

氢气在消化系统中医学应用的研究进展

陈 朋¹ 胡 涛² 韩志伟² 许 零^{1*}

传染病疫苗研发全国重点实验室 翔安创新实验室 分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室
国家医学攻关产教融合创新平台(疫苗研发方向) 厦门大学公共卫生学院¹(361102) 北京同威典石技术有限公司²

摘要 氢气的医学应用是近年来的热点研究领域之一。氢气在多种疾病中被证实具有潜在的治疗作用,如肿瘤、神经系统疾病、代谢性疾病、心血管系统疾病、呼吸系统疾病等。氢医学的生物学效应主要为抗氧化、抗炎、抗凋亡作用,此外亦包括调节能量代谢、改善肠道菌群、调节信号通路等。富氢水和富氢生理盐水为主要的氢气干预方式,已广泛应用于消化系统相关的基础医学和临床研究。本文就氢气在消化系统中医学应用的研究进展作一综述,探讨氢气在口腔疾病、肠道屏障损伤、炎症性肠病、胰腺炎、肝脏疾病以及消化系统肿瘤中的保护作用 and 机制。

关键词 氢; 消化系统疾病; 抗氧化; 抗炎

Progress of Research on Medical Application of Hydrogen in Digestive System CHEN Peng¹, HU Tao², HAN Zhiwei², XU Ling¹. ¹State Key Laboratory of Vaccines for Infectious Diseases, Xiang An Biomedicine Laboratory, State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, National Innovation Platform for Industry-Education Integration in Vaccine Research, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen, Fujian Province (361102); ²Beijing Tongwei Dianshi Technology Co., Ltd., Beijing

Correspondence to: XU Ling, Email: lingxu@xmu.edu.cn

Abstract The medical application of hydrogen is one of the hot spots in recent years. Hydrogen has been proved to have potential therapeutic effects in a variety of diseases, such as tumors, nervous system diseases, metabolic diseases, cardiovascular system diseases, respiratory system diseases, etc. The biological effects of hydrogen medicine mainly include antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects, in addition to having the effects of regulating energy metabolism, improving intestinal flora, and regulating signaling pathways. Hydrogen-rich water and hydrogen-rich saline are the main hydrogen intervention methods, which have been widely used in basic medicine and clinical research related to the digestive system. This article reviewed the progress of research on medical application of hydrogen in digestive system, exploring the protective effects and mechanisms of hydrogen in oral diseases, intestinal barrier damage, inflammatory bowel disease, pancreatitis, liver diseases, and digestive system tumors.

Key words Hydrogen; Digestive System Diseases; Anti-Oxidation; Anti-Inflammation

氢气的医学应用已成为近年来的热点研究领域之一。氢是自然界最简单、分布最广泛的元素。氢气是无色、无味、具有一定还原性的双原子气体。自 2007 年 Ohsawa 等^[1]发现氢气可作为一种治疗性抗氧化剂选择性清除细胞毒性氧自由基以来,氢气的医学研究范围不断扩大,在多种疾病中被证实具有潜在的治疗作用,如神经系统疾病^[2]、代谢性疾病^[3]、心血管系统疾病^[4]、肿瘤^[5]、呼吸系统疾病^[6]等。

氢气能够在医学领域中得到广泛研究的重要原因在于其安全性很高,迄今为止未见有关于氢气明显毒副作用的报道^[7]。氢的医学生物学效应主要为抗氧化、抗炎、抗凋亡作

用,此外亦包括调节能量代谢、改善肠道菌群、调节信号通路等。口服富氢水和注射富氢生理盐水(0.9% NaCl 溶液)的氢气摄入方式较为安全、方便,为主要的氢气干预方式,已广泛应用于消化系统相关的基础医学和临床研究。本文就氢气在消化系统中医学应用的研究进展作一综述,探讨氢气在口腔疾病、肠道屏障损伤、炎症性肠病(IBD)、胰腺炎、肝脏疾病以及消化系统肿瘤中的保护作用 and 机制。

一、氢气摄入方式和特点

氢气作为一种新型的医学气体分子,摄入方式通常包括吸入氢气、口服富氢水、注射富氢生理盐水等方式。其中口服富氢水是一种便捷、安全、易于管理的氢摄入方式,静脉或腹腔注射富氢生理盐水可为体内提供准确浓度的氢,这两种氢摄入方式常用于氢气在消化系统领域中的研究。

富氢溶液通常包括富氢水和富氢生理盐水,富氢水是指富含溶解氢分子的水,富氢生理盐水是指富含溶解氢分子的0.9% NaCl溶液。常温常压下,氢气在水中的饱和溶解度仅为1.625 mg/L,水中的氢气极易逃逸,因此富氢溶液的制备和保存尤为重要。富氢溶液通常用高压充气注氢和电解水制氢方法制备,以袋装或罐装的方法保存或现制现用^[8]。

二、氢气在消化系统中的医学研究

消化系统由消化道和消化腺两大部分组成。消化系统疾病涉及到消化系统的各个器官,与人类的生命健康密切相关。

1. 富氢水在口腔中的医学研究:富氢水在口腔中具有多种保护作用。

①富氢水对口腔内的致病菌群有良好的抑制作用:由于口腔特殊的生理解剖结构,具有适宜微生物繁殖的温度和湿度,细菌容易快速大量繁殖,进而导致相关口腔疾病的发生,如常见的龋病、牙周疾病等。一项研究富氢水的抗菌活性实验发现,富氢水处理对多种口腔疾病相关细菌(变形链球菌、具核梭杆菌、牙龈卟啉单胞菌以及福赛斯坦纳菌菌株)均显示出抗菌作用^[9]。且富氢水对慢性牙周炎相关致病菌亦具有抗菌作用,可作为具有抗菌潜力的一种天然制剂^[10]。Kim等^[11]的研究发现,致龋细菌口腔链球菌中葡萄糖转移酶和葡聚糖结合蛋白的mRNA表达在氢水中暴露60 s后显著降低,富氢水可显著减少体外链球菌生物膜的形成。此外,使用富氢水漱口一周后可有效减少唾液链球菌,有助于牙齿生物膜依赖性疾病的治疗。上述研究表明富氢水能够抑制口腔内多种致病菌群,维持口腔菌群健康。

②富氢水可促进口腔伤口愈合:促炎细胞因子、生长因子以及氧化应激在伤口愈合过程中发挥重要作用。Tamaki等^[12]研究富氢水对大鼠模型中腭部伤口愈合的影响,结果发现饮用富氢水能激活大鼠模型中的Nrf-2/抗氧化防御途径,抑制全身氧化应激反应,降低促炎细胞因子的表达水平,促进大鼠腭组织中愈合相关因子的表达,表明口服富氢水可通过抑制氧化应激和炎症反应加速大鼠腭部伤口的愈合过程。

③富氢水对牙周组织疾病的保护作用:研究^[13-15]发现,富氢水处理可降低牙龈8-羟基脱氧鸟苷水平,从而抑制牙龈氧化应激,改善肥胖情况下的牙槽骨吸收;亦能抑制牙周病炎症反应中细胞因子白细胞介素(IL)-1 α 和IL-6的产生,进而缓解牙周疾病的炎症反应。

2. 富氢水对肠道屏障的调节、保护作用:肠道屏障是指肠道能够防止肠内有害物质如细菌和毒素穿过肠黏膜进入人体内其他组织、器官以及血液循环的结构和功能的总和。正常肠道黏膜屏障由机械屏障、化学屏障、免疫屏障以及生物屏障共同构成。富氢水主要通过调节机械屏障和生物屏障对人体的肠道屏障功能产生影响。

①富氢水对肠道菌群的调节作用:生物屏障系指对外来

菌株有定植抵抗作用的肠内正常寄生菌群。肠道正常微生物群能够参与膳食纤维和抗性淀粉的发酵,产生短链脂肪酸(SCFA)。微生物群组成的改变以及SCFA含量的改变在宿主健康和疾病中起着重要的作用。Higashimura等^[16]的研究发现,饮用富氢水可促进小鼠产生更多的SCFA,包括丙酸、异丁酸以及异戊酸,并影响小鼠肠道微生物群组成,使其在胆固醇代谢和肝脏保护方面产生有益影响。Xie等^[17]的研究发现,富氢水摄入6个月可能会影响淀粉和蔗糖代谢,进而诱导肠道菌群结构发生显著变化,其中乳酸菌丰度增加可能对健康具有益处。人体试验表明,富氢水可能会根据其选择性抗氧化和抗炎活性对肠道菌群发挥有益作用。连续两个月饮用富氢水可显著降低血清丙二醛、IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平,显著升高血清超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力水平以及血红蛋白水平,肠道菌群的多样性和丰度亦获得改善^[18]。

综上所述,一方面长期饮用富氢水会影响淀粉和蔗糖的代谢,从而对肠道菌群起到有益的调节作用,另一方面富氢水的选择性抗氧化和抗炎活性间接对肠道菌群起到了一定的调节作用。饮用富氢水可有效改善人群肠道菌群的丰富性和多样性。

②富氢水对肠道屏障损伤的保护作用:富氢水对高氧引起的肠道损伤具有保护作用。氧疗是临床常用的治疗手段之一,但长时间吸入高浓度氧会对机体造成有害影响。研究^[19]表明,长时间高氧会引起新生小鼠肠道屏障功能障碍,同时引发肠道菌群失调。活性氧(ROS)在高氧引起的肠道损伤中起主要作用。张小晓等^[20]的研究发现,富氢水处理可使高氧环境下小鼠肠黏膜损伤评分下降,肠组织丙二醛水平、血清二胺氧化酶(DAO)水平下降,肠道SOD、过氧化氢酶(CAT)活力升高,处理组与对照组小鼠肠道菌群组成差异明显。表明富氢水处理可减轻高氧所致的肠道损伤,其机制与上调抗氧化酶SOD、CAT活力,降低氧化应激产物丙二醛水平,保持肠道机械屏障完整和肠道有益菌富集有关。

富氢水对辐照引起的肠道损伤具有保护作用。胃肠道是癌症治疗期间辐射损伤较为敏感的器官,辐射会破坏胃肠道黏膜表面,损害肠道屏障。有研究^[21]发现氢水处理可显著改善小鼠模型腹部辐照暴露后的胃肠道功能和上皮完整性,减少辐照引起的小肠毒性,其机制可能与富氢水下调MyD88表达、保留辐照后肠道细菌组成结构有关。Qiu等^[22]以小鼠和肠隐窝上皮细胞株IEC-6为辐射模型进行研究发现,氢处理可减少小鼠细胞凋亡,维持肠上皮细胞增殖,减轻辐射诱导的氧化应激损伤和全身炎症反应;氢处理可抑制6 Gy辐照后IEC-6细胞中ROS的形成,缓解辐射处理后IEC-6细胞的线粒体去极化,并阻断线粒体凋亡途径。上述研究表明,氢处理可通过保留辐照后肠道细菌组成结构、减轻氧化应激损伤和炎症反应、阻断线粒体凋亡途径等对辐射诱导的胃

道损伤起到一定的保护作用。

此外,富氢水对失血性休克大鼠肠道屏障损伤、感染性休克大鼠肠道损伤具有一定的保护作用,能减轻休克大鼠肠黏膜病理损伤,减轻肠道水肿和炎症反应。富氢水对失血性休克大鼠肠道屏障损伤的治疗作用可能与上调紧密连接蛋白 claudin-3、ZO-1 以及 occludin 蛋白表达有关;对感染性休克大鼠肠道损伤的治疗作用可能与调控核因子- κ B(NF- κ B)/Nrf-2 表达有关^[23-24]。

由此可见,富氢水对多种病理状态下的肠道屏障损伤具有保护作用,其机制与氢气的选择性抗氧化作用、抗炎作用、肠道菌群调节以及信号通路调节等有关。

3. 富氢水对 IBD 的改善作用:IBD 是指病因不明的一组非特异性慢性肠道炎性疾病,主要由促炎细胞因子产生和白细胞浸润引起,导致肠道结构和功能损伤。富氢水具有明显的抗氧化和抗炎作用,有望成为治疗 IBD 的新型方法。

有研究^[25]表明富氢水可抑制炎症因子、氧化应激、内质网应激以及上调血红素加氧酶-1 的表达,对 IBD 具有显著的治疗潜力。目前 IBD 尚缺乏治愈方法,相应治疗药物通常具有不良反应,如发热、皮疹、肝脏损伤、增加感染的风险等。LeBaron 等^[26]的研究发现,富氢水和临床常用药物柳氮磺吡啶均能显著改善葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的急性结肠炎小鼠体质量、疾病活动指数(DAI)、黏膜损伤、隐窝丢失以及脾脏质量,且两者联合处理更为有效。Song 等^[27]的研究显示,富氢水能够部分缓解 DSS 诱导的慢性结肠炎小鼠炎症、氧化应激以及肠道菌群失调。Peng 等^[28]的研究表明,富氢水通过增加大鼠小肠上皮细胞中紧密连接蛋白的表达,提高抗氧化能力,降低 ROS 和髓过氧化物酶含量,缓解巨噬细胞浸润水平,激活 Nrf-2 信号通路表达,调节 NF- κ B 信号通路,从而减少脂多糖诱导的大鼠肠道慢性炎症。上述研究表明富氢水在动物模型诱导的 IBD 中具有积极的抗氧化、抗炎以及肠道菌群调节作用,有望成为 IBD 的新型治疗方法,但目前仍缺乏人体临床试验的报道。

4. 富氢生理盐水对胰腺炎的改善作用:胰腺炎是一种以腺泡细胞损伤为特征的胰腺炎性疾病,与胰蛋白酶的异常释放有关。Chen 等^[29]对 L-精氨酸诱导的急性胰腺炎(AP)模型大鼠研究发现,静脉注入富氢生理盐水可改善大鼠血清淀粉酶活性增加、抑制中性粒细胞浸润、脂质氧化以及胰腺组织水肿,进而显著减轻 L-精氨酸诱导的 AP 严重程度,且富氢生理盐水处理亦可促进腺泡细胞增殖,抑制细胞凋亡和 NF- κ B 活化。此外,另一项研究^[30]同样发现静脉注射富氢生理盐水可通过抑制氧化应激和减少炎症介质来减轻牛磺胆酸诱导的 AP 大鼠的严重程度。上述结果表明氢处理对 AP 具有保护作用。Han 等^[31]进一步研究了与氢气对 AP 保护作用相关的胰腺细胞蛋白表达的变化,通过蛋白质组学分析鉴定了 73 种差异表达的蛋白质,并生成了这些蛋白质的相互作用

网络,结果发现丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)和热休克同源蛋白 71 kDa 蛋白(Hsc70)与氢分子作用有关,氢气可能通过抑制 MAPK 通路和增加 Hsc70 表达降低炎症介质的表达,从而改善 AP 早期的炎症反应。

慢性胰腺炎的特征是进行性组织破坏和纤维化,其发展与免疫细胞失调有关。Chen 等^[32]的研究发现,氢处理可有效减轻腺泡细胞死亡并改善 L-精氨酸诱导的小鼠慢性胰腺炎的胰腺纤维化,且氢处理可通过抑制 ROS 的产生来促进调节性 T 细胞(Treg 细胞)活性,恢复慢性胰腺炎小鼠的 Treg 细胞缺失。因此,氢处理有望作为治疗慢性胰腺炎的一种新手段。

此外,富氢生理盐水对脓毒症造成的胰腺损伤^[33]、创伤性胰腺炎损伤^[34-35]同样具有一定的改善作用,相关机制亦与氢气抑制炎症反应和减轻氧化应激作用有关。

5. 富氢生理盐水对肝脏疾病的改善作用:目前氢气在多种肝脏疾病中的研究较为广泛,其中包括肝脏缺血再灌注损伤^[36-37]、脂肪肝^[38-39]、肝炎^[40-41]、肝硬化^[42]、肝脏肿瘤^[41]等。氢气是治疗肝脏疾病的一种潜在方法。

2007 年 Fukuda 等^[36]的研究表明,吸入氢气可显著抑制小鼠缺血再灌注损伤导致的肝细胞变性,并减轻脂质过氧化损伤,从而有效保护肝细胞功能。之后, Liu 等^[37]的研究发现,富氢生理盐水可通过减少氧化应激、抑制高迁移率族蛋白 B1 释放,从而对肝脏缺血再灌注损伤发挥保护作用。Li 等^[43]的研究发现,富氢生理盐水通过抑制内质网应激来防止小规模肝脏缺血再灌注损伤。此外,氢气对于梗阻性黄疸所致肝损伤^[44]、肝切除术损伤以及肝切除术后肝衰竭^[45-46]亦有显著改善作用。

Zhai 等^[38]的研究发现,富氢生理盐水可通过减少氧化应激和激活肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)和 PPAR γ 表达,抑制脂肪酸合成酶的表达,显著改善大鼠非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),改善胰岛素敏感性,降低糖耐量。Korovljev 等^[47]的研究,分析了 28 d 富氢水摄入量对轻-中度 NAFLD 超重患者的肝脏脂肪沉积、身体成分以及实验室化学特征的影响,结果显示口服富氢水 28 d(1 L/d)可显著降低肝脏脂肪含量并改善天冬氨酸转氨酶(AST)水平。此外,有研究^[39]显示富氢水的抗氧化和抗炎作用能缓解乙醇诱导的小鼠脂肪肝,但富氢水对人体酒精性脂肪性肝病的医学效用仍需进一步研究。

氧化应激是从单纯脂肪肝发展为非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的重要因素,而肝炎-肝硬化-肝癌通常被认为是肝癌发生的“三部曲”。Kawai 等^[41]的研究发现,富氢水处理可降低小鼠模型肝脏 TNF- α 、IL-6、氧化应激生物学标志物 8-羟基脱氧鸟苷以及血浆丙氨酸转氨酶的表达水平,并抑制脂肪酸合成相关基因的表达,改善小鼠肝脏氧化应激、细胞凋亡、炎症以及肝癌的发生,表明饮用富氢水有望作为一种

简单、新颖的NASH和NAFLD治疗策略。在一项以60例慢性乙型肝炎患者为研究对象的富氢水疗效研究^[40]中,研究者分析比较了常规治疗组和额外氢气处理组的血清氧化应激、肝功能以及乙型肝炎病毒(HBV)DNA水平,结果表明富氢水处理可使慢性乙型肝炎患者的氧化应激显著改善,肝功能和HBV DNA载量亦均有改善趋势。对于肝硬化来说,有研究^[42]表明富氢生理盐水治疗1个月能抑制肝硬化大鼠体内的炎性细胞因子、一氧化氮、血管内皮生长因子表达,降低肠系膜氧化应激,显著改善全身和内脏高动力循环,纠正肝内皮功能障碍,降低肝内阻力。以上研究表明氢气在治疗肝脏疾病方面具有良好的效果,口服富氢水可能是治疗肝脏疾病的一种潜在方法。

6. 氢气对消化系统肿瘤的抑制作用:肿瘤患者体内存在氧化还原失衡,表现出ROS水平升高,抗氧化酶活性降低,而ROS通过脂质过氧化、DNA损伤以及蛋白质破坏等过程介入肿瘤的形成,并在肿瘤的转移方面发挥重要作用^[48]。基于氢气具有选择性抗氧化和参与调控某些信号通路的作用,其可能对肿瘤具有预防、抑制效果。

周晓等^[49]的研究探讨了氢气对原代人结直肠腺癌细胞生长的抑制作用及其影响因素,其中对照组给予含10%血清的DMEM/F12培养液培养,氢气组给予含10%血清饱和氢气(≥ 0.6 mmol/L)的DMEM/F12培养液培养,结果发现氢气组15例患者的原代结直肠癌细胞活力、形成的克隆数量均低于对照组(P 均 <0.05),细胞凋亡率高于对照组($P<0.05$),提示氢气对原代人结直肠腺癌细胞生长具有一定的抑制作用。张瑶等^[50]研究了富氢水对结直肠癌荷瘤小鼠肿瘤的抑制作用及其机制,结果显示富氢水可通过抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、调节细胞内氧化还原环境和干扰素- γ (IFN- γ)相关基因的表达而发挥抗肿瘤活性作用。此外,近年研究^[51]发现氢气可通过AKT/SCD1信号通路抑制结直肠癌细胞生长。在日本一项纳入55例IV期结直肠癌患者的临床研究^[52]中,所有患者接受XELOX方案化疗且使用家用吸氢机每日吸氢3 h,结果显示吸入氢气能降低结直肠癌患者体内PD-1/ $CD8^+$ 双阳性T细胞的比例,氢气可通过恢复晚期结直肠癌患者耗尽的 $CD8^+$ T细胞改善患者预后。

氢气和肿瘤药物联合使用具有良好的治疗作用。5-氟尿嘧啶(5-Fu)是一种广泛使用的化疗药物,有研究^[53]发现富氢水在结直肠癌异种移植模型中发挥与5-Fu相当的抗肿瘤作用,两者联合使用具有更好地控制肿瘤质量、大小、纤维化程度以及肿瘤中胶原蛋白含量的抗肿瘤作用。

氢气在消化系统肿瘤防治领域有很大的潜力,值得深入研究。氧化应激与恶性肿瘤的发生和发展密切相关,但氢气抗氧化理论尚不能完全解释其抗肿瘤机制,相关机制仍需进一步研究。

三、结语

氢气作为一种安全有效的治疗气体,特别是以富氢水和富氢生理盐水的形式在消化系统相关疾病治疗方面具有巨大的潜在优势和应用前景。消化系统疾病的发生多与氧化应激、炎症、损伤或肿瘤有关,氢气以其小分子、易扩散的特点以及选择性抗氧化应激的特性,可改善口腔疾病、肠道屏障损伤、IBD、胰腺炎、肝脏疾病、消化系统肿瘤等多种消化系统相关疾病。但目前氢气在各类疾病辅助治疗中的具体作用机制有待进一步阐明,需要开展深入的基础和临床研究明确氢气的医学价值,为相关临床疾病的辅助治疗提供新途径。

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] 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.
- [3] 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.
- [4] FENG R, CAI M, WANG X, et al. Early aerobic exercise combined with hydrogen-rich saline as preconditioning protects myocardial injury induced by acute myocardial infarction in rats[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2019, 187(3): 663-676.
- [5] 商蕾, 李佳腊, 苏泽华, 等. 氢分子对肝癌细胞Huh7的影响[J]. 生物技术进展, 2020, 10(4): 400-408.
- [6] 王娟, 曹洁. 氢气在呼吸系统疾病中应用的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 11(3): 380-383.
- [7] 赵鹏翔, 谢飞, 刘梦昱, 等. 氢气生物医学研究进展[J]. 生物技术进展, 2021, 11(4): 503-517.
- [8] 刘彦洋, 黄国庆, 孙世操, 等. 富氢水的制备、保存及溶氢浓度检测研究进展[J]. 山东化工, 2020, 49(24): 81, 89.
- [9] LEE S H, BAEK D H. Antibacterial activity of hydrogen-rich water against oral bacteria[J]. Int J Oral Biol, 2013, 38(2): 81-85.
- [10] NAYAK A, BHATT A, BHAT K, et al. Assessment of antibacterial effect of hydrogen water on plaque from patients with chronic periodontitis[J]. J Indian Soc

- Periodontol, 2021, 25 (3): 193-196.
- [11] KIM J, LEE H J, HONG S H. Inhibition of streptococcal biofilm by hydrogen water[J]. J Dent, 2017, 58: 34-39.
 - [12] TAMAKI N, ORIHUELA-CAMPOS R C, FUKUI M, et al. Hydrogen-rich water intake accelerates oral palatal wound healing via activation of the Nrf2/antioxidant defense pathways in a rat model[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 5679040.
 - [13] YONEDA T, TOMOFUJI T, KUNITOMO M, et al. Preventive effects of drinking hydrogen-rich water on gingival oxidative stress and alveolar bone resorption in rats fed a high-fat diet[J]. Nutrients, 2017, 9 (1): 64.
 - [14] KASUYAMA K, TOMOFUJI T, EKUNI D, et al. Hydrogen-rich water attenuates experimental periodontitis in a rat model[J]. J Clin Periodontol, 2011, 38 (12): 1085-1090.
 - [15] SAITOH Y, YONEKURA N, MATSUOKA D, et al. Molecular hydrogen suppresses *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced increases in interleukin-1 alpha and interleukin-6 secretion in human gingival cells[J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477 (1): 99-104.
 - [16] HIGASHIMURA Y, BABA Y, INOUE R, et al. Effects of molecular hydrogen-dissolved alkaline electrolyzed water on intestinal environment in mice[J]. Med Gas Res, 2018, 8 (1): 6-11.
 - [17] XIE F, JIANG X, YI Y, et al. Different effects of hydrogen-rich water intake and hydrogen gas inhalation on gut microbiome and plasma metabolites of rats in health status [J]. Sci Rep, 2022, 12 (1): 7231.
 - [18] SHA J B, ZHANG S S, LU Y M, et al. Effects of the long-term consumption of hydrogen-rich water on the antioxidant activity and the gut flora in female juvenile soccer players from Suzhou, China[J]. Med Gas Res, 2019, 8 (4): 135-143.
 - [19] 赵敏, 刘冬妍. ROS在高氧肠道中的作用[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25 (8): 948-951.
 - [20] 张小晓, 庄苗, 陈苏衡, 等. 富氢水对高氧环境小鼠肠道屏障和菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34 (4): 388-393, 399.
 - [21] XIAO H W, LI Y, LUO D, et al. Hydrogen-water ameliorates radiation-induced gastrointestinal toxicity via MyD88's effects on the gut microbiota[J]. Exp Mol Med, 2018, 50 (1): e433.
 - [22] QIU X, DONG K, GUAN J, et al. Hydrogen attenuates radiation-induced intestinal damage by reducing oxidative stress and inflammatory response[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 84: 106517.
 - [23] 董丽敏, 周南, 于洋. 富氢水对失血性休克大鼠肠屏障损伤的保护作用及对紧密连接蛋白表达的影响[J]. 解剖学研究, 2020, 42 (6): 505-509, 514.
 - [24] 张振, 潘明, 周南, 等. 富氢水对感染性休克大鼠肠损伤及对 NF- κ B/Nrf-2 表达的影响[J]. 解剖科学进展, 2020, 26 (2): 154-157, 161.
 - [25] SHEN N Y, BI J B, ZHANG J Y, et al. Hydrogen-rich water protects against inflammatory bowel disease in mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress and promoting heme oxygenase-1 expression[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23 (8): 1375-1386.
 - [26] LEBARON T W, ASGHARZADEH F, KHAZEI M, et al. Molecular hydrogen is comparable to sulfasalazine as a treatment for DSS-induced colitis in mice[J]. EXCLI J, 2021, 20: 1106-1117.
 - [27] SONG L, ZHANG Y, ZHU C, et al. Hydrogen-rich water partially alleviate inflammation, oxidative stress and intestinal flora dysbiosis in DSS-induced chronic ulcerative colitis mice[J]. Adv Med Sci, 2022, 67 (1): 29-38.
 - [28] PENG J, HE Q, LI S, et al. Hydrogen-rich water mitigates LPS-induced chronic intestinal inflammatory response in rats via Nrf-2 and NF- κ B signaling pathways[J]. Vet Sci, 2022, 9 (11): 621.
 - [29] CHEN H, SUN Y P, LI Y, et al. Hydrogen-rich saline ameliorates the severity of L-arginine-induced acute pancreatitis in rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 393 (2): 308-313.
 - [30] ZHANG D Q, FENG H, CHEN W C. Effects of hydrogen-rich saline on taurocholate-induced acute pancreatitis in rat[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 731932.
 - [31] HAN B, ZHOU H, JIA G, et al. MAPKs and Hsc70 are critical to the protective effect of molecular hydrogen during the early phase of acute pancreatitis[J]. FEBS J, 2016, 283 (4): 738-756.
 - [32] CHEN L, MA C, BIAN Y, et al. Hydrogen treatment protects mice against chronic pancreatitis by restoring regulatory T cells loss[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44 (5): 2005-2016.
 - [33] 李悦娴, 秦树存, 张锦. 富氢水对小鼠脓毒症胰腺损伤的改善作用[J]. 天津医药, 2021, 49 (8): 808-812.
 - [34] 骆助林, 任建东, 田伏洲, 等. 氢气生理盐水对创伤性胰腺炎大鼠氧化应激损伤作用的研究[J]. 重庆医学, 2013, 42 (4): 361-362, 366.

- [35] 骆助林, 任建东, 田伏洲, 等. 氢气生理盐水对大鼠创伤性胰腺炎的保护作用[J]. 广东医学, 2012, 33 (16): 2383-2385.
- [36] FUKUDA K, ASOH S, ISHIKAWA M, et al. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361 (3): 670-674.
- [37] LIU Y, YANG L, TAO K, et al. Protective effects of hydrogen enriched saline on liver ischemia reperfusion injury by reducing oxidative stress and HMGB1 release[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 12.
- [38] ZHAI X, CHEN X, LU J, et al. Hydrogen - rich saline improves non-alcoholic fatty liver disease by alleviating oxidative stress and activating hepatic PPAR α and PPAR γ [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15 (3): 1305-1312.
- [39] LIN C P, CHUANG W C, LU F J, et al. Anti-oxidant and anti-inflammatory effects of hydrogen-rich water alleviate ethanol-induced fatty liver in mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (27): 4920-4934.
- [40] 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.
- [41] KAWAI D, TAKAKI A, NAKATSUKA A, et al. Hydrogen-rich water prevents progression of nonalcoholic steato - hepatitis and accompanying hepatocarcinogenesis in mice [J]. *Hepatology*, 2012, 56 (3): 912-921.
- [42] LEE P C, YANG Y Y, HUANG C S, et al. Concomitant inhibition of oxidative stress and angiogenesis by chronic hydrogen-rich saline and N-acetylcysteine treatments improves systemic, splanchnic and hepatic hemodynamics of cirrhotic rats[J]. *Hepatol Res*, 2015, 45 (5): 578-588.
- [43] LI H, BAI G, GE Y, et al. Hydrogen-rich saline protects against small-scale liver ischemia-reperfusion injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *Life Sci*, 2018, 194: 7-14.
- [44] LIU Q, SHEN W F, SUN H Y, et al. Hydrogen-rich saline protects against liver injury in rats with obstructive jaundice[J]. *Liver Int*, 2010, 30 (7): 958-968.
- [45] ZHANG Q, PIAO C, XU J, et al. Comparative study on protective effect of hydrogen rich saline and adipose-derived stem cells on hepatic ischemia-reperfusion and hepatectomy injury in swine[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109453.
- [46] TAN Y C, XIE F, ZHANG H L, et al. Hydrogen - rich saline attenuates postoperative liver failure after major hepatectomy in rats[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, 38 (3): 337-345.
- [47] KOROVLEJ 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.
- [48] 熊珊珊, 石英英, 石汉平. 活性氧与肿瘤研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21 (13): 1045-1048.
- [49] 周晓, 李宪孟, 秦树存. 氢气对原代人大肠腺癌细胞生长的抑制作用及其影响因素[J]. 山东医药, 2018, 58 (24): 14-17.
- [50] 张瑶, 姜婧, 周海玥, 等. 富氢水对结直肠癌荷瘤小鼠肿瘤的生长抑制作用及其机制[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37 (9): 1082-1087.
- [51] ZHANG X, TAO G, ZHAO Y, et al. Molecular hydrogen inhibits colorectal cancer growth via the AKT/SCD1 signaling pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 8024452.
- [52] AKAGI J, BABA H. Hydrogen gas restores exhausted CD8⁺ T cells in patients with advanced colorectal cancer to improve prognosis[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41 (1): 301-311.
- [53] ASGHARZADEH F, TARNAVA A, MOSTAFAPOUR A, et al. Hydrogen - rich water exerts anti - tumor effects comparable to 5-fluorouracil in a colorectal cancer xenograft model[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2022, 14 (1): 242-252.

(2023-08-19收稿;2023-09-10修回)

(本文编辑:欧洋肖)