

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211271

· 综述 ·

氢气在呼吸系统疾病中的作用及研究进展

李利¹, 朱星星², 张毅³, 商艳^{1,3*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院呼吸与危重症医学科, 上海 200433

2. 海宁市人民医院呼吸与危重症医学科, 海宁 314400

3. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院全科医学科, 上海 200433

[摘要] 氢气是一种无色无味、具有生物活性的还原性小分子气体, 具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等生物学功能, 可用于多种疾病的辅助治疗。人们使用氢的方式已不局限于氢气吸入, 还出现了氢气水饮用、含氢溶液注射、含氢透析液透析等新方法, 氢的生物学作用得到广泛关注。本文围绕氢气在慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺癌、新型冠状病毒感染、急性肺损伤、肺纤维化等呼吸系统疾病中的作用及研究进展进行讨论。

[关键词] 氢气; 呼吸系统疾病; 慢性阻塞性肺疾病; 哮喘; 肺癌; 新型冠状病毒感染; 急性肺损伤; 肺纤维化

[引用本文] 李利, 朱星星, 张毅, 等. 氢气在呼吸系统疾病中的作用及研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(1): 74-79. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211271.

Role of hydrogen in respiratory diseases and research progress

LI Li¹, ZHU Xingxing², ZHANG Yi³, SHANG Yan^{1,3*}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, People's Hospital of Haining, Haining 314400, Zhejiang, China

3. Department of General Practice, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Hydrogen is a colorless, odorless, and bioactive reducing small molecule gas with anti-inflammatory, antioxidant, anti-apoptosis, and other biological functions, and it can be used in the adjuvant treatment of a variety of diseases. The application of hydrogen is not only for inhalation, but also for hydrogen water drinking, hydrogen solution injection, hydrogen dialysate dialysis, etc., and its biological role has been widely studied. This article reviews the role of hydrogen in chronic obstructive pulmonary disease, asthma, lung cancer, coronavirus disease 2019, acute lung injury, pulmonary fibrosis, and other respiratory diseases, and discusses the recent research progress.

[Key words] hydrogen; respiratory diseases; chronic obstructive pulmonary diseases; asthma; lung cancer; coronavirus disease 2019; acute lung injury; pulmonary fibrosis

[Citation] LI L, ZHU X, ZHANG Y, et al. Role of hydrogen in respiratory diseases and research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(1): 74-79. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211271.

呼吸系统疾病在人群中的患病率高且呈逐年递增趋势, 近年来随着新型冠状病毒感染(coronavirus disease 2019, COVID-19)的全球大流行, 呼吸系统健康更加引起人们的关注^[1]。常见

呼吸系统疾病主要包括慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、支气管哮喘、肺癌、急性肺损伤和肺感染性疾病等^[2], 即使经过正规治疗, 也有部分患者的病情难以得到

[收稿日期] 2021-12-16 [接受日期] 2022-07-01

[基金项目] 国家自然科学基金(82170033), 上海市自然科学基金(21ZR1479200), 上海市“社区医学与健康管理的科研课题研究”专项基金(2023SQ01), 上海市虹口区卫生健康委员会医学科课题(虹卫2302-43), 浙江省基础公益计划项目(LQ22H010001)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82170033), Natural Science Foundation of Shanghai (21ZR1479200), Special Fund for “Research on Community Medicine and Health Management” in Shanghai (2023SQ01), Medical Research Project of Health Commission of Shanghai Hongkou District (HW2302-43), and Basic Public Welfare Research Project of Zhejiang Province (LQ22H010001).

[作者简介] 李利, 硕士生. E-mail: 365074870@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161319, E-mail: shangyan751200@163.com

有效控制,存在致死、致残风险,因此急需更多有效的治疗策略。

氢是自然界和人体中含量最丰富的元素之一,其单质形态为由2个氢原子构成的氢气。氢气无色无味,且在水中的溶解度极低,不易被人体吸收。2007年,日本科学家首次报道了氢气通过选择性抗氧化机制治疗大鼠脑缺血再灌注损伤^[3],此后人们开始在医学研究中广泛探索氢气的治疗效果。

在呼吸系统疾病方面,基础研究证实氢气具有降低促炎细胞因子水平、减轻氧化应激反应、调节信号通路、促进组织修复的作用^[4-5];临床研究表明,氢气能减轻COPD急性加重和COVID-19患者咳嗽等症状,并提高血氧饱和度^[6-7],具有较好的临床应用前景。本文总结了近年来氢气在呼吸系统疾病中的作用及研究进展,以期为呼吸系统疾病的预防和治疗提供新思路。

1 氢气的特点和应用

1.1 氢气的特点 氢气是一种无色无味、具有还原性的小分子气体,它具有以下特点^[4]:(1)分子量小。氢气进入人体后可以自由扩散,不需要载体和通道;(2)具有可燃性。空气中氢气浓度超过4%时遇明火会引起火灾,使用时需密切监测周围环境中的氢气浓度;(3)难溶于水。温度为20℃时,在1个大气压(101.325 kPa)下,氢气在100 mL水中的溶解量仅为1.83 mL,远低于二氧化碳和氨气;(4)对人体没有毒性。在任一压力范围,吸入氢气对机体均不产生任何不良反应。

1.2 氢气的应用现状 氢气目前在医学上的应用非常广泛,自从2007年Ohsawa等^[3]对大鼠脑缺血再灌注模型进行研究发现氢气具有选择性抗氧化作用后,氢气的医学研究开始成为人们关注的热点。不久在心肌和肝脏的缺血动物模型中证实氢气同样可以减轻心肌和肝脏的缺血再灌注损伤^[5,8]。研究者发现氢气在很多疾病的治疗中发挥显著作用,且在研究过程中拓展了氢气的使用方式,如吸入氢氧混合气体、饮用富氢水、使用富氢溶液透析等。Katsumata等^[9]对经皮冠状动脉介入治疗的ST段抬高型心肌梗死患者给予氢氧混合气体吸入,术后半年随访时患者的心功能明显优于吸氧对照组。Lebaron等^[10]研究发现,糖尿病患者饮用富氢水近半年后,治疗组患者的血糖、血脂指标与安慰剂组相比均显著下降。研究显示,使用富氢溶液透析能

够降低血液透析过程中的氧化应激水平,纠正代谢紊乱,从而有效改善血液透析患者的营养状况^[11-12]。由此可见,氢气已经广泛应用于临床并具有非常好的应用前景。

2 氢气治疗呼吸系统疾病的机制

氢气在人体中通过多种机制对呼吸系统疾病产生作用,总的来说可以分成以下两大类。

2.1 氧自由基清除机制 氢气能选择性地清除对呼吸道上皮细胞具有强毒性的自由基,如亚硝酸阴离子和羟自由基^[3],以减轻对支气管上皮细胞和肺泡细胞DNA、蛋白质等的氧化损伤。这可能是氢气在COPD辅助治疗中发挥作用的机制。研究发现,虽然氢气可以中和一部分自由基,但通过各种渠道摄入的氢气不足以中和疾病状态下持续释放的自由基,且氢气作用于机体的量效关系仍没有定论^[13],因此氢气的生物学效应不应只有这一种,氢气还可以通过其他机制发挥作用。

2.2 信号通路调控机制 除了氧自由基清除机制外,氢气还可通过调控呼吸道上皮细胞和肺部细胞信号通路发挥作用。Itoh等^[14]于2009年利用大鼠RBL-2H3肥大细胞证实,氢气减弱了Fc受体I相关的Lck/Yes新型酪氨酸激酶(Lck/Yes-related protein tyrosine kinase, Lyn)磷酸化及其下游信号转导,通过此通路抑制即时型超敏反应。该研究中氢气不是通过选择性地清除氧自由基,而是通过调控细胞信号转导通路发挥作用。由此推测氢气可能是一种与一氧化氮、硫化氢类似的气体信号分子。此外,研究发现氢气还通过影响多个信号通路,包括NF-κB^[15-16]、核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)^[17]、JNK^[18-19]、PI3K/Akt^[20]、p38 MAPK^[21]、Wnt/β-catenin^[22]、Rho/Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶(Rho associated coiled coil containing protein kinase, ROCK)^[23]等,参与调节炎症反应过程。动物实验也验证了氢气可以下调TNF-α、IL-6、IL-1β、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)等多种炎症因子的表达^[18,24-25],上调Bcl2、Bcl-xL等抗凋亡因子的水平^[26],调节血红素加氧酶1(heme oxygenase 1, HO-1)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等抗氧化酶的活性^[27-28],抑制NF-κB调控基因(如*G6pc*、*Bcl6*、*Duspl*、*Egr1*等)的表达^[29]。信号通路调控机制可能是氢气在哮喘和肺癌中发挥

辅助治疗作用的主要机制。

3 氢气在呼吸系统疾病中的治疗作用

3.1 COPD COPD是一种慢性呼吸系统疾病,严重威胁老年人的身体健康,降低其生活质量,给公共卫生体系带来巨大负担。目前该疾病治疗手段非常有限,主要是对症治疗,因此需要更多有效的治疗策略。COPD主要发病机制是氧化应激损伤,而氢气又正好具有减轻氧化应激的作用。Ning等^[30]在香烟吸入(cigarette smoking, CS)诱导的COPD大鼠模型中发现,与CS组相比,在暴露于CS前30 min使用富氢生理盐水腹腔注射预处理后,大鼠支气管肺泡灌洗液中丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量下降,证实氢气具有抗氧化作用。该实验进一步研究发现,氢气抑制了大鼠肺部表皮生长因子受体Tyr1068位点的磷酸化,并下调了Nrf2的表达,这可能是氢气抗氧化作用的机制。此外,氢气还具有减轻遗传物质氧化损伤及呼吸道上皮细胞过早衰老来缓解肺气肿的作用,Suzuki等^[31]使小鼠暴露于CS的同时敲除衰老标记蛋白30(senescence marker protein 30, SMP30)基因建立COPD动物模型,与仅暴露于CS的小鼠相比,注射富氢水的小鼠显示出氧化性DNA损伤标志物磷酸化组蛋白H2AX和8-羟基-2'-脱氧鸟苷水平降低,同时衰老标志物细胞蛋白依赖性激酶抑制剂2A、细胞蛋白依赖性激酶抑制剂1和 β -半乳糖苷酶的表达减少。2021年钟南山院士团队开展了一项多中心、随机、双盲、平行对照临床试验,进一步证实氢气的临床应用价值。该实验将108例COPD患者平均随机分配到氢氧混合气体吸入组和氧气吸入组,结果提示氢氧混合气体吸入组患者的呼吸困难、咳嗽、痰量表(breathlessness, cough, and sputum scale; BCSS)评分较氧气吸入组显著降低,且在缓解咳嗽症状方面具有明显优势^[6],这有力地证明氢气可以在COPD治疗中发挥作用。

3.2 支气管哮喘 支气管哮喘是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞、中性粒细胞等多种细胞参与的慢性气道炎症性疾病。由于氢气可以降低炎症因子水平,人们推测氢气在哮喘治疗中也能发挥作用。赵悦等^[32]利用卵清蛋白(ovalbumin, OVA)诱导的哮喘小鼠模型作为对照组,发现氢气治疗组小鼠支气管肺泡灌洗液中IL-4和IL-13水平降低、干扰素 γ

水平增加。进一步机制研究认为,氢气通过纠正哮喘小鼠辅助T细胞(helper T cell, Th)1/Th2失衡来减轻炎症反应。根据Xiao等^[15]的研究,富氢盐水治疗组小鼠与OVA诱导的哮喘模型组小鼠相比,显示出以下变化:支气管肺泡灌洗液中的细胞数和IL-4、IL-5、IL-13、TNF- α 水平显著降低,黏液指数降低,胶原蛋白沉积及黏蛋白5AC、胶原蛋白III和血管内皮生长因子的表达减少。进一步研究表明,富氢盐水治疗组小鼠NF- κ B p65磷酸化水平较OVA组小鼠显著降低,NF- κ B通路活性受到抑制。上述研究表明氢气具有治疗哮喘的作用。

3.3 肺癌 肺癌是一种常见的恶性肿瘤,根据不同的病理分类,肺癌可分为2类:小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。研究显示,氢气可通过影响细胞分裂、染色体复制和促进细胞凋亡对NSCLC起到一定的治疗作用。Wang等^[33]用氢气发生器产生氢气处理肺癌细胞株H1975和A549,发现氢气抑制了肺癌细胞的活力、迁移能力和侵袭能力,促进了细胞凋亡,并诱导肺癌细胞发生G₂/M期阻滞。进一步研究发现,氢气在细胞分裂过程中转移了染色体结构维持蛋白3的亚细胞位置,并使其稳定性降低、泛素化增加。还有研究发现,氢气可通过抑制肺癌细胞的某些信号通路来抑制肿瘤生长。Jiang等^[34]发现富氢盐水联合PI3K抑制剂可通过下调Akt磷酸化水平抑制PI3K通路,减少NSCLC细胞增殖,促进细胞凋亡。王东昌等^[35]研究表明,与无干预的NSCLC荷瘤裸鼠相比,氢气治疗组裸鼠瘤体体积及质量显著减小,肿瘤组织中Ki-67、环氧合酶2、血管内皮生长因子的表达显著减少,且其病理形态及细胞异质性明显改善,表明氢气可以有效抑制肿瘤的生长。

3.4 COVID-19 临床试验表明,吸入氢气能明显改善COVID-19患者症状。2020年钟南山院士领衔开展了一项氢氧混合气体吸入辅助治疗COVID-19的多中心临床试验(NCT04378712),共入组90例患者(44例吸入氢氧混合气体,46例吸入氧气),研究发现氢氧混合气体吸入能显著改善COVID-19患者咳嗽、呼吸困难症状和静息状态下的血氧饱和度^[7]。此外,一些使用吸入氢气或口服富氢水治疗COVID-19患者的临床试验已在WHO国际临床试验注册平台注册^[36]。氢氧混合气体吸入能够改善

COVID-19 患者症状的原因之一是氢气密度较小, 氢氧混合气体吸入所需要的驱动压低, 减小了患者气道阻力, 增加了氧气弥散度。由于氢气具有抗氧化、下调炎症因子表达的作用, 因此不排除氢气在 COVID-19 的治疗中能起到缓解炎症风暴和组织损伤的潜在应用价值^[37]。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第六、七、八版)均推荐将氢氧混合气体吸入应用于 COVID-19 患者的辅助治疗^[38-40]。

3.5 急性肺损伤 氢气也可缓解多种原因导致的肺损伤, 并降低氧化相关炎症因子水平及上调抗氧化相关通路蛋白的表达。Chen 等^[41]使用烟雾吸入诱导大鼠急性肺损伤模型, 给予腹腔注射富氢盐水的治疗组大鼠相较于腹腔注射生理盐水的对照组大鼠血清 TNF- α 水平降低, 肺组织中 NF- κ B p65 表达、MDA 含量等明显降低, 而肺组织 SOD 活性显著升高, 肺泡结构明显改善。刘刚等^[42]研究发现, 给百草枯中毒小鼠腹腔注射氢盐水后, 小鼠肺组织 MDA 含量降低, SOD 活性升高, HO-1 的表达升高, 百草枯中毒造成的肺损伤得到缓解。Li 等^[43]研究发现, 氢气可显著促进脓毒症小鼠高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group box 1, HMGB1) 释放, 激活 Nrf2/HO-1 通路, 从而缓解脓毒症导致的急性肺损伤, 提高小鼠生存率。

3.6 肺纤维化 肺纤维化是肺泡组织被损坏后, 经过异常修复所导致的结构异常, 主要表现为干咳、进行性呼吸困难, 严重时肺功能提示限制性呼吸功能障碍, 目前缺乏有效治疗手段。一些研究证明, 氢气可以通过一系列机制调节成纤维细胞的分化。Dong 等^[44]使用脂多糖处理小鼠诱导肺纤维化, 予富氢生理盐水处理后发现肺 TGF- β 1 表达水平显著降低, 上皮间质转化过程被逆转, 肺泡 II 型上皮细胞分化为肌成纤维细胞过程被抑制, 细胞外基质的合成和沉积减少, 肺纤维化减轻。刘永骏等^[45]对百草枯诱导的肺纤维化大鼠腹腔注射富氢水后, 发现氢气可通过调控自噬减少成纤维细胞的异常分化, 缓解百草枯诱导的大鼠肺纤维化。因此, 氢气对于特发性肺纤维化可能具有潜在治疗价值。

3.7 肺移植 在肺移植手术中, 供体肺在多个时期会受到损伤, 如热缺血期、冷缺血期、再灌注期等, 从而引起原发性移植物功能障碍, 导致手术效果欠佳。为解决这一难题, 人们尝试在动物肺移植模型中使用氢气, 结果证实氢气具有减轻肺损伤和改善肺功能的作用。Zhang 等^[46]在大鼠肺移植模

型热缺血期予 3% 氢气+40% 氧气+57% 氮气处理, 相对于 40% 氧气+60% 氮气处理的对照组其移植术后肺功能明显改善, 主要与氢气降低 MPO 活性、降低 IL-6 和 TNF- α 等炎症因子水平、提高 SOD 等抗氧化酶活性有关。有动物实验表明氢气在免疫方面发挥积极作用。Ozeki 等^[47]发现在小鼠异体气管移植模型中, 给移植后小鼠饮用富氢水可减少气道闭塞程度, 并且富氢水饮用组小鼠的促炎症细胞因子 IL-6 水平降低, 叉头框 P3 转录因子水平升高, 表明调节性 T 细胞活性增强。这提示在肺移植过程中应用氢气是潜在治疗策略, 可以改善肺移植患者预后。

4 小结与展望

目前针对氢气治疗呼吸系统疾病的研究主要是效应研究, 还未找到其作用靶点或生物过程中产生作用的分子生物学机制, 因此氢气在临床上的应用还缺乏有力的证据支持。围绕氢气在生物氧化、遗传物质、细胞凋亡等方面的作用针对性地开展分子机制研究, 也许会取得令人惊喜的研究成果。氢气的给药途径多种多样, 有吸入氢气、饮用富氢水、含氢溶液注射等, 具体哪种疾病或哪类疾病适合什么样的给药途径、剂效关系如何仍然缺乏循证医学依据。尽管如此, 通过现有临床试验和基础实验的研究成果, 可以阐明氢气对 COPD、哮喘、肺癌、COVID-19、急性肺损伤、肺纤维化和肺移植等呼吸系统疾病具有一定的治疗作用, 在抗氧化、抗炎症、抗细胞凋亡、调节细胞信号通路方面具有独特优势。由于氢气具有无毒、实用和易获得的特性, 氢气及其制品治疗呼吸系统疾病具有良好前景, 慢性呼吸系统疾病患者可以尝试吸入低浓度氢气辅助治疗。何前军教授团队研发了一种小型 Pd 氢化物 (PdH) 纳米颗粒, 可在小鼠体内缓慢释放氢气, 通过消除氧化应激和激活抗氧化途径促进神经元能量代谢, 从而改善阿尔茨海默病小鼠的认知障碍^[48], 目前还在继续研究中。也许未来人们可以把大量氢分子浓缩在一颗胶囊中, 给患者长期服用, 这样既可以在体内维持高浓度氢, 又可以减少在体外使用氢气的燃爆风险, 大大提高使用氢的便利性。

[参考文献]

[1] RICHARDSON S, HIRSCH J S, NARASIMHAN M,

- et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5 700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area[J]. *JAMA*, 2020, 323(20): 2052-2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
- [2] CARTER P, LAGAN J, FORTUNE C, et al. Association of cardiovascular disease with respiratory disease[J]. *J Am Coll Cardiol*[J]. 2019, 73(17): 2166-2177. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.063.
- [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(6): 688-694. DOI: 10.1038/nm1577.
- [4] 赵敏,秦树存. 氢气生物学效应的发现、研究与应用[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2021, 42(5): 339-346. DOI: 10.3969/j.issn.2097-0005.2021.05.004.
- [5] 孙学军, ZHANG J H. 氢——一种内源性抗氧化剂(英文)[J]. 第二军医大学学报, 2008, 28(3): 233-235. DOI: 10.3724/sp.j.1008.2008.00233.
SUN X J, ZHANG J H. Hydrogen—an endogenous antioxidant in the body[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2008, 28(3): 233-235. DOI: 10.3724/sp.j.1008.2008.00233.
- [6] ZHENG Z G, SUN W Z, HU J Y, et al. Hydrogen/oxygen therapy for the treatment of an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group controlled trial[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 149. DOI: 10.1186/s12931-021-01740-w.
- [7] GUAN W J, WEI C H, CHEN A L, et al. Hydrogen/oxygen mixed gas inhalation improves disease severity and dyspnea in patients with coronavirus disease 2019 in a recent multicenter, open-label clinical trial[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(6): 3448-3452. DOI: 10.21037/jtd-2020-057.
- [8] FUKUDA K I, 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. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.07.088.
- [9] KATSUMATA Y, SANO F, ABE T, et al. The effects of hydrogen gas inhalation on adverse left ventricular remodeling after percutaneous coronary intervention for ST-elevated myocardial infarction—first pilot study in humans[J]. *Circ J*, 2017, 81(7): 940-947. DOI: 10.1253/circj.cj-17-0105.
- [10] 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. DOI: 10.2147/DMSO.S240122.
- [11] TERAWAKI H, ZHU W J, MATSUYAMA Y, et al. Effect of a hydrogen (H₂)-enriched solution on the albumin redox of hemodialysis patients[J]. *Hemodial Int*, 2014, 18(2): 459-466. DOI: 10.1111/hdi.12112.
- [12] MAEDA K, YOSHIKAWA S, IIDA T, et al. Improvement of the fraction of human mercaptalbumin on hemodialysis treatment using hydrogen-dissolved hemodialysis fluid: a prospective observational study[J]. *Ren Replace Ther*, 2016, 2(1): 1-8. DOI: 10.1186/s41100-016-0054-y.
- [13] OHNO K, ITO M, ICHIHARA M, et al. Molecular hydrogen as an emerging therapeutic medical gas for neurodegenerative and other diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012: 353152. DOI: 10.1155/2012/353152.
- [14] ITOH T, FUJITA Y, ITO M, et al. Molecular hydrogen suppresses FcεR 1-mediated signal transduction and prevents degranulation of mast cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 389(4): 651-656. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.09.047.
- [15] XIAO M, ZHU T, WANG T, et al. Hydrogen-rich saline reduces airway remodeling via inactivation of NF-κB in a murine model of asthma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17: 1033-1043.
- [16] HUANG C S, KAWAMURA T, PENG X, et al. Hydrogen inhalation reduced epithelial apoptosis in ventilator-induced lung injury via a mechanism involving nuclear factor-kappa B activation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408(2): 253-258. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.04.008.
- [17] DIAO M, ZHANG S, WU L, et al. Hydrogen gas inhalation attenuates seawater instillation-induced acute lung injury via the Nrf2 pathway in rabbits[J]. *Inflammation*, 2016, 39(6): 2029-2039. DOI: 10.1007/s10753-016-0440-1.
- [18] QIU X, LI H, TANG H, et al. Hydrogen inhalation ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(12): 2130-2137. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.09.007.
- [19] TAO B, LIU L, WANG N, et al. Effects of hydrogen-rich saline on aquaporin 1, 5 in septic rat lungs[J]. *J Surg Res*, 2016, 202(2): 291-298. DOI: 10.1016/j.jss.2016.01.009.
- [20] WANG K, SONG X, DUAN S, et al. Hydrogen-rich saline prevents the down regulation of claudin-5 protein in septic rat lung via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10(8): 11717-11727.
- [21] ZHANG Y, LIU Y, ZHANG J. Saturated hydrogen saline attenuates endotoxin-induced lung dysfunction[J]. *J Surg Res*, 2015, 198(1): 41-49. DOI: 10.1016/j.jss.2015.04.055.
- [22] LIN Y, OHKAWARA B, ITO M, et al. Molecular hydrogen suppresses activated Wnt/β-catenin signaling[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31986. DOI: 10.1038/srep31986.
- [23] 张红涛,刘玲玲,于洋,等. Rho/ROCK 信号通路在氢气改善脓毒症小鼠急性肺损伤中的作用[J]. 中华危

- 重病急救医学,2016,28(5):401-406. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.005.
- [24] YING Y, XU H, YAO M, et al. Protective effect of hydrogen-saturated saline on acute lung injury induced by oleic acid in rats[J]. *J Orthop Surg Res*, 2017, 12(1): 134. DOI: 10.1186/s13018-017-0633-9.
- [25] FANG Y, FU X J, GU C, et al. Hydrogen-rich saline protects against acute lung injury induced by extensive burn in rat model[J]. *J Burn Care Res*, 2011, 32(3): e82-e91. DOI: 10.1097/BCR.0b013e318217f84f.
- [26] HUANG C S, KAWAMURA T, LEE S, et al. Hydrogen inhalation ameliorates ventilator-induced lung injury[J]. *Crit Care*, 2010, 14(6): R234. DOI: 10.1186/cc9389.
- [27] KAWAMURA T, WAKABAYASHI N, SHIGEMURA N, et al. Hydrogen gas reduces hyperoxic lung injury via the Nrf2 pathway *in vivo*[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 304(10): L646-L656. DOI: 10.1152/ajplung.00164.2012.
- [28] ZHOU H, FU Z, WEI Y, et al. Hydrogen inhalation decreases lung graft injury in brain-dead donor rats[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32(2): 251-258. DOI: 10.1016/j.healun.2012.11.007.
- [29] SOBUE S, YAMAI K, ITO M, et al. Simultaneous oral and inhalational intake of molecular hydrogen additively suppresses signaling pathways in rodents[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 403(1/2): 231-241. DOI: 10.1007/s11010-015-2353-y.
- [30] NING Y, SHANG Y, HUANG H, et al. Attenuation of cigarette smoke-induced airway mucus production by hydrogen-rich saline in rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83429. DOI: 10.1371/journal.pone.0083429.
- [31] SUZUKI Y, SATO T, SUGIMOTO M, et al. Hydrogen-rich pure water prevents cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in *SMP30* knockout mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 492(1): 74-81. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.08.035.
- [32] 赵悦,魏璐,张学伟,等.吸入低浓度氢气对小鼠哮喘和睡眠功能的影响[J].*四川大学学报(医学版)*, 2020,51(2):219-224. DOI: 10.12182/20200360103.
- [33] WANG D, WANG L, ZHANG Y, et al. Hydrogen gas inhibits lung cancer progression through targeting SMC3[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 788-797. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.055.
- [34] JIANG Y, LIU G, ZHANG L, et al. Therapeutic efficacy of hydrogen-rich saline alone and in combination with PI3K inhibitor in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 2182-2190. DOI: 10.3892/mmr.2018.9168.
- [35] 王东昌,赵云霞,赵志芳,等.氢气干预抑制非小细胞肺癌生长的作用及其机制研究[J].*国际呼吸杂志*, 2018,38(8):561-565. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.08.001.
- [36] LI Y, WANG Z, LIAN N, et al. Molecular hydrogen: a promising adjunctive strategy for the treatment of the COVID-19[J/OL]. *Front Med*, 2021, 8: 671215. DOI: 10.3389/fmed.2021.671215.
- [37] 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. DOI: 10.19586/j.2095-2341.2021.0131.
- [38] 国家卫生健康委员会.关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[EB/OL].(2020-02-18)[2021-07-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [39] 国家卫生健康委员会.关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL].(2020-03-03)[2021-07-10]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [40] 国家卫生健康委员会.关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)的通知[EB/OL].(2020-08-19)[2021-07-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202008/0a7bdf12bd4b46e5bd28ca7f9a7f5e5a.shtml>.
- [41] CHEN X, LIU Q, WANG D, et al. Protective effects of hydrogen-rich saline on rats with smoke inhalation injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 106836. DOI: 10.1155/2015/106836.
- [42] 刘刚,宋冬梅,江宇,等.氢盐水对百草枯中毒小鼠急性肺损伤及肺组织血红素氧化酶-1表达的影响[J].*中华劳动卫生职业病杂志*, 2015, 33(5): 337-341. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2015.05.005.
- [43] LI Y, XIE K, CHEN H, et al. Hydrogen gas inhibits high-mobility group box 1 release in septic mice by upregulation of heme oxygenase 1[J]. *J Surg Res*, 2015, 196(1): 136-148. DOI: 10.1016/j.jss.2015.02.042.
- [44] DONG W W, ZHANG Y Q, ZHU X Y, et al. Protective effects of hydrogen-rich saline against lipopolysaccharide-induced alveolar epithelial-to-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 2357-2364. DOI: 10.12659/msm.900452.
- [45] 刘永骏,王颖,杨眉,等.氢气水调控自噬对百草枯中毒大鼠肺纤维化的影响[J].*昆明医科大学学报*, 2021, 42(9):1-6. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20210918.
- [46] ZHANG J, ZHOU H, LIU J, et al. Protective effects of hydrogen inhalation during the warm ischemia phase against lung ischemia-reperfusion injury in rat donors after cardiac death[J]. *Microvasc Res*, 2019, 125: 103885. DOI: 10.1016/j.mvr.2019.103885.
- [47] OZEKI N, YAMAWAKI-OGATA A, NARITA Y, et al. Hydrogen water alleviates obliterative airway disease in mice[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 68(2): 158-163. DOI: 10.1007/s11748-019-01195-3.
- [48] ZHANG L, ZHAO P, YUE C, et al. Sustained release of bioactive hydrogen by Pd hydride nanoparticles overcomes Alzheimer's disease[J]. *Biomaterials*, 2019, 197: 393-404. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.01.037.