显著,而对胰岛素抵抗较弱的患者效果不佳。周晓等^[9]研究了饮用富氢水对社区糖尿病患者氧化应激的作用及影响因素,患者每天饮用富氢水500 mL,持续1个月,结果表明,富氢水能够显著降低患者血清内的氧化指标,且对吸烟患者氧化应激的抑制作用强于不吸烟患者,该研究还表明,氢气降低氧化应激的能力与患者病程及干预前糖化血红蛋白和低密度脂蛋白水平呈正相关。综上所述,饮用富氢水对糖尿病有显著的改善作用,这种作用对于胰岛素抵抗严重的2型糖尿病患者更敏感。

1.2 代谢综合征(metabolic syndrome)

代谢综合征是指体内糖类、脂质、蛋白质等发生代谢紊乱,共同发生一些已知的心血管危险因素,包括胰岛素抵抗、肥胖、动脉粥样硬化性血脂

异常和高血压等,是糖尿病和心脑血管病的主要危险因素。目前大多数研究认为,肥胖是代谢综合征的共同病因,肥胖的发生会进一步导致胰岛素抵抗和高胰岛素血症。2010年,Nakao等^[10]招募了20例有潜在代谢综合征的患者,进行了8周的试验,结果表明,饮用富氢水(每天1.5~2.0 L)4周后患者的高密度脂蛋白胆固醇水平增加了8%,总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇水平降低了13%。2013年,泰山医学院秦树存教授团队以20例代谢综合征患者作为研究对象,研究饮用富氢水对患者血清脂蛋白和生物活性物质的影响^[11]。结果显示,连续饮用富氢水10周后,患者血清内血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白apo B100和apo-E水平显著降低,高密度脂蛋白功能显著提高。研究结果表明,饮用富氢水对潜在代谢综合征患者效果明显。最近Lebaron等^[12]对60例代谢综合征患者进行了长达24周的临床试验。结果表明,与安慰剂组相比,饮用富氢水可显著降低血胆固醇、血糖和血清糖化血红蛋白水平,改善炎症和氧化还原稳态的生物标志物,同时,也能促进体质指数和腰臀比的下降。以上研究表明,饮用富氢水对代谢综合征有改善作用。

1.3 痛风(gout)

痛风又称高尿酸血症,是由于人体嘌呤代谢紊乱,致使血液中尿酸含量增高引起的代谢性疾病,多见于男性。最近中国人民解放军总医院以67例男性高尿酸血症患者作为研究对象,其中37例采用饮用富氢水进行干预,每天3次,每次饮用富氢水200 mL,另外30例服用不加氢气的安慰剂水作为对照组,共干预3个月。结果发现,饮用富氢水组患者的总胆固醇、舒张压和尿酸水平均显著下降^[13]。研究表明,长期饮用富氢水对男性痛风有改善作用。

1.4 非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)

非酒精性脂肪肝是一种代谢紊乱疾病,是由过量饮酒以外的原因导致肝脏脂肪沉积。NAFLD会导致肝脏功能损伤,同时常伴有胰岛素抵抗和肥胖。Korovljev等^[14]研究了服用富氢水28 d对轻中度NAFLD超重患者肝脏脂肪沉积、体脂构成和生化指标的影响。该试验共招募了7例轻中度NAFLD超重患者作为研究对象,给患者每天饮用1 L富氢水或对照安慰剂水,试验周期为

28 d。结果表明,饮用富氢水组患者肝脏脂肪含量、血清中天冬氨酸转氨酶水平均显著降低。研究表明富氢水对NAFLD有改善作用。

1.5 肥胖

过度肥胖会诱发一系列心脑血管疾病,最近一项双盲安慰剂对照交叉试验评估了服用产氢矿物对中年超重妇女体脂组成和激素状态的影响^[15]。该试验共招募了10例中年妇女,均服用产氢矿物4周。结果表明,服用产氢矿物虽然对体质量、体质指数和身体围度无显著影响,但可显著降低体脂含量、手臂脂肪指数、血清甘油三酯和空腹血清胰岛素水平。此外,Asada等^[16]研究了富氢水沐浴对内脏脂肪的影响。该试验共招募了4例志愿者,在1~6个月的时间内,每天用富氢水沐浴10 min,6个月后检测内脏脂肪、胆固醇和葡萄糖代谢。结果表明内脏脂肪含量明显降低,血液中低密度脂蛋白胆固醇水平降低16.2%,空腹血糖降低13.6%。以上研究结果表明,氢分子对肥胖有改善作用。

2 神经系统疾病

2.1 缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke)

由于脑卒中的危险性巨大,致死率较高,因此,开展氢气应用的相关临床试验难度较大。一项关于脑干梗死的无对照临床试验对比了常规药物依达拉奉单用组(26例)与静脉注射富氢生理盐水联用依达拉奉组(8例)的效果,患者接受治疗7 d后磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和临床指标结果显示,富氢生理盐水与依达拉奉联合使用可以明显缩短患者恢复正常的时间^[17]。此外,Nagatani等^[18]研究了静脉注射富氢水和依达拉奉对急性缺血性脑卒中的作用,该研究共招募了38例急性缺血性脑卒中患者,接收后立即用富氢葡萄糖电解质溶液和依达拉奉静脉注射并进行常规护理,对其中11例发病3 h内的脑卒中患者进行了t-PA静脉溶栓处理,并且在溶栓处理前或溶栓过程中给予静脉注射富氢葡萄糖电解质溶液和依达拉奉,这11例患者中有4例患者溶栓后早期再通,2例患者发生出血性转化,无任何患者出现颅内出血症状。在后续试验分析中根据缺血损伤的位置不同又将38例患者分为2个亚组,其中第1组患者梗死位于大脑半球的皮质区

域,累及额叶、顶叶和颞叶或枕叶和小脑,第2组患者梗死累及前循环的基底节区(壳核、尾状头)、放射冠或脑干和丘脑。试验结果表明,血清中丙二醛修饰的低密度脂蛋白,在第1组患者中治疗前后无显著差异,而第2组患者治疗7 d后丙二醛修饰的低密度脂蛋白水平显著下降,该临床试验证明了富氢水治疗缺血性脑卒中的安全性,虽然第2组患者丙二醛修饰的低密度脂蛋白水平显著下降,但两组患者治疗前后功能结果无显著性差异,提示在后期临床试验中需对富氢水的氢气剂量进行适当调整以获得最佳疗效。以上研究结果表明,富氢水在治疗缺血性脑卒中是安全的,与现有治疗方法联用可能使患者获益。

2.2 缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)

缺氧缺血性脑病是因为一些原因引起脑部缺血缺氧,从而导致脑组织发生病变。临床上表现为嗜睡、精神过度兴奋、反应迟钝等症状。Yang等^[19]研究了富氢水对新生儿缺氧缺血性脑病的作用,该试验共招募了40例缺氧缺血性脑病的新生儿(男23例,女17例,胎龄32~42周)作为治疗组,并将治疗组分为常规治疗和饮用富氢水组,饮用富氢水组在常规治疗基础上于出生2 d后按照5 mL·kg⁻¹体质量每天饮用富氢水,连续饮用10 d。同时招募20例足月的健康新生儿作为对照组。检测各组血清中的神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF- α)水平发现,治疗前,治疗组新生儿以上血清学指标均高于对照组;治疗后,饮用富氢水组这些血清学指标低于常规治疗组。该研究结果表明,饮用富氢水对新生儿缺氧缺血性脑病是安全的,并显示出一定的治疗效果。

2.3 蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)

蛛网膜下腔出血是由于多种病因所致脑底部或脑及脊髓表面血管破裂,大量血液直接流入蛛网膜下腔引起的急性出血性脑血管病,其中颅内动脉瘤导致的蛛网膜下腔出血占50%~85%。Takeuchi等^[20]设计了一项随机双盲对照临床试验,旨在评估静脉注射富氢液体联合池内注射硫酸镁对严重动脉瘤性蛛网膜下腔出血的安全性和有效性。该试验招募了37例重度蛛网膜下腔出

血患者,随机分为硫酸镁联合富氢液体组、硫酸镁组和对照组。硫酸镁采用池内注射($2.5\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$),富氢液体采用静脉注射(200 mL),均连续治疗14 d。结果表明,治疗后硫酸镁联合富氢液组的血清NSE水平显著低于对照组;硫酸镁联合富氢液体组、硫酸镁组脑血管痉挛和迟发性脑缺血发生率显著低于对照组;治疗后3个月,3组改良Rankin量表评分和Karnofsky体能状态评分比较差异无统计学意义,但治疗后12个月,硫酸镁和硫酸镁联合富氢液组Barthel指数显著高于对照组。该试验表明手术后立即开始脑池内输注硫酸镁可降低脑血管痉挛和迟发性脑缺血的发生率,并可改善低级别蛛网膜下腔出血患者的临床结果,且未发生相关并发症,同时脑池内输注硫酸镁联合静脉氢治疗可降低血清丙二醛和NSE,改善Barthel指数,进一步表明氢具有辅助治疗作用。

2.4 帕金森病(Parkinson's disease, PD)

帕金森病最主要的病理改变是中脑黑质多巴胺(dopamine, DA)能神经元的变性死亡,并由此引起纹状体DA含量显著性减少而致病。日本顺天堂医院的Yoritaka等^[21]开展了一项针对PD患者的临床试验,该试验共招募了17例PD患者(女11例,男6例),患者连续48周每天饮用富氢水1 L辅助左旋多巴药物治疗。结果表明,氢水辅助治疗后患者的帕金森病统一评定量表评分显著改善,而安慰剂组结果继续恶化,该研究初步证实了饮用富氢水辅助治疗PD的安全性和耐受性均较好,并能显著改善PD患者的生活质量。许长春团队最近也开展了一项饮用富氢水辅助治疗PD的随机对照临床试验^[22]。该试验共招募64例PD患者,所有患者均采用口服多巴丝肼治疗,初始剂量每次125 mg,每天3次,后根据病情调整剂量。将所有患者随机分为饮用富氢水辅助治疗组和对照组,其中饮用富氢水辅助治疗组每天饮用富氢水800~1 000 mL,对照组每天饮用等量纯净水,两组患者均治疗3个月。结果表明,饮用富氢水组患者的帕金森病评分显著低于对照组,日常生活质量有所提高,提示饮用富氢水能明显改善帕金森患者的临床症状,提高患者生活质量。此外,最近Hong等^[23]开展了一项旨在评估饮用富氢水联合光生物调节(photobiomodulation, PBM)治疗帕金森病安全性和有效性的单臂临床试验。该试验共招募18例PD患者,所有患者均接受了PBM联合

富氢水治疗两周。试验结果表明,治疗第1周统一帕金森病评定量表评分明显下降,这种改善作用持续到治疗结束,同时,未发现有任何不良反应。在治疗结束后1周,虽然统一帕金森病评定量表略有上升,但是与基线期相比改善作用仍较明显。以上研究结果表明,饮用富氢水对帕金森病的治疗是安全的,同时目前临床试验结果已经显示出很好的治疗潜力。

2.5 阿尔兹海默症(Alzheimer disease, AD)

阿尔兹海默症又称老年性痴呆,是一种神经系统退行性疾病。Nishimaki等^[24]采用随机双盲安慰剂对照临床试验评估了长期饮用富氢水对轻度认知障碍的作用。该试验共招募了73例轻度阿尔兹海默症患者,其中富氢水组患者每天饮用富氢水320 mL,对照组患者每天饮用等量安慰剂水,该试验持续干预1年。试验结果表明,尽管饮用富氢水组和对照组患者的老年性痴呆评定量表-认知分量表评分无显著差异,但饮用富氢水组患者的载脂蛋白E4基因型携带者的老年性痴呆评定量表-认知分量表总评分和单词回忆任务评分均显著改善。以上研究表明,饮用富氢水对阿尔兹海默症患者是安全的,并有潜在治疗作用,尤其对携带载脂蛋白E4基因型的患者效果更佳。

2.6 抑郁症(depression)

抑郁症已经成为一种非常普遍的精神疾病,影响约全球3.5亿人的健康。大阪城市大学的Mizuno等^[25]开展了一项双盲对照试验,研究饮用富氢水对健康成年人生活质量(quality of life, QOL)的影响。在该研究中,采用双向交叉设计,26例患者随机分为富氢水($600\text{ mL}\cdot\text{d}^{-1}$)组和安慰剂(营养缓冲溶液, $600\text{ mL}\cdot\text{d}^{-1}$)组,每组13例,持续治疗4周。结果表明,静息状态下,富氢水组K6评分和交感神经活动的变化明显低于安慰剂组,以上研究表明,HRV可能通过提高情绪、焦虑和自主神经功能在内的中枢神经系统功能来增强生活质量。

3 炎症性疾病

3.1 过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)

过敏性鼻炎又称变应性鼻炎,以鼻痒、喷嚏、鼻分泌亢进、鼻塞等临床表现而影响人们生活的一种疾病,其中中重度持续性AR因症状较重,对

生活影响较大。金玲^[26]开展了一项随机双盲自身对照临床研究,旨在评估富氢生理盐水鼻腔灌洗治疗中重度AR的有效性和安全性。该试验共招募了20例中重度持续性AR患者,分为两组,分别采用富氢生理盐水或0.9%氯化钠溶液灌洗双侧鼻腔,早晚各1次,共治疗4周。试验结果表明,采用富氢生理盐水灌洗后各项机体评分均显著优于0.9%氯化钠溶液,同时,随访中无明显不良反应。该试验结果表明,富氢生理盐水鼻腔灌洗能很大程度缓解中重度AR的临床症状,有望成为安全有效的治疗方法。

3.2 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)

类风湿性关节炎是一种以关节滑膜慢性炎症为特征的系统性自身免疫性疾病。Ishibashi等^[27]通过随机对照双盲临床试验评估了饮用富氢水对RA的抗炎作用。该试验共招募了26例RA患者,分为两组,每组13例,其中一组在早餐前静脉注射富氢生理盐水500 mL,连续干预5 d;另一组在早餐前静脉注射安慰剂500 mL,连续干预5 d作为对照;同时该试验还招募了20名健康志愿者,分为两组,每组10名,每天静脉注射富氢生理盐水或安慰剂500 mL,连续干预5 d。试验结果表明,富氢生理盐水干预后RA患者血浆中8-羟基脱氧鸟苷及C反应蛋白水平均显著降低,抗瓜氨酸化蛋白抗体指标恢复正常,提示富氢生理盐水可通过抗氧化和抗炎作用显著改善RA患者的关节炎症状。

3.3 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)

强直性脊柱炎属于风湿病范畴,病因尚不明确,是自身免疫性疾病的一种,严重影响患者的生存质量,该病目前尚无根治方法。于盈盈等^[28]通过随机对照临床试验评估饮用富氢水缓解强直性脊柱炎疼痛的临床效果。该试验共招募AS患者59例,整个治疗周期持续2个月,对照组给予中药和非甾体抗炎药治疗;治疗组在对照组基础上进行富氢水干预,干预方法为患者头部以下身体全部浸没在温热的富氢水中,每次持续时间10~15 min,每周2次,共治疗8周。结果表明,治疗后,治疗组各项疼痛指标均较治疗前和对照组明显降低。以上研究结果表明,富氢水干预治疗能够缓解强直性脊柱炎引发的疼痛,效果优于单纯药物治疗,提示富氢水可以作为缓解强直性脊柱炎疼痛的辅助治疗方法。

3.4 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)

慢性乙型肝炎是指乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)持续感染6个月以上引起的慢性肝脏炎症性疾病,如未得到有效控制可进一步发展为肝硬化、肝癌等慢性肝病。Xia等^[29]开展了一项随机对照临床试验,该试验共招募CHB患者60例(男49例,女11例),随机分为两组,每组30例,其中一组给予常规治疗(常规治疗组),另一组在常规治疗基础上每天饮用富氢水1.2~1.8 L(饮用富氢水组),试验持续6周。此外,该试验还招募了30名肝肾功能正常且无乙肝病毒感染的健康志愿者(男25名,女5名)作为健康对照组。结果表明,与健康对照组相比,CHB组患者氧化应激水平明显升高,肝脏功能显著受损。治疗后,常规治疗组患者氧化应激水平无显著变化,饮用富氢水组患者氧化应激水平显著降低,两组患者在治疗后肝功能和HBV DNA水平均明显改善,但组间比较无统计学意义。该研究结果表明,饮用富氢水可显著降低CHB患者的氧化应激水平,对患者的肝功能和HBV水平也有改善作用。

3.5 间质性膀胱炎(interstitial cystitis, IC)

间质性膀胱炎是一种膀胱慢性炎症性疾病,临床症状以尿频和膀胱疼痛为特征。Matsumoto等^[30]开展了一项随机双盲对照临床试验旨在评估饮用富氢水对IC的作用。该试验共招募了30例IC患者(女29例,男1例),分为两组,其中一组20例,在常规治疗基础上每天饮用富氢水600 mL;另一组10例,在常规治疗基础上每天饮用安慰剂水600 mL,试验持续12周。结果表明,虽然与安慰剂相比,饮用富氢水对IC疗效并无显著性差异,但是有11%患者膀胱疼痛评分得到显著改善,同时并未发现有任何不良反应发生。该研究结果表明,饮用富氢水对IC辅助治疗是安全的,并在一定程度上可减轻患者的膀胱疼痛。

4 肿瘤

氢气可以预防肿瘤发生、抑制肿瘤生长、减轻放化疗不良反应和增强抗肿瘤治疗效果等,具有很好的抗肿瘤作用。关于富氢水应用于抗肿瘤辅助治疗的临床试验主要集中在减轻放化疗不良反应。2011年日本学者Kang等^[31]开展了一项临床试验,旨在评估饮用富氢水对晚期肝癌患者放疗

后生活质量的影响。该试验共招募了49例(男33例,女16例)接受放疗的晚期肝癌患者,患者被随机分为两组,一组患者每天饮用富氢水1.5~2.0 L,另一组患者每天饮用等量的饮用水作为对照,试验持续6周。研究表明,饮用富氢水组患者血液中活性氧代谢产物水平显著降低,生活质量显著提高,且不影响放疗作用;同时饮用富氢水还可显著减轻肿瘤化疗的不良反应。Yang等^[32]开展了一项随机对照单盲临床试验,旨在评估饮用富氢水对接受mFOLFOX6化疗的结直肠癌患者肝功能损伤的保护作用。该研究共招募了144例Ⅳ期结直肠癌患者(男56例,女80例),这些患者被随机分为两组,其中饮用富氢水组76例,在化疗前1天开始每天饮用富氢水1 000 mL,连续4 d。在化疗后10 d分析肝脏功能;安慰剂组68例,每天饮用等量的普通饮用水。试验结果表明,饮用富氢水组患者治疗前后肝脏谷丙转氨酶、谷草转氨酶及间接胆红素均无显著变化,而安慰剂组谷丙转氨酶、谷草转氨酶及间接胆红素均显著升高。该试验结果提示,饮用富氢水对结直肠癌化疗导致的肝脏毒性有一定的保护作用。以上结果表明,饮用富氢水对肿瘤放化疗所导致的不良反应有保护作用,且不影响放化疗的抗肿瘤效果,这证明富氢水在肿瘤辅助治疗中具有潜在的应用价值。

5 皮肤病

5.1 褥疮(pressure ulcer, PU)

褥疮又称压疮或压力性溃疡,主要是由于患者身体局部组织长期受到压迫,导致供血不足而发生缺血、缺氧情况,进而发展为皮肤组织溃烂坏死的一种病症。日本广岛县立大学Li等^[33]开展了一项单臂临床试验来评估富氢水对PU患者伤口愈合的作用。该研究共招募了22例严重PU老年患者(男12例,女10例),所有患者均接受管饲富氢水治疗,结果发现,富氢水能促进伤口早期恢复,减少住院天数。该研究表明,富氢水对褥疮具有一定的保护作用。

5.2 银屑病(psoriasis)

银屑病俗称牛皮癣,是一种常见的具有特征性皮损的慢性易于复发的炎症性皮肤病。Ishibashi等^[34]通过对3例银屑病性关节炎患者的研究

初步评估了氢气疗法对银屑病相关炎症的作用。3例患者分别给予静脉注射富氢生理盐水(每天500 mL)、吸氢(3%)和饮用富氢水(每天500 mL)治疗,治疗周期为5天。研究表明,在氢气治疗期间,所有氢气干预方法,患者的疾病活动度评分和银屑病面积与严重性指数均得到显著改善,银屑病皮肤损伤在治疗结束时几乎消失。该结果提示,富氢水或富氢生理盐水等氢气干预对银屑病相关的皮肤损伤和关节炎均有潜在的治疗作用。此外,Zhu等^[35]开展了一项平衡对照临床试验,旨在研究富氢水对银屑病和斑块状银屑病的作用。该研究采用平衡对照临床试验,富氢水治疗组41例患者采用富氢水沐浴,对照组34例患者采用普通自来水沐浴,每周2次,每次10~15 min,两组试验均持续8周。研究表明,治疗后,与对照组相比,富氢水沐浴组患者银屑病面积与严重性指数和皮肤瘙痒症状均得到显著改善。此外,研究还发现6例斑块状银屑病患者在进行了8周富氢水沐浴治疗后有2例获得完全好转,4例获得部分好转。以上研究结果表明,富氢水在银屑病、斑块状银屑病等的治疗中有潜在的应用价值。

6 运动疲劳

目前已有多项临床研究表明,富氢水对运动疲劳有很好的缓解作用。Aoki等^[36]开展了一项双盲试验,旨在研究富氢水对足球运动员剧烈运动后肌肉疲劳的作用。该试验共招募了10名男性足球运动员,在运动前每天饮用富氢水或普通水1.5 L,持续1周。试验过程如下:①首先通过最大渐进运动试验确定最大摄氧量;②在约75%最大摄氧量的条件下,在测功仪上循环30 min;③以 $90^{\circ} \cdot s^{-1}$ 进行100次最大等速伸膝。运动后检测血乳酸水平和肌肉疲劳指标,结果显示,饮用富氢水后血液内乳酸水平显著降低,肌肉疲劳有所减缓。泰山医学院的李晨^[37]针对富氢水对重复力竭运动后血液乳酸化程度的影响进行了研究,该试验共招募了51名男足球现役裁判员,试验组运动前30 min与运动后即刻饮用2%富氢水,每次500 mL,对照组饮用等量0.9%氯化钠溶液。并于试验前和第14天分别采集力竭运动前空腹和力竭运动后动脉血pH、二氧化碳分压和碳酸氢盐浓度。研究表明,富氢水对血液基础pH和力竭

运动后血液 pH 均有所提升;同时,14 d 后,富氢水组空腹血液 pH 明显降低,运动后血液 pH 降低更显著,血液碳酸氢盐水平明显升高。该研究结果提示,富氢水可以影响重复力竭运动导致的机体酸化趋势,并对力竭运动后造成的疲劳有缓解作用。Lebaron 等^[38]研究了饮用富氢水对运动表现的影响,该试验共招募了 19 名年轻健康受试者(男 15 名,女 4 名),使用跑步机运动能力分级,测试达到疲劳为止。每名受试者检测 2 次,进行随机双盲安慰剂交叉实验,受试者分别在测试前 1 天和测试当天饮用富氢水或正常水。研究结果表明,虽然饮用富氢水并不影响运动表现的最大或最小指数(氧分压、呼吸交换率、心率和呼吸频率),但富氢水可显著降低平均运动心率和呼吸频率,在分级运动试验的第 1~9 分钟,富氢水显著降低了运动心率,而对氧分压并无显著影响。该研究结果提示,运动前饮用富氢水可通过降低运动心率提高最大有氧运动表现。Mikami 等^[39]研究也发现,运动前饮用富氢水有抗疲劳和增强耐力的作用。以上结果表明,饮用富氢水可缓解运动疲劳。

7 展望

目前大量研究已经证实富氢水和富氢生理盐水在多种疾病中均有潜在的预防和治疗作用。为进一步推动氢医学的临床应用,近年来,各国氢医学领域的研究者正在积极推进富氢水和富氢生理盐水的临床研究,但目前的临床研究还存在许多不足,主要体现在以下几个方面:①缺乏高水平的临床试验,尤其是缺少大规模、多中心、随机双盲对照试验;②已开展的临床试验对富氢水或富氢生理盐水的介入时机、介入剂量和介入时长对疗效的影响研究尚不深入;③尚缺乏富氢水或富氢生理盐水的疗效与患者遗传背景的关系研究;④很多临床研究仅关注氢气的生物学效应,对其发挥作用的机理探索仍不足。相信随着未来临床研究工作的不断完善,尤其是针对上述问题的深入思考和改进,可以促进富氢水和富氢生理盐水对疾病的治疗策略更加精准,治疗的理论基础更加完善,进而推动氢医学的临床应用,使更多患者从中获益。

参考文献

- [1] 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.
- [2] TAO G, SONG G, QIN S. Molecular hydrogen: current knowledge on mechanism in alleviating free radical damage and diseases[J]. *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, 2019, 51(12): 1189-1197.
- [3] 杨兆娜,乔瑞,张宇童,等. 氢分子生物医学研究进展[J]. 标记免疫分析与临床,2014,21(6):752-755.
- [4] 李佳腊,张亚婷,谢飞. 氢分子在癌症防治中的应用进展[J]. 生物技术进展,2016,6(3):174-178.
- [5] 王濛,仪杨,孙梦婷,等. 富氢水和富氢生理盐水生物医学研究进展——动物实验[J]. 生物技术进展,2022,12(3):332-343.
- [6] 寻治铭,赵清辉,琚芳迪,等. 氢分子在临床应用中的研究进展[J]. 生物技术进展,2019,9(3): 217-222.
- [7] 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[J]. *Nutr. Res.*, 2008, 28(3): 137-143.
- [8] OGAWA S, OHSAKI Y, SHIMIZU M, *et al.* Electrolyzed hydrogen-rich water for oxidative stress suppression and improvement of insulin resistance: a multicenter prospective double-blind randomized control trial[J]. *Diabetol. Int.*, 2021, 13(1): 209-219.
- [9] 周晓. 氢气对社区糖尿病患者氧化应激的作用及影响因素[J]. 社区医学杂志,2018,(12):1-3.
- [10] NAKAO A T Y, SHARMA P, EVANS M, *et al.* Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study[J]. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2010, 46(2): 140-149.
- [11] SONG G, LI M, SANG H, *et al.* Hydrogen-rich water decreases serum LDL-cholesterol levels and improves HDL function in patients with potential metabolic syndrome[J]. *J. Lipid Res.*, 2013, 54(7): 1884-1893.
- [12] LEBARON T W, SINGH R B, FATIMA G, *et al.* The effects of 24-week, high-concentration hydrogen-rich water on body composition, blood lipid profiles and inflammation biomarkers in men and women with metabolic syndrome: a randomized controlled trial [J]. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2020, 13: 889-896.
- [13] 郑延松,韩超进,陈志来,曾强. 氢气对男性高尿酸血症治疗效果的研究[J]. 中国临床保健杂志,2017,20(2):118-121.
- [14] KOROVLJEV D, STAJER V, OSTOJIC J, *et al.* Hydrogen-rich water reduces liver fat accumulation and improves liver enzyme profiles in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled pilot trial[J]. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, 2019, 43(6): 688-693.
- [15] KOROVLJEV D, TRIVIC T, DRID P, *et al.* Molecular hydrogen affects body composition, metabolic profiles, and mitochondrial function in middle-aged overweight women[J]. *Ir. J. Med. Sci.*, 2018, 187(1): 85-89.
- [16] ASADA R, SAITOH Y, MIWA N. Effects of hydrogen-rich water bath on visceral fat and skin blotch, with boiling-resistant hydrogen bubbles[J]. *Med. Gas. Res.*, 2019, 9(2): 68-73.
- [17] 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[J]. *Med. Gas. Res.*, 2011, 1(1): 1-12.
- [18] NAGATANI K, TAKEUCHI S, TOMURA S, *et al.* Safety of intravenous administration of hydrogen-enriched fluid in patients with acute cerebral ischemia: initial clinical studies[J]. *Med. Gas. Res.*, 2013, 3(13): 1-7.
- [19] YANG L, LI D, CHEN S. Hydrogen water reduces NSE, IL-6, and TNF-alpha levels in hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Open Med. (Wars)*, 2016, 11(1): 399-406.
- [20] TAKEUCHI S, KUMAGAI K, TOYOOKA T, *et al.* Intravenous hydrogen therapy with intracisternal magnesium sulfate infusion in severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2021, 52(1): 20-27.
- [21] YORITAKA A, TAKANASHI M, HIRAYAMA M, *et al.* Pilot study of H₂ therapy in Parkinson's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Mov. Disord.*, 2013, 28(6): 836-839.
- [22] 王晓英,许长春.富氢水治疗帕金森病64例临床研究[J].*海军医学杂志*,2021,42(1):108-109.
- [23] HONG C T, HU C J, LIN H Y, *et al.* Effects of concomitant use of hydrogen water and photobiomodulation on Parkinson disease: a pilot study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(4): 1-6.
- [24] NISHIMAKI K, ASADA T, OHSAWA I, *et al.* Effects of molecular hydrogen assessed by an animal model and a randomized clinical study on mild cognitive impairment[J]. *Curr. Alzheimer Res.*, 2018, 15(5): 482-492.
- [25] MIZUNO K, SASAKI A T, EBISU K, *et al.* Hydrogen-rich water for improvements of mood, anxiety, and autonomic nerve function in daily life[J]. *Med. Gas. Res.*, 2017, 7(4): 247-255.
- [26] 金玲.富氢盐水鼻腔灌洗中重度持续性变应性鼻炎的临床研究[J].*临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2018(7):493-496.
- [27] ISHIBASHI T, SATO B, SHIBATA S, *et al.* Therapeutic efficacy of infused molecular hydrogen in saline on rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. *Int. Immunopharmacol.*, 2014, 21(2): 468-473.
- [28] 于盈盈,苏励,杨光辉,等.富氢水疗缓解强直性脊柱炎疼痛的临床观察[J].*中国康复医学杂志*,2019,34(2):192-193.
- [29] XIA C, LIU W, ZENG D, *et al.* Effect of hydrogen-rich water on oxidative stress, liver function, and viral load in patients with chronic hepatitis B[J]. *Clin. Transl. Sci.*, 2013, 6(5): 372-375.
- [30] MATSUMOTO S, UEDA T, KAKIZAKI H. Effect of supplementation with hydrogen-rich water in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome[J]. *Urology*, 2013, 81(2): 226-230.
- [31] KANG K M, KANG Y N, CHOI I B, *et al.* Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors[J]. *Med. Gas. Res.*, 2011, 1(1): 1-11.
- [32] YANG Q, JI G, PAN R, *et al.* Protective effect of hydrogen-rich water on liver function of colorectal cancer patients treated with mFOLFOX6 chemotherapy[J]. *Mol. Clin. Oncol.*, 2017, 7(5): 891-896.
- [33] LI Q, KATO S, MATSUOKA D, *et al.* Hydrogen water intake via tube-feeding for patients with pressure ulcer and its reconstructive effects on normal human skin cells in vitro[J]. *Med. Gas. Res.*, 2013, 3(1): 3-20.
- [34] ISHIBASHI T, ICHIKAWA M, SATO B, *et al.* Improvement of psoriasis-associated arthritis and skin lesions by treatment with molecular hydrogen: A report of three cases[J]. *Mol. Med. Rep.*, 2015, 12(2): 2757-2764.
- [35] ZHU Q, WU Y, LI Y, *et al.* Positive effects of hydrogen-water bathing in patients of psoriasis and parapsoriasis en plaques[J]. *Sci. Rep.*, 2018, 8(1): 1-8.
- [36] AOKI K N A, ADACHI T, MATSUI Y, *et al.* Pilot study: Effects of drinking hydrogen-rich water on muscle fatigue caused by acute exercise in elite athletes[J]. *Med. Gas. Res.*, 2012, 2(12):1-6.
- [37] 李晨.富氢水对重复力竭运动后血乳酸化程度缓解机制研究[J].*泰山医学院学报*,2015,36(10):1093-1095.
- [38] LEBARON T L A, OHTA S, MIKAMI T, *et al.* Acute supplementation with molecular hydrogen benefits submaximal exercise indices. randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over pilot study[J]. *J. Lifestyle Med.*, 2019, 9(1): 36-43.
- [39] MIKAMI T T K, LEE H, LEE H, *et al.* Drinking hydrogen water enhances endurance and relieves psychometric fatigue: a randomized, double-blind, placebo-controlled study 1[J]. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2019, 97(9): 857-862.