

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.18.032

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220429.0950.006.html\(2022-04-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220429.0950.006.html(2022-04-29))

氢气对神经系统疾病治疗作用的研究进展*

肖琦凡,康曼德 综述,唐 彬,朱宇清[△] 审校

(中日友好医院国际部全科医学科,北京 100191)

[摘要] 氢气是近年来医学研究领域的热点之一。研究表明,氧化应激与神经退行性变、谵妄、缺血再灌注损伤、卒中、外伤性脑损伤等多种神经系统疾病有密切的联系。氢气是一种具有重要生物学功能的分子,具有高穿透性和快速弥散能力,可突破血脑屏障,并到达线粒体及细胞通路层面,通过抗氧化、减轻炎症反应和细胞凋亡的作用,治疗神经系统疾病,改善预后。氢气可以通过吸入、静脉或腹腔射入氢盐水等方式摄入,该文就氢气在神经系统常见疾病中的治疗作用做一综述。

[关键词] 氢气;氧化应激;抗氧化;神经系统;神经保护;综述

[中图法分类号] R741.05 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)18-3217-04

Advances in the therapeutic effects of hydrogen on neurological disorders*

XIAO Qifan, KANG Mande, TANG Bin, ZHU Yuqing[△]

(Department of International Medical, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100191, China)

[Abstract] Hydrogen is one of the hot spots in the field of medical research in recent years. Studies have shown that oxidative stress is closely linked to a variety of neurological disorders such as neurodegeneration, delirium, ischemia-reperfusion injury, stroke, and traumatic brain injury. Hydrogen is a biologically important molecule with high penetration and rapid diffusion capabilities, breaking the blood-brain barrier and reaching the mitochondrial and cellular pathway levels. It treats neurological disorders and improves prognosis by acting as an antioxidant, reducing inflammatory responses and apoptosis. Hydrogen can be administered by inhalation, intravenous or intraperitoneal injection of hydrogen saline. This article provides a review of the therapeutic role of hydrogen in common neurological disorders.

[Key words] hydrogen; oxidative stress; antioxidant; nervous system; neuroprotection; review

氢气是自然界最简单的元素,曾经一直被视为惰性气体。自 2007 年发现氢气可改善脑缺血再灌注损伤以来,大量的研究开始探寻氢气的治疗和保护作用^[1]。至目前已有大量关于氢气用于疾病治疗的报道,其疗效已在多种疾病模型中得到验证,包括组织的缺血再灌注^[2]、神经退行性疾病^[3]、动脉粥样硬化、视网膜病变、内耳毛细胞^[4]、突触、半月板损伤等。氢气作为一种新型的医学气体分子,摄入方式包括吸入、口服、静脉注射等,其安全性亦得到验证。本文就氢气作为药物在神经系统疾病中发挥作用的机制及应用前景进行阐述,为临床应用提供依据支持。

1 氧化应激在神经系统疾病中的作用

大脑本身相对于其他器官而言,有着高水平的氧气消耗,却有着较低的抗氧化水平,因此,特别容易受

到氧化应激的影响。氧化应激会使海马神经元损伤,从而影响认知功能和学习能力^[5]。保持氧化还原的稳态是维持大脑正常功能的关键^[6]。氧化应激-炎症因子中一个重要的转录因子就是细胞核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)^[7]。Nrf2 是细胞抗氧化防御机制的主要调控因子,它通过与抗氧化应答元件 (antioxidant response element, ARE) 结合,调节多种抗氧化或解毒酶的表达。抗氧化应激信号通路的失调可引起炎症反应, Nrf2 的激活将刺激 II 相解毒酶基因和抗氧化酶基因的表达上调,诱导 II 相解毒酶的表达增加,其中包括血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、NADPH 氧化还原酶 1 (NADH oxidoreductase 1, NQO1)、谷胱

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81273820)。 作者简介:肖琦凡(1988—),主治医师,博士,主要从事全科医学、慢病管理和氢气医学研究。 [△] 通信作者, E-mail: emmazhu2005@126.com。

甘肽 S 转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 等。而 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 对 Nrf2 进行负调控, 也参与到这个信号通路中。

Nrf2 的下游产物如 HO-1、SOD 具有免疫调节和抗炎作用, 其免疫调节功能的发挥主要是通过抑制巨噬细胞活性、胆绿素还原酶和一氧化碳的产生, 以及促炎胆红素的降解。Nrf2 可通过 HO-1 选择性抑制细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-10 的上调, 调控趋化因子、环氧化酶 2 型、一氧化氮合成酶等的表达, 从而介导炎症的发展。炎性因子可破坏血脑屏障进入中枢, 进一步导致中枢神经炎症。IL-1 β 和 IL-6 是启动机体炎性反应的细胞因子, 可触发下游炎性瀑布反应。IL-1 β 激活淋巴细胞后, 诱导其他炎性因子的释放^[8], 最终导致神经元的炎性损伤。因此, Keap1/Nrf2/ARE 通路是细胞抗氧化防御系统的核心参与者, 介导 200 多种抗氧化、解毒和药物运输相关蛋白的转录激活, 维持细胞内氧化还原稳态^[9]。Nrf2 的抗氧化应激在大脑发挥着积极的作用。

2 氢气的选择性抗氧化作用

选择性抗氧化作用是氢气最根本的作用, 当前氢气的临床应用也主要基于此特性。氢气可中和机体氧化应激反应中产生的氧自由基, 并选择性中和过氧亚硝基阴离子、羟自由基等高活性自由基, 从而发挥有效的抗氧化作用。氧化应激损伤主要由活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 引起, 游离自由基-OH 和 ON 是具有细胞毒性的 ROS^[10], 而氢气可针对性降低此二种细胞毒性 ROS 的水平^[11]。炎性反应贯穿于多种神经疾病发生、发展的始终, 其瀑布级联反应涉及免疫细胞的激活和炎性因子的释放。多项临床研究证实氢气可通过下调促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6 和高速率族蛋白-1 的水平^[12], 上调抗炎细胞因子 IL-10 的表达, 以及降低趋化因子角质形成细胞、巨噬细胞炎性因子-1 α 、巨噬细胞炎性因子-2 和单核细胞趋化蛋白-1 的水平, 从而发挥抗炎作用^[13]。氢气能够有效地穿过生物膜, 到达线粒体及细胞核层面^[14], 并易穿透血脑屏障。滕娜等^[14]采用兔溺水模型造成急性肺损伤, 发现氢气吸入可激活 Nrf2 信号通路, 增加血清中 miRNA、HO-1 蛋白、Nrf2 下游抗氧化蛋白产物的表达水平, 从而减轻肺损伤, 提示氢气的抗氧化机制可能与激活 Nrf2 通路关系密切^[15-16]。综合以上研究结论, 氢气发挥抗炎作用可能是通过激活氧化应激通路, 增加抗炎因子表达, 并抑制促炎因子释放来实现的。目前发现与氢气发挥抗氧化作用有关的包括 Nrf2/HO-1、核因子- κ B、Rho^[17] 等在内的多条信号通路, 但其中涉及的具体靶向分子

尚未完全明确, 亦可能存在未知的基因和信号通路, 因此尚需深入研究。

3 氢气对神经系统疾病的治疗作用

3.1 氢气对神经退行性病变的改善作用

氢气以其小分子、易通过血脑屏障、选择性抗氧化化的特点, 在神经系统疾病治疗方面具有潜在应用价值。氧化应激被广泛认为是导致神经退行性变 (neurodegenerative diseases, NDD) 的原因之一, 包括痴呆和帕金森病。应激反应可引起机体氧化损伤, 抑制海马神经元的再生, 从而进一步破坏学习和认知功能。具有抗氧化应激作用的信号通路是机体防御神经退行性疾病的主要保护系统, 同时为治疗神经退行性疾病提供了干预靶点。TAN 等^[18]发现氢气改善阿尔茨海默病的机制主要是通过抗炎、抗氧化应激、抗凋亡、调节自噬及激活激素信号通路等途径。氢气通过减轻神经元的炎性损伤来减慢阿尔茨海默病的病情发展并改善预后。

3.2 氢气对急性认知功能障碍的改善作用

术后谵妄是手术患者常见的急性认知功能障碍, 可导致围术期死亡率的上、住院时间延长及医疗费用的增加^[19]。比较谵妄和未发生谵妄的手术患者发现, 两者的抗氧化基因表达谱并不相同, 因此, 血清中多个免疫因子水平也存在差异^[9]。有研究发现, 谵妄患者脑内小胶质细胞、星形胶质细胞活性增高, IL-6 水平增加^[20], 进一步证明了谵妄的炎症机制。该学者还发现与非谵妄患者相比, 谵妄患者 IL-6 和 IL-8 水平的变化有差异, 两者具有不同的时相表现, IL-6 水平在谵妄发生时增高, 而 IL-8 水平增高发生在谵妄前; 与低活动型谵妄患者相比, 高活动型或混合型谵妄患者具有较高的 IL-6 水平。提示炎性细胞因子可能参与促进神经元损伤, 促使谵妄的发生。XIN 等^[21]研究揭示吸入高浓度氢气可抑制大鼠术后炎性反应, 减轻神经元凋亡, 从而改善术后急性认知功能障碍。KIYOMI 等^[3]研究发现向肝切除术后少量腹腔内注射富氢生理盐水可减轻术后急性认知功能障碍。刘刚等^[22]研究证实, 氢氧 2:1 吸入可降低老年患者骨折术后谵妄的发生率。氢气改善急性认知功能障碍的机制可能与调控炎症反应和改善氧化应激状态有关^[6]。

3.3 氢气对脑动脉粥样硬化的干预作用

氧化应激与动脉粥样硬化的形成和发展密切相关。被氧化的低密度脂蛋白在动脉粥样硬化中起推动作用, 可能通过结合细胞表面的低密度脂蛋白受体 (lectin-like oxidized LDL receptor-1, LOX-1) 来促使内皮功能障碍。炎性细胞因子 TNF- α 可上调 LOX-1 的表达。氢气治疗降低斑块血清被氧化的低密度脂蛋白胆固醇水平, 同时抑制内质网应激, 减少主动脉

ROS 积累^[23],其机制可能与 Nrf2 的激活相关。氢气亦被发现具有调节血脂水平的作用。已有研究发现,氢气吸入可能通过影响代谢综合征大鼠模型的一般状态、脂质代谢参数来发挥保护作用^[24]。

3.4 氢气对缺血再灌注损伤的保护作用

氧化应激是脑缺血再灌注所致神经元损伤的主要原因。氧化应激反应中产生的 ROS 在缺血再灌注损伤的发生、发展过程中起到关键作用^[25]。高活跃自由基可通过诱导脂质过氧化、细胞核内 DNA 修饰和蛋白质变性等多种途径导致神经元坏死,也可通过损伤线粒体途径致细胞色素 C(cytochrome C,CytC)释放,激活下游通路中多种蛋白导致细胞核内 DNA 损伤^[26]。氢气可选择性中和游离的羟自由基、过氧亚硝基阴离子等毒性自由基,从而减轻脑缺血再灌注损伤^[27]。谭永星等^[28]对全脑缺血再灌注后的大鼠吸入高浓度氢气进行干预,发现其水迷宫试验结果优于对照组,海马 CA1 区神经元核蛋白(NeuN)阳性细胞计数亦有明显差异,提示氢气对缺血再灌注后的海马体神经元具有保护作用,可改善大鼠的认知能力,其机制可能与氢气减少再灌注氧化应激损伤,进而保护神经元的剩余功能等有关。

3.5 氢气对外伤性脑损伤的治疗作用

外伤性脑损伤是导致年轻患者功能障碍甚至死亡的重要原因。外伤后的神经系统氧化应激和免疫炎症反应是加重损伤的主要病理机制。免疫炎症反应启动后,可产生钙离子内流、线粒体障碍等一系列级联反应,引起损伤加重。王跃振等^[29]采用吸入高浓度氢气的方式对创伤性脑损伤大鼠进行干预,结果显示干预组神经元损伤减轻,促凋亡蛋白 bax、半胱氨酸蛋白酶-3 及氧化应激相关蛋白髓过氧化物酶、HO-1 水平明显降低,抗凋亡蛋白 bcl-2 水平明显升高。

氢气对脑弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury, DAI)亦具有改善作用。DAI 与传统的外伤性脑损伤定义不同,以广泛性轴索损伤为主要病理变化。DAI 的病理机制目前尚不完全清楚,但免疫炎症反应在其中的作用是当前的研究热点。国内研究者通过腹腔注射氢气对 DAI 大鼠模型进行干预,发现干预组较对照组的脑组织形态学有明显改善,胶质纤维酸性蛋白阳性细胞数目减少,IL-6、IL-1 β 和磷酸化的 c-Jun 氨基末端激酶(p-JNK)表达水平均较对照组降低^[30]。提示免疫炎症反应推动了 DAI 后的病理生理过程,星形胶质细胞的活化和炎症因子的大量释放导致 DAI 后脑组织损伤的进行性加重,而氢气作为抗氧化剂通过抑制上述病理生理机制从而改善 DAI 急性期脑损伤,亦使对 DAI 预后的改善成为可能。

4 小 结

氢气作为一种安全有效的治疗气体,在疾病治疗

方面有巨大的潜在优势和应用前景。氢气以其小分子、易扩散的特点,可在神经元线粒体、细胞核及其亚结构水平发挥作用。基于其选择性抗氧化应激的特性,可改善神经退行性疾病、脑缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化及外伤后的免疫炎症反应等多种神经系统疾病的进展。但仍有潜在机制及应用范畴未能揭晓,因此,需要进一步的临床和基础研究,为神经系统疾病的治疗提供新的方式。

参考文献

- [1] 贺思缘,刘越好,党杨杰,等. 氢气在医学领域的应用[J]. 医学信息,2021,34(2):39-41.
- [2] 万强,李庭庭,肖媛,等. 吸入高浓度氢气对大鼠脑缺血-再灌注损伤的影响[J]. 中国脑血管病杂志,2021,18(5):303-310.
- [3] KIYOMI NISHIMAKI T A, IKUROH OHSAWA E N, CHIAKI IKEJIMA T Y, 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.
- [4] 石磊,于宁,秦含黛,等. 氢气对噪声性聋的有效防护时间及机制研究[J]. 中华耳科学杂志,2021,19(1):66-70.
- [5] RYAN S L, KIMCHI E Y. Evaluation and management of delirium[J]. *Semin Neurol*, 2021,41(5):572-587.
- [6] WANG Z, WANG G, XIE K. Prospects of molecular hydrogen in perioperative neuroprotection from basic research to clinical application [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020,33(5):655-660.
- [7] LU M C, JI J A, JIANG Z Y, et al. The Keap1-Nrf2-ARE pathway as a potential preventive and therapeutic target: an update[J]. *Med Res Rev*, 2016,36(5):924-963.
- [8] CHEN J B, KONG X F, MU F. High-flow hydrogen inhalation might suppresses the immune function of middle-aged participants: a self-controlled study[J]. *Med Gas Res*, 2021,11(1):12-17.
- [9] MALDONADO J R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2013,21(12):1190-222.
- [10] HIRANO S I, YAMAMOTO H, ICHIKAWA Y, et al. Molecular hydrogen as a novel antitu-

- mor agent; possible mechanisms underlying gene expression [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16):8724.
- [11] NIA A M, KALANTARIPOUR T P, BASIRI M, et al. Nepeta dschuparensis bornm extract moderates COX-2 and IL-1 β proteins in a rat model of cerebral ischemia[J]. *Iran J Med Sci*, 2017, 42(2):179-186.
- [12] 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.
- [13] LUCAS K, ROSCH M, LANGGUTH P. Molecular hydrogen (H₂) as a potential treatment for acute and chronic fatigue [J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2021, 354(4):e2000378.
- [14] 滕娜, 孙明洁, 李会. 吸入氢气对重症急性胰腺炎大鼠肺损伤的影响[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(15):26-28.
- [15] QI B, YU Y, WANG Y, et al. Perspective of molecular hydrogen in the treatment of sepsis [J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(5):667-678.
- [16] 张红涛, 刘玲玲, 于洋, 等. 吸入氢气对脓毒症小鼠急性肺损伤时肺组织 Rho/ROCK 通路的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(7):843-846.
- [17] AVELINO-SILVA T J, CAMPORA F, CURI-ATI J A, et al. Association between delirium superimposed on dementia and mortality in hospitalized older adults: a prospective cohort study[J]. *PLoS Med*, 2017, 14(3):e1002264.
- [18] TAN X, SHEN F, DONG W L, et al. The role of hydrogen in Alzheimer's disease [J]. *Med Gas Res*, 2018, 8(4):176-180.
- [19] WANG Y, SHEN X. Postoperative delirium in the elderly: the potential neuropathogenesis [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2018, 30(11):1287-1295.
- [20] HSHIEH T T, INOUYE S K, OH E S. Delirium in the elderly[J]. *Clin Geriatr Med*, 2020, 36(2):183-199.
- [21] XIN Y, LIU H, ZHANG P, et al. Molecular hydrogen inhalation attenuates postoperative cognitive impairment in rats [J]. *Neuroreport*, 2017, 28(11):694-700.
- [22] 刘刚, 王如意, 于泳浩, 等. 氢气吸入对老年患者髋部骨折术后谵妄的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(7):643-646.
- [23] SONG G, ZONG C, ZHANG Z, et al. Molecular hydrogen stabilizes atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor-knockout mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 87:58-68.
- [24] LIU B, XUE J, ZHANG M, et al. Hydrogen inhalation alleviates nonalcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome rats[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4):2860-2868.
- [25] YIN T, BECKER L B, CHOUDHARY R C, et al. Hydrogen gas with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation improves survival after prolonged cardiac arrest in rats [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1):462.
- [26] 刘玉祥, 富路. 氢气对氧化应激影响的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(9):997-1000.
- [27] 王子成, 张野, 王刚, 等. 氢气改善冠状动脉旁路移植术患者血中氧化应激和炎性因子水平[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2019, 40(8):720-724.
- [28] 谭永星, 袁楠楠, 夏裕宁, 等. H₂ 对大鼠全脑缺血再灌注损伤后海马 CA1 区神经元及树突棘的保护作用[J]. *中华神经医学杂志*, 2016, 15(11):1091-1097.
- [29] 王跃振, 李庭庭, 曹红玲, 等. 吸入高浓度氢气对大鼠创伤性脑损伤的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(10):1011-1015.
- [30] 王露, 殷振宇, 王一峰, 等. 氢气在老年神经系统常见疾病中的应用研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(10):1118-1120.