

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.13.050

富氢盐水对缺血再灌注损伤保护作用的研究进展

孙立¹ 谢克亮² 马亚群¹ 潘宁玲¹ 张宏^{1△}

(1 解放军总医院麻醉科 北京 100000; 2 天津医科大学总医院麻醉科 天津市麻醉学研究所 天津 300052)

摘要:缺血是临床疾病中最常见原因之一,缺血再灌注损伤是脑缺血等器官缺血最重要病理生理过程,缺血性疾病通常可在早期采用溶栓和抗自由基损伤等技术来防治。氢气目前仅作为保健品使用,尚未应用于临床,富氢盐水作为一种含氢注射液,能够减少缺血再灌注损伤,减轻炎症反应,抑制细胞凋亡,减少氧化应激,从而对器官起到明确的保护作用。缺血再灌注损伤在临床发生率极高,富氢盐水作为一种能够普及、应用方便的保护剂,具有广泛的应用前景。富氢盐水用于防治缺血再灌注导致的组织损伤和器官功能障碍的可能机制为降低氧化应激、减少细胞凋亡和抑制炎症因子上调。

关键词:富氢盐水;缺血再灌注损伤

中图分类号:R33,R364 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)13-2580-03

The Protective Effects of Hydrogen-rich Saline on Ischemia-reperfusion Injury

SUN Li¹, XIE Ke-liang², MA Ya-qun¹, PAN Ning-ling¹, ZHANG Hong^{1△}

(1 General Hospital of People's Liberation Army, Department of Anesthesiology, Beijing 100000, China;

2 Department of Anesthesiology, Tianjin Medical University, Tianjin, 300052, China)

ABSTRACT: Ischemic is the most common clinical disease. Ischemia-reperfusion injury is the most important pathophysiological processes of cerebral ischemia. Ischemic disease can usually be attenuate in the early stage by thrombolytic, anti-oxygen free radical damage or other techniques. Hydrogen is currently used only as supplements and have not been used in clinic. Hydrogen-rich saline which has plenty of hydrogen can be used for prevention and treatment of tissue damage and organ dysfunction induced by ischemia-reperfusion injury. Hydrogen-rich saline can reduce ischemia-reperfusion injury and inflammation reaction, inhibit apoptosis, decreased oxidative stress and thus plays a protective effect. Its possible mechanism maybe reduction of oxidative stress, reduction of apoptosis and inhibition of inflammatory factors.

Key words: Hydrogen-rich brine; Ischemia-reperfusion injury

Chinese Library Classification(CLC): R33, R364 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)13-2580-03

缺血所引的组织损伤是致死性疾病的主要原因。在缺血性疾病治疗过程中,对组织造成损伤的主要因素不是缺血本身,而是恢复血液供应后过量的自由基攻击这部分重新获得血液供应的组织内的细胞造成的,这种损伤叫做“组织缺血再灌注损伤”。氢是自然界最简单的元素,氢气是无色、无嗅、无味、具有一定还原性的双原子气体。2007年,研究发现氢气可选择性中和羟自由基和亚硝酸阴离子,而后两者是氧化损伤的最重要介质。该研究迅速引起广泛关注,并引起了研究氢气治疗疾病的热潮。大量研究发现低浓度氢气或富氢水或富氢盐水对70多种疾病具有神奇的保护作用,包括缺血再灌注损伤、脓毒症、多器官衰竭、2型糖尿病、阿尔茨海默病、帕金森病、脑创伤、糖尿病、肿瘤、放射病,等等。氢对很多疾病具有治疗作用,具有十分广泛的应用前景,也推翻了氢气属于生理性惰性气体的观点。本文拟对富氢盐水在缺血再灌注损伤中的保护作用进行综述。

1 氢气对多种疾病具有神奇的治疗作用

氢是自然界最简单的元素,氢气是无色、无嗅、无味、具有一定还原性的双原子气体。氢气的溶解度比较低,且不能被机体大量吸收,所有,人们一直没有重视氢在高等生物体内的作用。因此,大部分生物学家一直认为,氢气属于生理性惰性气体。

早期有少数人认为,氢气在生物体内具有抗氧化作用,1975年,Dole等在《Science》发表论文证明,连续呼吸8个大气压97.5%氢气(2.5%氧)14天,高压氢气可有效治疗动物皮肤恶性肿瘤,并认为是通过抗氧化作用^[1]。2001年,Gharib等发现呼吸高压氢气可治疗肝曼森血吸虫感染引起的炎症反应,首次证明氢气具有抗炎作用,并提出氢气与羟自由基直接反应是治疗炎症损伤的基础^[2]。但上述研究并没有引起广泛注意,主要原因可能是高压氢难以作为一般临床治疗手段。

2007年,Ohsawa等在《Nature Medicine》报道^[3]:动物呼吸2%的氢气可显著改善脑缺血再灌注损伤,他们证明氢气可选择性中和羟自由基和亚硝酸阴离子,而后两者是氧化损伤的最重要介质。该研究迅速引起广泛关注,并引起了研究氢气治疗

作者简介:孙立(1983-),女,博士研究生,主要研究方向:围术期器官保护

△通讯作者:张宏,E-mail: sallysun410@yahoo.com

(收稿日期:2013-10-05 接受日期:2013-12-13)

疾病的热潮。近 4 年来,大量研究发现低浓度氢气或富氢水或富氢盐水对 30 多种疾病具有神奇的保护作用,包括缺血再灌注损伤、脓毒症、多器官衰竭、2 型糖尿病、阿尔茨海默病、帕金森病、脑创伤、糖尿病、肿瘤、放射病,等等(图 1)^[3-14]。上述研究表明:氢对很多疾病具有治疗作用,具有十分广泛的应用前景,也推翻了氢气属于生理惰性气体的观点。

关于氢气治疗疾病的具体机制目前仍不十分清楚,初步发现是通过选择性抗氧化、抗炎和抗凋亡^[3-14]。

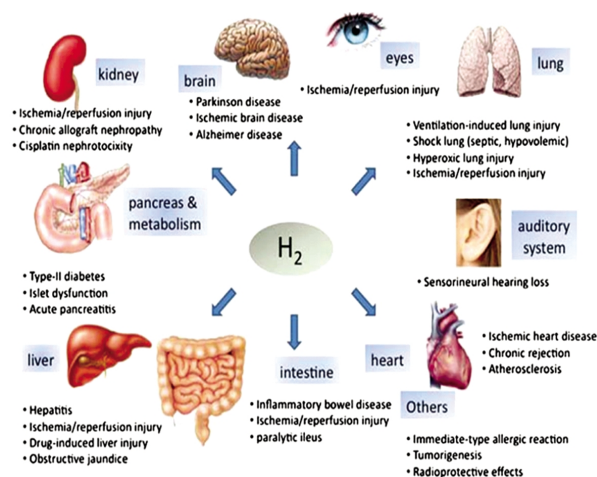


图 1 氢气治疗疾病的研究进展

Fig.1 Advances in hydrogen gas treatment for diseases

2 富氢盐水的发现

呼吸一定浓度的氢可治疗脑缺血再灌注损伤,但是,通过呼吸的方法不仅在气体混合过程中存在爆炸的危险,而且需要比较特殊的设备,操作比较复杂,在临床上难以推广,因此,寻找更加实用的给药方法也是需要探讨的问题。

2011 年,Cai 等^[15]在 Brain reaserch 上发表的一篇文章中首次提出一种含有浓度为 0.2~1.0 mM 氢气的含氢注射液用于防治脑缺血等导致的组织损伤和器官功能障碍。他提出通过脱气处理、低温预处理、注入纯氢气、加压助溶等步骤制备的含氢注射液对新生大鼠脑缺血缺氧损伤模型具有明显的保护作用,能明显减少脑梗死体积、减轻组织损伤、减少神经组织细胞凋亡数量。由此引发了关于富氢盐水的研究热潮。

富氢盐溶液优于氢气的特点就是安全性、给药的方便性和更高的溶解度,已证实高于 4%的氢气浓度可导致炎症与危险,应用氢气还需要密封的房间或者面罩,条件复杂应用并不广泛,如能证明富氢盐水与氢气在功能和效用基本上一致,那么对于将氢气的保护作用应用与临床将具有飞跃性的意义。然而氢气盐溶液和氢气本身的药代动力学有什么不同还不清楚。以前的研究有用氢气水溶液灌胃给药的,即使口服给药是安全的但是水中的氢气容易蒸发并在胃中和小肠中损失,就很难控制浓度和吸收了。Cai^[15]在文章中提出利用腹膜注射给药就能达到迅速抽取药液迅速注射,从而避免氢气逸失,同时可以达到更高的给药浓度和准确度。

3 富氢盐水对缺血再灌注损伤的保护作用及其机制

富氢盐水作为一种饱和氢气盐水,具有临床应用安全方便等特点,其抗氧化、抗炎性能在各种动物模型中的被广泛研究。目前发现,富氢盐水对多种疾病具有保护作用,包括阿尔茨海默病、缺氧缺血性脑病、脑缺血再灌注损伤、神经退行性疾病和放射病等^[15-19]。

前文已经提及,Cai 等^[15]的研究发现富氢盐水对新生大鼠脑缺血缺氧损伤模型具有明显的保护作用,能明显减少脑梗死体积、减轻组织损伤、减少神经组织细胞凋亡数量。其可能机制为有效降低 caspase-3 活性、MDA, Iba-1 水平、梗死体积,提高长期神经行为功能。

作为一种生物化学抗氧化剂,富氢盐水在肺缺血再灌注损伤中的作用被 Liu 等^[20]阐明。使用富氢盐水治疗兔模型,刘等证明富氢盐水可以降低氧化和炎症指标 MDA 和 MPO,同时可以提高缺血再灌注中降低的抗氧化酶 SOD。

Chen 等^[21]也发现,大鼠肠缺血再灌注 30min 后给予富氢盐水能够明显改善肠舒缩功能障碍,提高平滑肌功能。其可能机制为抑制肠细胞的调亡,减少中性粒细胞浸润,抑制氧化应激反映以及促进肠上皮细胞的增殖有关。

Zheng 等^[22]同样在肠缺血再灌注损伤模型中观察到了富氢盐水的保护作用,但其机制研究表明富氢盐水能够减少急性肠损伤的炎症反应和氧化应激,主要为降低血浆 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、组织型 MDA、MPO。

Shingu 等^[23]在肾脏缺血再灌注损伤模型上通过对光镜下超微结构病理学和血浆中 8- 羟基脱氧鸟嘌呤水平的研究发现富氢盐水可以显著减少肾脏组织间隙的缺血水肿,减少线粒体因缺血再灌注损伤引起的形态学改变。

除此之外,富氢盐水还相继被发现在脊髓缺血再灌注损伤以及视网膜缺血再灌注损伤中发挥明显的保护作用^[24,25]。

综上所述,富氢盐水已被证实各类器官的缺血再灌注损伤中都能发挥保护作用,尽管不同研究所关注的细胞指标不同,但这些研究都证明富氢盐水能够降低氧化应激、减少细胞调亡和抑制炎症因子上调,从而发挥器官保护效应。

4 富氢盐水研究面临的挑战

传统上,缺血再灌注损伤常常在急性出血、烧伤、休克、脓毒症、动脉栓塞、器官移植等疾病和状态中发生。富氢盐水作为一种新型的细胞保护剂在使用方便性、效果明确性等方面都具有明显的优势,因此也掀起了关于富氢盐水研究的热潮。然而,富氢盐水的研究目前还仅仅局限于单一或几种动物模型的层面,后续的研究仍有很长的路要走。首先,缺血再灌注损伤的发病原因多样,病理生理进程及其复杂,除了急性损伤外往往还存在远期损伤效应。富氢盐水能否解决缺血再灌注远期损伤效应或改善陈旧性缺血再灌注损伤都有待证实。其次,目前的动物模型多局限于大鼠,对于一种疾病的模型至少要采用两种以上的动物模型互相印证,结果才更有说服力,离进入临床才能更进一步。最后,目前对富氢盐水保护作用的机制研究还局限在形态学、免疫组化等较为为基础的研究方法。缺乏细胞间效应传递通路的研究,不同机制之间是否存在共同的细胞信号通路,其下游通路如何发挥作用,都需要研究者进一步从分子生物学、细胞信号通路甚至基因组学的角度进行研究和思考。

可以肯定的是,富氢盐水能够减少缺血再灌注损伤,减轻炎性反应,抑制细胞凋亡,减少氧化应激,从而对器官起到明确的保护作用。缺血再灌注损伤在临床发生率极高,富氢盐水作为一种能够普及、应用方便的保护剂,具有广泛的应用前景。其后续作用机制的深入研究,将为富氢盐水早日应用于临床打下坚实的基础。

参考文献(References)

- [1] Dole M, Wilson FR, Fife WP. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer[J]. Science, 1975,190:152-154
- [2] Gharib B, Hanna S, Abdallahi OM, et al. Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasite-induced liver inflammation[J]. CR Acad Sci III,2001,324:719-724
- [3] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals [J]. Nat Med,2007,13:688-694
- [4] Xie K, Yu Y, Pei Y, et al. Protective Effects of Hydrogen Gas on Murine Polymicrobial Sepsis via Reducing Oxidative Stress and HMGB1 Release[J]. Shock,2010,34:90-97
- [5] Xie K, Yu Y, Zhang Z, et al. Hydrogen Gas Improves Survival Rate and Organ Damage in Zymosan-Induced Generalized Inflammation Model[J]. Shock,2010,34:495-501
- [6] Ji X, Liu W, Xie K, et al. Beneficial effects of hydrogen gas in a rat model of traumatic brain injury via reducing oxidative stress[J]. Brain Res,2010,1354:196-205
- [7] Fukuda KI, 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: 670-674
- [8] Fu Y, Ito M, Fujita Y, et al. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease[J]. Neurosci lett,2009,453:81-85
- [9] Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Biochem Biophys Res Commun,2008,373:30-35
- [10] Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, et al. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice [J]. Biochem Biophys Res Commun,2008,377:1195-1198
- [11] 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, 2008,28:137-143
- [12] Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T, et al. Consumption of Molecular Hydrogen Prevents the Stress-Induced Impairments in Hippocampus-Dependent Learning Tasks during Chronic Physical Restraint in Mice[J]. Neuropsychopharmacology,2009,34:501-508
- [13] Huang Y, Xie, Li J, et al. Beneficial Effects of Hydrogen Gas against Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits [J]. Brain Res, 2010,1378:125-136
- [14] Li J, Wang C, Zhang JH, et al. Hydrogen-rich saline improves memory function in a rat model of amyloid-beta-induced Alzheimer's disease by reduction of oxidative stress[J]. Brain Res,2010,1328:152-161
- [15] Cai J, Kang Z, Liu K, et al. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model [J]. Brain Res,2009,1256: 129-37
- [16] Wang C, Li J, Liu Q, et al. Hydrogen-rich saline reduces oxidative stress and inflammation by inhibit of JNK and NF- κ B activation in a rat model of amyloid-beta-induced Alzheimer's disease [J].Neurosci Lett, 2011,491:127-132
- [17] Sun Q, Cai J, Zhou J, et al. Hydrogen-rich saline reduces delayed neurologic sequelae in experimental carbon monoxide toxicity[J]. Crit Care Med,2011,39:765-769
- [18] Shen L, Wang J, Liu K, et al. Hydrogen-rich saline is cerebroprotective in a rat model of deep hypothermic circulatory arrest [J]. Neurochem Res,2011,36:1501-1511
- [19] Ji Q, Hui K, Zhang L, et al. The effect of hydrogen-rich saline on the brain of rats with transient ischemia[J]. J Surg Res,2011,168:e95-101
- [20] Li H, Zhou R, Liu J, et al. Hydrogen-Rich Saline Attenuates Lung Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits[J]. J Surg Res,2011,Oct 25
- [21] Chen H, Sun YP, Hu PF, et al. The Effects of Hydrogen Rich Saline on the Contractile and Structural Changes of Intestine Induced by Ischemia-Reperfusion in Rats[J]. J Surg Res, 2011,167(2):316-332
- [22] Zheng X, Mao Y, Cai J, et al. Hydrogen-rich saline protects against intestinal ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Free Radic Res, 2009,43(5):478-484
- [23] Shingu C, Koga H, Hagiwara S, et al. Hydrogen-rich saline solution attenuates renal ischemia-reperfusion injury [J]. J Anesth,2010,24(4): 569-574
- [24] Chen C, Chen Q, Mao Y, et al. Hydrogen-rich saline protects against spinal cord injury in rats[J]. Neurochem Res, 2010, 35 (7): 1111-1118
- [25] Ohazawa H et al. Rapid Diffusion of Hydrogen Protects the Retina: Administration to the Eye of Hydrogen-Containing Saline in Retinal Ischemia-Reperfusion Injury[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science,2010,51: 487-492