

DOI: 10.13376/j.cbls/2024074

文章编号: 1004-0374(2024)05-0722-11

固态氢供体在医药和保健食品中应用的研究进展

曾鑫¹, 铁起², 王绪珍², 刘健康¹, 赵琳^{3*}

(1 西安交通大学生命科学与技术学院, 线粒体生物医学研究所, 生物医学信息工程教育部重点实验室, 西安 710049; 2 日照生命谷生物科技发展股份公司, 日照 276800; 3 西安交通大学第一附属医院心血管内科, 代谢性心血管疾病教育部医药基础研究创新中心, 西安 710061)

摘要: 自从氢气广泛的生物活性被发现以来, 氢生物学的发展如火如荼。随着氢气在生物学中的应用研究不断发展和深入, 吸入氢气、饮用富氢水等常用摄入氢分子的途径因其不够便捷、无靶向性等缺陷一定程度上限制了氢分子生物学的发展。固态氢供体因释氢量大、可控缓释、可靶向递送、便携等优点成为氢生物学领域的新兴热点。该文从基于镁、钯、铁等的金属固态氢供体, 基于硅的无机非金属固态氢供体和基于食品珊瑚钙及牡蛎钙的固态氢供体三个方面尽可能地对固态氢供体在医药和保健食品中应用的研究进展进行了梳理和综述。在金属基固态氢供体中, 镁基固态氢供体研究较多, 以镁基植入物和微马达为代表, 钯基和铁基固态氢供体的应用则更侧重靶向控制; 非金属硅基固态氢供体的优势在于实现了对氢原子较强还原性的利用; 食品固态氢供体释氢量大、安全性高, 有望尽早实现临床应用。

关键词: 固态氢供体; 氢分子; 控释氢; 缓释氢; 氢医学

中图分类号: O63; R-33 **文献标志码:** A

Research progress on the application of solid hydrogen donor in medicine and health foods

ZENG Xin¹, TIE Qi², WANG Xu-Zhen², LIU Jian-Kang¹, ZHAO Lin^{3*}

(1 Center for Mitochondrial Biology and Medicine, The Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China; 2 Rizhao Life Valley Biotechnology Company, Rizhao 276800, China; 3 Cardiometabolic Innovation Center, Ministry of Education, Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: Since the wide range of biological activities of hydrogen was discovered, the development of hydrogen biomedicine has been in full swing. With the continuous development and deepening of the research on the application of hydrogen in biomedicine, the common ways to ingest hydrogen molecules, such as inhaling hydrogen and drinking hydrogen-rich water, have limited the development of molecular hydrogen biomedicine to a certain extent due to their defects such as insufficient convenience and non-targeting nature. Due to the advantages of large amount of hydrogen release, controlled or sustained release of hydrogen, targeted delivery and portability, solid hydrogen donor has become a new hotspot in hydrogen biomedical research. In this paper, the research progress of the application of solid hydrogen donors in medicine and health foods was reviewed from three aspects: metal solid hydrogen donors based on magnesium, palladium, iron, etc., inorganic non-metal solid hydrogen donors based on silicon, and solid hydrogen donors based on foods like coral calcium and oyster calcium. Magnesium-based hydrogen donors have been reported in many studies with magnesium-based implants and micromotors as representatives. The applications of palladium-based and iron-based hydrogen donors are more focused on targeted

收稿日期: 2023-10-19; 修回日期: 2024-01-15

*通信作者: E-mail: zhaolin2015@xjtu.edu.cn

control. The advantage of non-metallic silicon based solid hydrogen donor is that it realizes the relatively strong reducibility of hydrogen atom. Food solid hydrogen donors are expected to achieve clinical application soon because of their large amount of hydrogen release and high safety.

Key words: solid hydrogen donor; hydrogen molecule; controlled-release of hydrogen; sustained-release of hydrogen; hydrogen medicine

氢是自然界最普遍的元素之一, 氢的单质在常温常压下是一种无色、无味, 具有一定还原性作用的气体。氢气长期以来一直被认为是一种惰性气体。1975年, Dole等^[1]利用高压氢气成功抑制动物鳞状细胞癌的增殖, 但该实验并未明晰氢气在其中的作用机制。可能由于高压氢使用的安全隐患和不便性, 并没有更多的研究去关注其在生物医学方面的应用。随着现代生物医学的发展, 氢分子的生物医学效应再次进入研究人员的视线。2007年, Ohsawa等^[2]首次报道极低浓度氢气有效保护大鼠缺血再灌注脑损伤, 其作用机制与选择性地清除羟自由基和亚硝酸阴离子有关。自此, 氢生物医学的研究和应用开始大量开展, 但是考虑到氢气的低溶解度和易扩散性, 吸入氢气^[3-6]、摄入富氢水^[7-10]等摄入氢分子的方式在实现氢分子有效到达并大量蓄积在病灶组织这一治疗目的上呈现出很多不足, 且使用不够便捷。固态储氢材料^[11-14]因而进入了生物医学领域研究者的视线, 固态储氢材料的储氢方式普遍认为可以分为两种^[15-16]: 物理吸附式储氢和化学氢化物式储氢。其中物理吸附储氢主要是利用范德华力在比表面积较大的多孔材料上进行氢气吸附, 化学氢化物式储氢的原理主要是利用相应的化学反应将氢以原子或离子的形式储存。当储氢固体应用到生物医学和医药食品领域后, 我们依据其在生物体内的氢气递送方式也可将其分为物理递送

和化学递送两类固态氢供体。本文着眼于近年来医药和功能保健食品领域固态氢供体通过提供氢分子并借助其抗氧化、抗炎等生物活性从而发挥预防、治疗疾病作用的研究进展和现状, 依据固态氢供体其供体组成成分, 从金属类、无机非金属类、食品类三大方面分别梳理了各类固态氢供体在生物医学和医药食品领域的应用研究进展, 同时对比探讨了它们各自的优缺点(图1)。

1 金属基底类固态氢供体

1.1 镁基

镁^[17-20]离子是人体细胞内的主要阳离子之一, 参与人体内的大部分生理活动, 同时也是生物体内300多种酶的激活剂成分之一, 其对人体的潜在危害性低; 此外, 其氢化物即氢化镁^[19-20]的储氢率高达7.6 wt%, 但氢化镁储氢材料最初主要受到能源行业的关注。随着氢医学的提出与发展, 其逐渐进入氢分子生物医学领域, 现已有多篇报道镁基固态氢供体的生物医学文献(表1)。

2016年, Kamimura等^[21]首次将氢化镁作为口服固体氢使用, 研究表明小鼠在口服氢化镁之后, 能够在体内产生氢气, 进而显著增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)、肉碱棕榈酰转移酶1A (carnitine palmitoyltransferase-

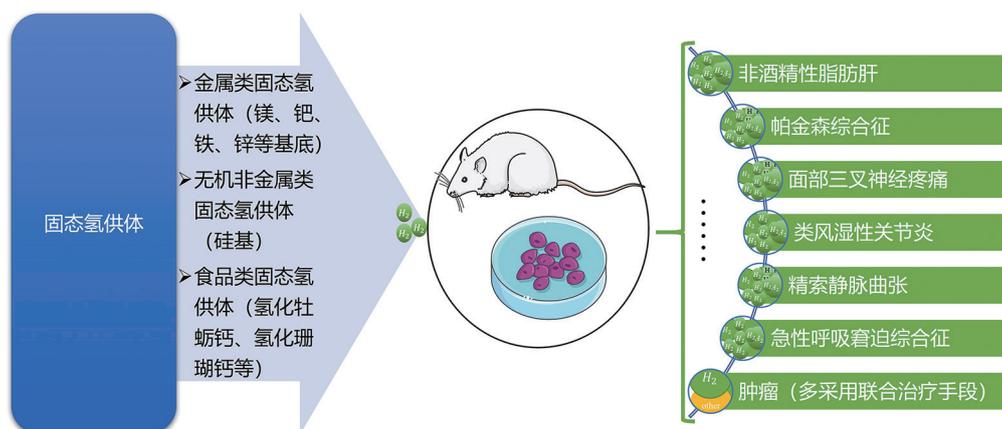


图1 生物医学和医药食品领域内固态氢供体的类别及现有生物医学应用研究范围

表1 镁基固态氢供体生物医学应用研究文献汇总

递氢方式	主要成分	生物医学用途	实验模型/对象	杂志	时间
化学递送	氢化镁	脂肪酸代谢改善	db/db小鼠、HepG2细胞	<i>Npj Aging and Mechanisms of Disease</i>	2016年
		电离辐射影响下的睾丸生殖功能受损改善	C57BL/6小鼠、小鼠GC-2spd精母细胞	<i>Biomaterials Research</i>	2022年
		急性呼吸窘迫综合征缓解	A549细胞、C57BL/6小鼠	<i>Oxidative Medicine and Cellular Longevity</i>	2022年
	纳米镁、透明质酸等	类风湿关节炎治疗	胶原蛋白诱导的关节炎大鼠模型	<i>Nano Letters</i>	2021年
	金属镁	肿瘤辅助治疗	人结肠癌HCT116细胞等	<i>Bioactive Materials</i>	2022年

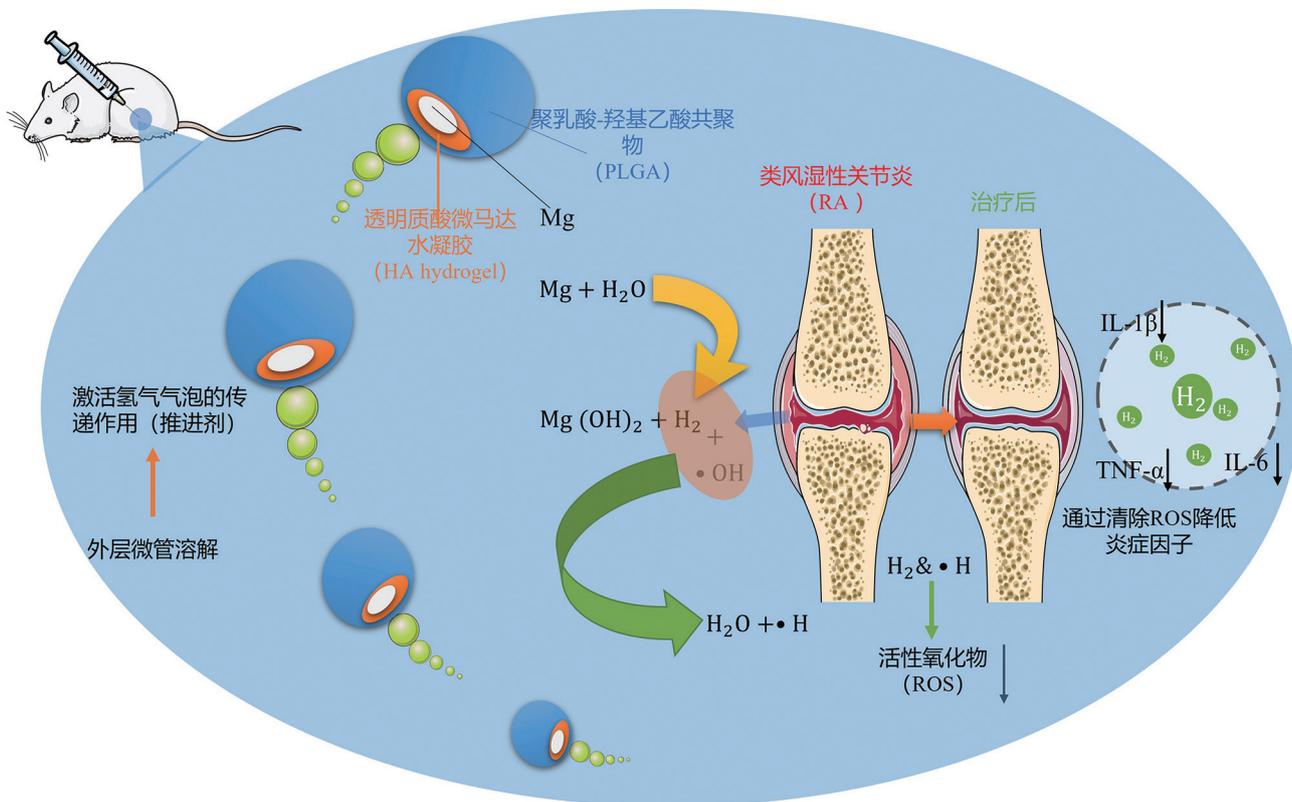
1 α , CPT-1 α)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 基因的表达, 从而改善脂肪酸代谢。2022年, Ma等^[22]创新性地将储氢固体材料氢化镁用于抗辐射领域研究, 通过体内和体外实验研究揭示了氢化镁具有能够抑制氧化应激, 改善辐射诱导的雄性小鼠生育能力受损的作用。同年, Shi等^[23]对C57小鼠灌胃氢化镁, 研究了氢气对急性呼吸综合症的生物医学效应, 成功揭示了氢化镁释放的氢气具有改善和缓解脂多糖诱导的肺泡上皮细胞损伤引起的急性呼吸窘迫综合症的效用。与此同时, 研究人员也将氢化镁材料应用于牙菌斑和结晶肾损伤等^[24-25]方面, 结果显示氢化镁同样表现出较为显著的疗效。研究人员基于氢化镁能够与水结合释放氢气这一特性, 将氢化镁这一储氢固体用于氢分子生物医学领域, 一定程度上解决了氢气吸入、富氢水饮用、富氢生理盐水注射等方式带来的氢气浓度受限问题, 同时降低了人们对氢气吸入的安全性担忧。

由于口服氢化镁的方式尚不足以完全满足氢气的靶向定位和病灶蓄积等要求, 科研人员逐渐将目光聚焦到微马达这一方向。2017年, Delezuk等^[26]利用金属镁和壳聚糖等成分制造了一种新型Janus微马达, 该微马达利用镁与水结合产生的氢气作为动力, 研究主要聚焦于该微马达的抗菌活性; 2019年, Kong等^[27]结合多金属特性制造了一款基于金属镁和钯的微型Janus马达, 探讨了其在生物传感方面的应用, 但没有进一步研究氢分子的生物医学效应; 随着对Janus微马达的研究深入, 2021年, Xu等^[28]把镁Janus微马达与氢分子结合起来, 设计研发了具有生物相容性的透明质酸涂层 (polylactico-glycolic acid, PLGA) 包覆的镁Janus微马达, 把它作为氢气发生器, 成功利用氢分子的抗炎、抗氧

化等效效应治疗类风湿性关节炎。具体机制是通过局部产生的氢分子气泡作为动力起到推进剂的作用, 还可以通过清除活性氧和炎症因子 (IL-1 β 、TNF- α 、IL-6等) 发挥治疗作用。纳米镁Janus微马达 (图2) 在生物医学领域的应用研究有望解决目前氢气治疗的靶向定位和浓度受限问题。

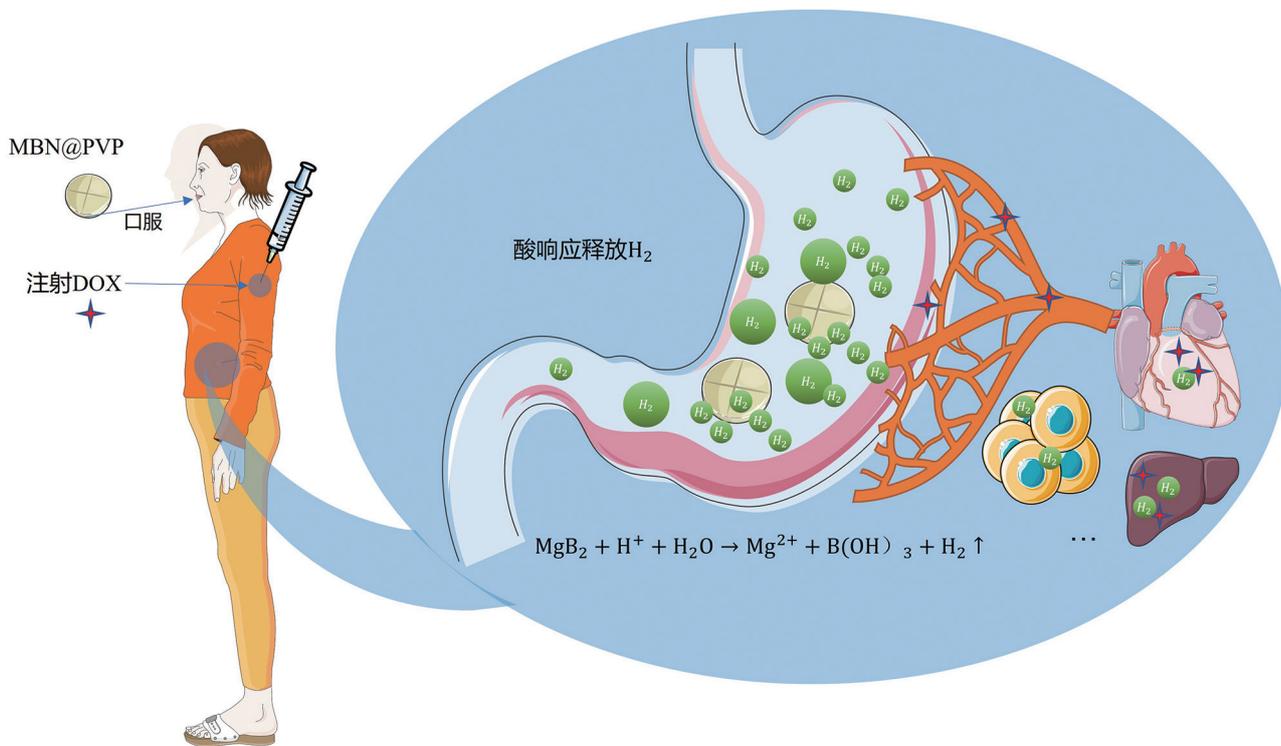
随着研究的深入, 研究人员开始结合氢气和某些药物的特性去设计新的治疗方式, 其中依托镁基类固态氢供体开发出的氢化疗联合治疗就是一种极富创新性的治疗手段。2019年, Fan等^[29]通过超声辅助化学蚀刻的方法合成了一种二维硼化镁纳米片 (MBN), 并将其作为一种新型的具有酸响应特性的缓释氢前体药物。研究人员利用聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 包裹的MBN (MBN@PVP) 丸剂与阿霉素 (doxorubicin, DOX), 成功实现了氢与化疗的联合治疗 (图3)。该款MBN@PVP丸剂在正常组织和血液环境中具有较高的稳定性, 但是在胃里面表现出高胃酸反应性、良好缓释行为和优异的代谢率, 有利于持续和长期的氢气联合给药, 临床试验成功后预计患者有望因为其较优的口服性质提高其依从性。阿霉素结合MBN@PVP丸剂的氢化疗联合治疗手段具备前瞻性, 通过减少化疗的毒副作用从而延长胃癌模型小鼠的存活时间。研究人员分析认为: 氢分子通过选择性地抑制胃细胞的有氧呼吸, 激活骨髓间充质干细胞、心脏、肝脏和脾脏细胞的有氧呼吸是氢化疗联合治疗减弱化疗副作用的机制所在。氢分子生物医学与其他药物的协同作用模式, 使得肿瘤患者有望拥有更多维的、更安全的、更有效的临床治疗方式。

与此同时, 随着侵入式治疗生物材料领域应用研究的深入, 镁基合金由于其优异的生物相容性和独特的机械性能而得到广泛的应用研究, 镁基合金



IL-1β: 白介素1β; IL-6: 白介素-6; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α

图2 镁基微马达固态氢供体在类风湿性关节炎中的作用示意图



DOX: 阿霉素; MBN@PVP: 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)包裹的二维硼化镁纳米片

图3 镁基固态氢供体“氢化疗联合”治疗胃癌及减轻相关化疗副作用的示意图

能够降低伤口愈合后对生物材料实施去除手术的需要,也降低了永久性生物材料植入引起的不良反应^[30-31]。然而,镁基植入物的高腐蚀速率带来的材料降解、结构失效、析氢、碱化和细胞毒性等不良反应一定程度上限制了其应用场景,使得临床上急需一种能够在顺利使用镁基合金的优异生物相容性和独特机械性能的同时,降低其高腐蚀率带来的不良效果的治疗方式或策略。上海交通大学张小农团队致力于生物医用金属材料和金属基复合材料领域的研究^[32-34],2021年该团队报道了通过调整镁金属(镁线)植入物暴露的面积实现局部可控的高效氢气递送,成功开创结合镁基植入物和氢气治疗的协同疗法^[35]。这种递氢思路打开镁基植入物和氢气治疗的协同新局面,研究表明氢分子可以通过调节溶酶体-线粒体介导的凋亡信号通路去诱导肿瘤细胞凋亡,进一步丰富和拓展了镁基固态氢供体的类型和研究应用方式,以期带来更多的临床研究思路。

1.2 钯基

金属钯具有良好的生物安全性。2000年,Blasko等^[36]报道了将钯元素的同位素钯-103(Pd-103)用于局部癌症治疗,同时金属钯在牙科领域^[37]被广泛使用。钯纳米材料相对于金属钯,由于其结构微小、可修饰性强等特点,在生物医学领域有着广阔的应用场景(表2)。

由于钯基纳米材料在近红外波谱附近具有良好的光学吸收特性,所以一直受到肿瘤光热治疗领域内研究人员的关注^[38]。2018年,Zhao等^[39]利用钯基氢化物纳米材料在高/稳定储氢、自催化加氢、近红外(NIR)光吸收和光热转换等方面的良好特性,合成了纳米晶体,然后通过近红外光控的手段实现肿瘤的靶向运输和局部病灶的光声成像,最后成功缓释氢并产热,团队创造性地提出“有限系统毒性的协同氢热疗法”(图4A),为设计开发新型抗癌药物提供了新的思路和探索性实验依据。随后2019年,Zhang等^[40]报道了利用氢化钯纳米颗粒在生物

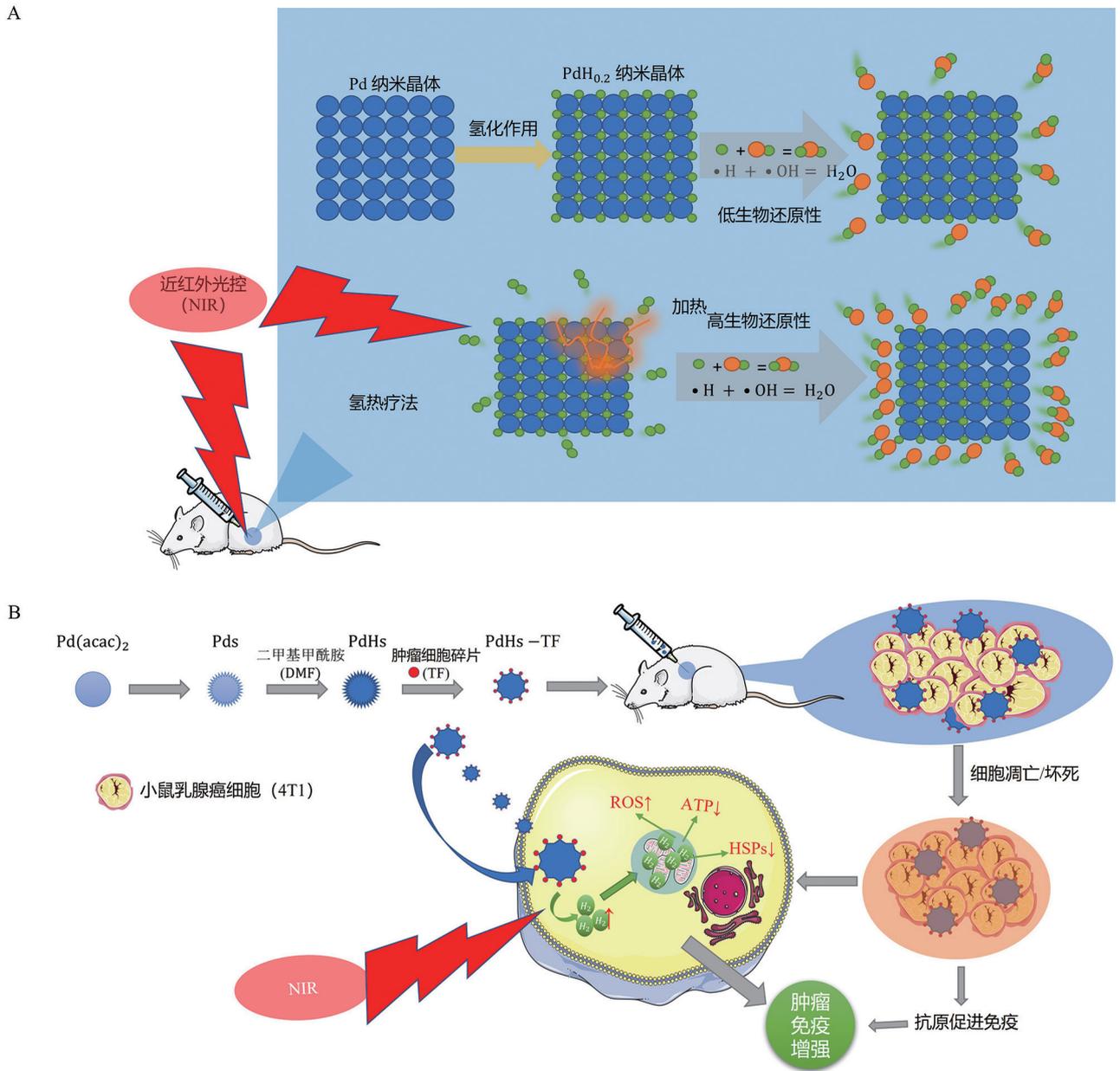
体内缓释生物活性氢以改善阿尔茨海默症的研究,氢化钯纳米颗粒缓释的氢分子能够治疗线粒体功能障碍,抑制A β 的生成和聚集,改善突触缺陷和神经元凋亡,促进神经能量代谢,从而改善阿尔茨海默症,进一步拓宽氢化钯纳米材料在氢医学领域内的应用研究场景。考虑到氢气能够影响细胞线粒体的呼吸,通过下调细胞内热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)的表达,使细胞对光热敏感,2022年,Chen等^[41]设计研发了海胆状氢化钯纳米材料,该海胆状纳米材料(palladium hydride nanourchins, PdHs)能够分别以35.7%和43.1%的负载效率负载卵清蛋白(ovalbumin, OVA)和肿瘤细胞碎片(tumor cells fragments, TF)作为抗原,将该材料注射到小鼠肿瘤细胞内后,能够通过近红外光控使PdHs-TF受热释放氢气,从而增加肿瘤细胞内的活性氧(reactive oxygen species, ROS),减少三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和降低热休克蛋白(HSPs)表达。氢热联合治疗和抗原辅助免疫的协同治疗手段能够在有效促进免疫细胞成熟与分化的同时抑制肿瘤的转移(图4B)。在氢热协同治疗理论提出并得到验证后,钯基纳米材料被持续地广泛用于肿瘤^[42]、动脉粥样硬化^[43]、伤口愈合^[44]等生物医学领域深入研究。钯基固态氢供体具有广泛的应用场景,在完成大量的临床前安全性评价和临床试验之后,有望进一步丰富治疗手段和临床实施策略。

1.3 铁基

铁元素是人体必需的微量元素,参与人体内多种生物酶的合成和多种细胞的生理活动。随着纳米材料技术的发展,铁基纳米材料如Fe、Fe₂O₃、Fe₃O₄、铁酸盐等因为其优良的磁响应性和超顺磁性、制备简单、价格低廉等优势而备受研究人员的关注。考虑到铁基纳米材料在人体内毒副作用小,且在外加磁场时可控,其在药物输送、靶向治疗领域的研究价值一直颇受认可,已有部分文献报道铁基固态氢供体的应用研究(表3)。2019年,Zhou等^[45]设计研发了一种微型纳米火箭,它由聚天冬

表2 钯基固态氢供体生物医学应用研究文献汇总

递氢方式	主要成分	生物医学用途	实验模型/对象	杂志	时间
物理递送	PdH _{0.2} 纳米晶体	肿瘤联合治疗	4T1、B16-F10、HeLa等细胞	<i>Nature Communications</i>	2018年
	PdH ₅ 海胆状纳米晶体		4T1-A细胞	<i>Chemical Engineering Journal</i>	2022年
	PdH纳米晶体	阿尔茨海默症改善	APP/PS1/tau三转基因小鼠、N2a-SW AD 细胞模型	<i>Biomaterials</i>	2019年
	PdH _{0.12} 纳米立方体	动脉粥样硬化改善	RAW264.7细胞、ApoE ^{-/-} 小鼠	<i>Advanced Functional Materials</i>	2021年



A: “氢热协同疗法”的高生物还原性作用示意图; B: “氢+热+抗原免疫”联合治疗的作用示意图
 NIR: 近红外光控; ROS: 活性氧; ATP: 三磷酸腺苷; HSPs: 热休克蛋白; Pd: 钯纳米; PdHs: 海胆状钯纳米材料

图4 钯基固态氢供体在肿瘤治疗领域内的协同治疗

表3 铁基固态氢供体生物医学应用研究文献汇总

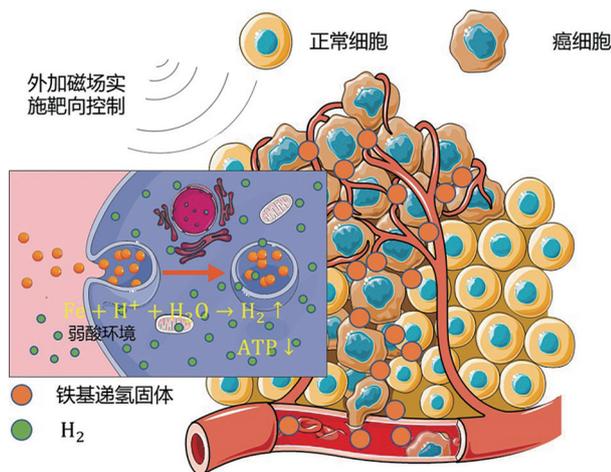
递氢方式	主要成分	生物医学用途	实验模型/对象	杂志	时间
化学递送	铁、锌等	肿瘤辅助治疗	C57BL/6小鼠	ACS NANO	2019年
	羧甲基纤维素钠、铁		4T1荷瘤Balb/c小鼠模型、HeLa、HEK-293等细胞	Journal of Materials Chemistry B	2019年

氨酸 (polyaspartic acid, PASP) 微纳米管、薄的铁 (Fe) 中间层和锌 (Zn) 核组成, 金属锌和铁在胃酸环境中接续反应释氢, 形成的气泡可以推动该微型纳米火箭移动从而完成癌症治疗药物阿霉素 (DOX) 的靶

向运输, 但研究人员没有进一步探讨氢气可能的治疗作用, 金属铁被使用也主要是因为其良好的磁响应性, 正因为这一良好特性, 给氢分子医学领域研究人员留下了较大的研究空间。随着肿瘤生物学

的发展, 研究人员已经认识到癌症是一种具有独特肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的异常组织^[46-48], 这个异常组织表现出肿瘤血管的过度生长、高渗透性、活性氧 (ROS) 过量、组织细胞缺氧且呈现轻微的酸性的特点。Zhu 等^[49] 结合肿瘤微环境的特异性与氢分子的生物医学效应设计研发了一种能够靶向肿瘤的酸响应释氢的铁纳米离子, 将其用作治疗癌症的氢分子治疗药物, 即羧甲基纤维素钠 (sodium carboxymethyl cellulose, CMC) 包覆的铁 (Fe@CMC) 纳米粒子。该药物表现出优异的被动靶向性能和弱酸高响应特性, 能够完成肿瘤细胞内的氢累积, 可以有效提升氢分子在局部病灶处的浓度, 从而实现提高氢分子的治疗效果的目的。整体来说, 铁基固态氢供体在肿瘤治疗领域的作用机制 (图 5) 有赖于铁在酸性环境 (肿瘤微环境) 下, 与氢离子和水发生化学作用, 实现氢气的化学递送。

上述几种金属基底类固态氢供体材料由于其金属氢供体的差异, 在生物医学领域的应用研究也展现出差异化的特点: (1) 镁基固态氢供体纳米材料



ATP: 三磷酸腺苷

图5 铁基固态氢供体治疗肿瘤的作用机理示意图

适用于中性环境, 在生物体内适用性广, 氢医学领域的研究人员将之推广到了纳米运输药物领域并重点利用镁金属与水接触能够在生物体内缓释生物活性氢分子这一特性, 实现氢气与药物的双重治疗作用。与此同时针对侵入式治疗, 研究人员基于镁基植入物的优缺点也初步建立了镁基植入物和氢分子医学的协同治疗模式; (2) 钪基固态氢供体纳米材料是一种具有良好光学吸收能力的固态氢供体, 何前军教授^[39-40] 团队也由此提出了基于近红外光控的“氢热协同治疗”理论, 在抗肿瘤领域应用前景广阔。研究人员结合抗原诱导免疫疗法也开发出全新的“氢+热+抗原免疫”协同治疗手段; (3) 铁基固态氢供体纳米材料基于成本低廉、制作简单、磁响应性良好等优势也被广泛用于药物递送等领域, 现已被报道可作为一种氢分子靶向运输与病灶累积的手段。

2 无机非金属类固态氢供体

无机非金属类固态氢供体的医学应用研究相对较少, 其中硅基纳米材料受到较多的关注 (表 4)。硅或二氧化硅对人体几乎没有毒害作用, 且硅也是人体必需的微量元素之一, 块状硅与水一般不发生剧烈反应, 但是纳米硅在中性偏弱碱性的环境中可以与水发生轻微反应。2020 年, Kobayashi 等^[50] 报道了一种能够在碱性肠道环境中缓释氢的硅基缓释氢制剂, 该硅基制剂能够持续 24 h 产生氢气 (产生的氢气量大约相当于饱和富氢水的含氢量), 根据给药量的不同分别起到了对肾脏和神经的保护作用。2022 年, Otani 等^[51] 报道了该口服硅基制剂能够抑制大鼠腹部皮瓣缺血再灌注损伤, 同时提高皮瓣缺血 3 h 后的机体存活率。硅基口服制剂在碱性肠道环境中能与水发生反应, 从而在硅基制剂表面产生并蓄积大量的氢原子, 其抑制氧化应激的能力更优于氢分子^[52]。2023 年, Mu 等^[53] 报道了由硅基制剂产生的氢可能通过 NLRP3- 半胱天冬酶 -1-

表4 硅基固态氢供体生物医学应用研究文献汇总

递氢方式	主要成分	生物医学用途	实验模型/对象	杂志	时间
化学递送	纳米硅	肾功能衰竭治疗	大鼠残余肾脏模型	<i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i>	2020年
		帕金森病和肾衰竭治疗	帕金森病和残余肾脏模型	<i>Scientific Reports</i>	2020年
		精索静脉曲张治疗	实验性精索静脉曲张大鼠模型	<i>Andrology</i>	2021年
		皮肤瓣缺血再灌注损伤改善	皮瓣缺血再灌注损伤大鼠模型	<i>Scientific Reports</i>	2022年
		缓解面部三叉神经痛	TN (Trigeminal Neuralgia, 三叉神经痛)大鼠模型	<i>Elsevier B.V.</i>	2023年

GSDMD (NLRP3, NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3; GSDMD, Gasdermin D) 途径调节小胶质细胞的焦亡, 从而减缓慢性神经炎症的发展, 降低神经脱髓鞘的发生率, 起到改善面部三叉神经疼痛的作用。综合下来, 硅基释氢制剂目前已被研究人员应用于肾衰竭、帕金森病、肾缺血再灌注损伤、神经性疼痛缓解和精子活力改善等^[53-56]多方面的研究(图6)。

3 食品类固态氢供体

利用食品类固体去实现体内递氢可能具有更高的安全性和可接受度。牡蛎钙和珊瑚钙是目前具有可食用性的可用于储氢/递氢的已经进入市场的两种固体, 二者的主要成分是钙, 钙是人体内含量最多的一种矿物质, 几乎参与人体内所有的生理活动, 同时存在于人体骨骼、牙齿、血液、软组织和细胞外液等多个部位。牡蛎钙和珊瑚钙本身均可作为营养补充品, 是针对骨质疏松的优良钙质补充剂。氢

化牡蛎钙是我国自主研发成果, 我们研究小组是国内最早开展氢化牡蛎钙的生物学应用研究的团队, 现已发现氢化牡蛎钙具有优良的递氢特性, 在体外能与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nitric acid, sodium dioxide, NAD⁺)反应生成其还原态NADH(nicotinamide adenine dinucleotide), 且在1型糖尿病、2型糖尿病、肥胖、高血脂、脂肪肝、癌症等疾病模型中表现出较好的预防和治疗作用, 其作用机制与维持氧化还原平衡、抗炎、改善糖脂代谢、调节特定转录因子行为有关(相关研究数据待发表)。氢化珊瑚钙(coral calcium hydride, CCH)是日本原创研发成果, 相关研究已覆盖多种生物学用途(图7), 在生物学领域对该款氢化珊瑚钙已经进行了多项研究报道(表5)。2010年, Ueda等^[57]研究报道了氢化珊瑚钙通过与 α -生育酚和抗坏血酸协同作用增强海马内的基础内源性抗氧化能力。2011年, 他们报道了氢化珊瑚钙(CCH)可以抑制加速衰老小鼠品系(SAMP8)的病理老化, 其机制主要是通过增加内源

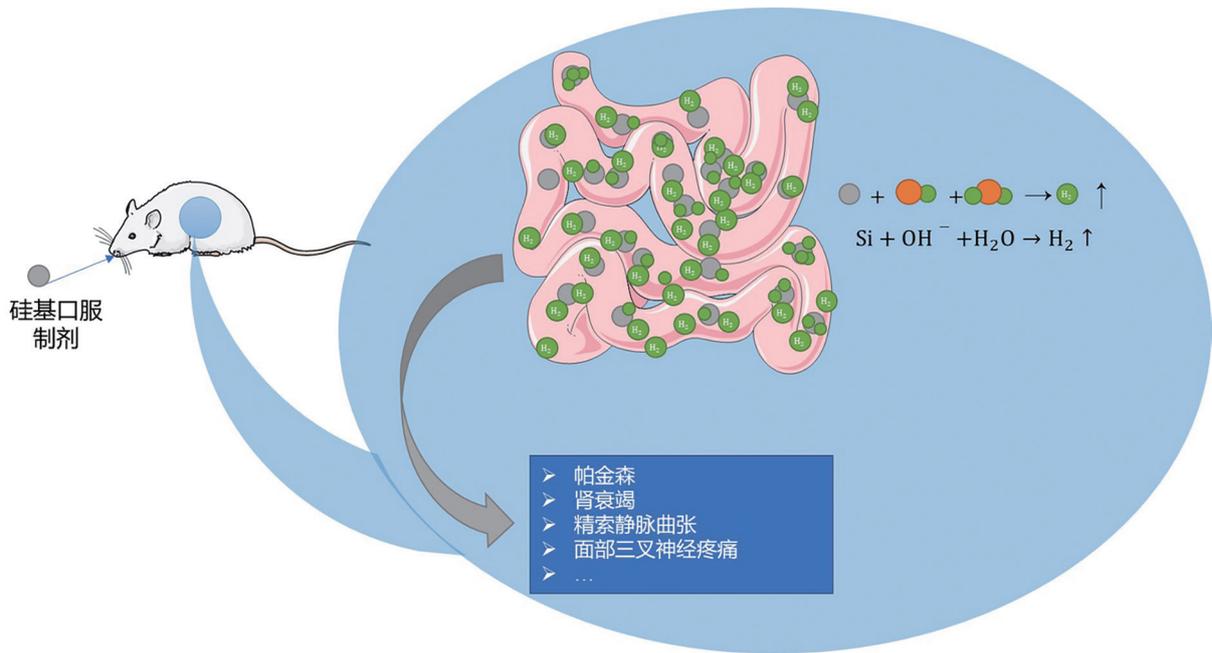
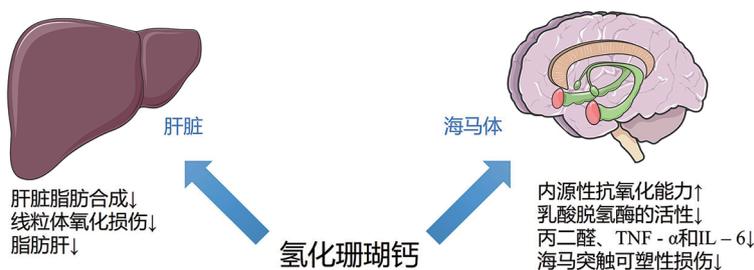


图6 硅基口服制剂的生物学用途示意图

表5 食品类固态氢供体生物学应用文献汇总

递氢方式	主要成分	生物学用途	实验模型/对象	杂志	时间
-	氢化珊瑚钙	提高内源性抗氧化	大鼠创伤性脑损伤	<i>Neurochemical Research</i>	2010年
		抗衰老	加速衰老小鼠品系(SAMP8)	<i>Nutrition Research</i>	2011年
		(预防)非酒精性脂肪肝	高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝大鼠模型	<i>Biochemical Pharmacology</i>	2015年
		缓解抑郁症	C57BL/6小鼠(METH诱导)等	<i>Frontiers in Molecular Neuroscience</i>	2022年

注: “-”表示目前的递氢方式暂时不明确; METH: Methamphetamine, 甲基苯丙胺



TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6

图7 氢化珊瑚钙相关生物医学研究示意图

性抗氧化能力从而延长寿命；在对小鼠大脑的海马部位进行了基因共表达网络分析后发现：自由基清除和分子运输相关的基因显著上调，与癌症、细胞死亡和细胞周期相关的基因则发生下调^[58]。2014年，曹焯骏等^[59]报道了氢化珊瑚钙能够提高机体组织的抗氧化能力，报道指出氢化珊瑚钙(CCH)是采用固态氢化技术生产的一种负氢离子(H⁻)粉末，遇水会缓慢释放出氢分子。2016年，Hou等^[60]发现氢化珊瑚钙(CCH)能够一定程度上预防高脂饮食诱导的大鼠脂肪肝，具体表现为：在高脂饮食所致的大鼠脂肪肝模型中，给予氢化珊瑚钙(CCH)可显著降低大鼠体重增加，改善胰岛素抵抗以及肝脏脂肪变性；氢化珊瑚钙(CCH)的作用机制主要是通过氢分子来改善肝细胞线粒体呼吸能力、激活二相酶系统，从而有效缓解线粒体氧化损伤，恢复肝脏糖脂代谢能力。2022年，Wang等^[61]报道了氢化珊瑚钙(CCH)可以显著减弱甲基苯丙胺(metham-phetamine, METH)诱导细胞内环境高温发热，有效降低海马中乳酸脱氢酶的活性，减少丙二醛含量和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素6(interleukin-6, IL-6)基因的转录，进而减轻海马突触可塑性损伤，从而起到抑制METH诱导的抑郁样行为的作用。食品类固态氢供体的相关研究使得氢分子进入生物体内有了更多的实现方式，当前仍需开展更多的安全性研究、应用基础研究以及临床研究，以促进氢分子生物医学的临床应用和市场发展。

4 结语及展望

随着氢医学的蓬勃发展，固态氢供体因为有望解决氢分子生物医学应用中氢分子浓度低、靶向运输性差、病灶积累度低、缓释控释性差等关键问题，将成为未来氢医学领域内的研究热点。现有的生物医学领域内研究应用的几类固态氢供体各有其优缺点：(1)以镁、钶、铁、锌等金属为主要成分的固

态氢供体具有体积小、靶向运输性好、病灶蓄积能力高等显著优势，但要实现临床应用需要开展更多应用基础研究并系统评估其安全性；(2)以纳米硅为主要成分的无机非金属固态氢供体，与金属成分供氢体相比其靶向运输能力相对较差，此外现阶段进行的应用研究较少，仅涉及一款口服制剂且尚未开展临床研究；(3)以牡蛎钙、珊瑚钙为主要成分的食品类固态氢供体，与含有金属成分的固态氢供体相比，其靶向运输能力不足，但其安全性较高，同时含有对人体有利的其他多种营养物质，相比于金属或无机非金属类固态氢供体，更易被患者或消费者接受；后两者因其便携特性提供了良好的氢分子摄取途径，开发其口服剂型产品具有良好的市场潜力。

[参 考 文 献]

- [1] Dole M, Wilson FR, Fife WP. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer. *Science*, 1975, 190: 152-4
- [2] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*, 2007, 13: 688-94
- [3] Du D, Zhao L, Shen M, et al. Hydrogen medicine: a rising star in gas medicine. *Traditional Med Modern Med*, 2020, 03: 153-61
- [4] Tao G, Song G, Qin S. Molecular hydrogen: current knowledge on mechanism in alleviating free radical damage and diseases. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2019, 51: 1189-97
- [5] Li YN, Wang Z, Lian NQ, et al. Molecular hydrogen: a promising adjunctive strategy for the treatment of the COVID-19. *Front Med*, 2021, 8: 671215
- [6] Qin S. Role of hydrogen in atherosclerotic disease: from bench to bedside. *Curr Pharm Design*, 2021, 27: 713-22
- [7] Song GH, Lin QQ, Zhao H, et al. Hydrogen activates ATP-binding cassette transporter A1-dependent efflux *ex vivo* and improves high-density lipoprotein function in patients with hypercholesterolemia: a double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial. *J Clin*

- Endocrinol Metab, 2015, 100: 2724-33
- [8] Song GH, Tian H, Liu J, et al. H₂ inhibits TNF- α -induced lectin-like oxidized LDL receptor-1 expression by inhibiting nuclear factor κ -B activation in endothelial cells. *Biotechnol Lett*, 2011, 33: 1715-22
- [9] Song GH, Zong CL, Zhang ZQ, et al. Molecular hydrogen stabilizes atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor-knockout mice. *Free Radic Biol Med*, 2015, 87: 58-68
- [10] Liu BY, Xie YB, Chen J, et al. Protective effect of molecular hydrogen following different routes of administration on d-galactose-induced aging mice. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 5541-50
- [11] 梁前超, 赵建锋, 梁一帆, 等. 储氢技术发展现状. *海军工程大学学报*, 2022, 34: 92-101
- [12] 刘红梅, 徐向亚, 张蓝溪, 等. 储氢材料的研究进展. *石油化工*, 2021, 50: 1101-7
- [13] 张利智, 刘聪, 禹国军. 基于物理吸附的微孔储氢材料研究进展. *应用化工*, 2021, 50: 3407-10
- [14] 马通祥, 高雷章, 胡蒙均, 等. 固体储氢材料研究进展. *功能材料*, 2018, 49: 4001-6
- [15] 高佳佳, 米媛媛, 周洋, 等. 新型储氢材料研究进展. *化工进展*, 2021, 40: 2962-71
- [16] 郭浩, 杨洪海. 固体储氢材料的研究现状及发展趋势. *化工新型材料*, 2016, 44: 19-21
- [17] 赵霖, 鲍善芬. 镁在生物医学中的应用. *科技导报*, 1992, (11): 30-1
- [18] 常慧云, 侯顺利. 镁的生理生化功能及其在生物医学中的应用. *畜牧与兽医*, 1994, (04): 181-2
- [19] 于敦喜, 刘颖, 喻鑫, 等. 储氢介质MgH₂水解制氢研究进展. *华中科技大学学报(自然科学版)*, 2022, 50: 110-20
- [20] 杨波, 邹建新, 曾小勤, 等. 改善镁/氢化镁水解放氢性能研究进展. *有色金属工程*, 2019, 9: 10-6
- [21] Kamimura N, Ichimiya H, Iuchi K, et al. Molecular hydrogen stimulates the gene expression of transcriptional coactivator PGC-1 α to enhance fatty acid metabolism. *NPJ Aging Mech Dis*, 2016, 2: 16008
- [22] Ma J, Dong SH, Lu HT, et al. The hydrogen storage nanomaterial MgH₂ improves irradiation-induced male fertility impairment by suppressing oxidative stress. *Biomater Res*, 2022, 26: 20
- [23] Shi X, Zhu L, Wang S, et al. Magnesium hydride ameliorates endotoxin-induced acute respiratory distress syndrome by inhibiting inflammation, oxidative stress, and cell apoptosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5918954
- [24] 秦汉, 姜亨波, 杨青文, 等. 氟化钠与氢化镁协同抗Wistar大鼠口腔牙周斑作用的研究. *泰山医学院学报*, 2019, 40: 696-8
- [25] 程劲. 氢化镁调控PLIN2缓解结晶肾损伤的作用和机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020
- [26] Delezuk JAM, Ramírez-herrera DE, Ávila BED, et al. Chitosan-based water-propelled micromotors with strong antibacterial activity. *Nanoscale*, 2017, 9: 2195-200
- [27] Kong L, Rohaizad N, Nasir MZM, et al. Micromotor-assisted human serum glucose biosensing. *Anal Chem*, 2019, 91: 5660-6
- [28] Xu C, Wang SH, Wang H, et al. Magnesium-based micromotors as hydrogen generators for precise rheumatoid arthritis therapy. *Nano Lett*, 2021, 21: 1982-91
- [29] Fan MJ, Wen YY, Ye D, et al. Acid-responsive H₂-releasing 2D MgB₂ nanosheet for therapeutic synergy and side effect attenuation of gastric cancer chemotherapy. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8: 1900157
- [30] Amukarimi S, Mozafari M. Biodegradable magnesium-based biomaterials: an overview of challenges and opportunities. *Medcomm*, 2021, 2: 123-44
- [31] Ding WJ. Opportunities and challenges for the biodegradable magnesium alloys as next-generation biomaterials. *Regen Biomater*, 2016, 3: 79-86
- [32] 何耀华, 陶海荣, 张岩, 等. 生物镁锌合金体内对心肝肾脾的生物相容性. *科学通报*, 2008, 53: 1981-6
- [33] Zhang BP, Wang Y, Geng L. *Biomaterials - Physics and Chemistry[M]*. London: InTech, 2011
- [34] Song Y, Zhang SX, Li JN, et al. Electrodeposition of Ca-P coatings on biodegradable Mg alloy: *in vitro* biomineralization behavior. *Acta Biomater*, 2010, 6: 1736-42
- [35] Zan R, Wang H, Cai WJ, et al. Controlled release of hydrogen by implantation of magnesium induces p53-mediated tumor cells apoptosis. *Bioact Mater*, 2022, 9: 385-96
- [36] Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, et al. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46: 839-50
- [37] Woodward B. Palladium in temporary and permanently implantable medical devices. *Platinum Metals Rev*, 2012, 56: 213-7
- [38] Rubio-ruiz B, Pérez-lópez AM, Bray TL, et al. High-precision photothermal ablation using biocompatible palladium nanoparticles and laser scanning microscopy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 3341-8
- [39] Zhao PH, Jin ZK, Chen Q, et al. Local generation of hydrogen for enhanced photothermal therapy. *Nat Commun*, 2018, 9: 4241
- [40] Zhang L, Zhao PH, Yue CP, et al. Sustained release of bioactive hydrogen by Pd hydride nanoparticles overcomes Alzheimer's disease. *Biomaterials*, 2019, 197: 393-404
- [41] Chen H, Ding B, Tan J, et al. Palladium hydride nanourchins with amplified photothermal therapeutic effects through controlled hydrogen release and antigen-assisted immune activation. *Chem Eng J*, 2022, 442: 136296
- [42] Zhou G, Wang YS, Jin Z, et al. Porphyrin-palladium hydride MOF nanoparticles for tumor-targeting photoacoustic imaging-guided hydrogenothermal cancer therapy. *Nanoscale Horizons*, 2019, 4: 1185-93
- [43] Xu M, Zhou Y, Ren C, et al. Palladium hydride nanopocket cubes and their H₂-therapy function in amplifying inhibition of foam cells to attenuate atherosclerosis. *Adv Funct Mater*, 2021, 31: 2104892
- [44] Yu S, Li G, Zhao P, et al. NIR laser controlled hydrogen-releasing PdH nanohydride for synergistic hydrogen photothermal antibacterial and wound-healing therapies. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1905697

- [45] Zhou MF, Hou T, Li JX, et al. Self-propelled and targeted drug delivery of poly(aspartic acid)/iron-zinc microrocket in the stomach. *ACS Nano*, 2019, 13: 1324-32
- [46] Bejarano L, Jordão MJC, Joyce JA. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment. *Cancer Discov*, 2021, 11: 933-59
- [47] Cook MR, Dunleavy K. Targeting the tumor microenvironment in lymphomas: emerging biological insights and therapeutic strategies. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24, 9: 1121-31
- [48] Belli C, Antonarelli G, Repetto M, et al. Targeting cellular components of the tumor microenvironment in solid malignancies. *Cancers (Basel)*, 2022, 14: 4278
- [49] Zhu K, Zhao PH, Wang ZH, et al. Acid-responsive H₂-releasing Fe nanoparticles for safe and effective cancer therapy. *Royal Soc Chem (RSC)*, 2019, 7: 2759-65
- [50] Kobayashi Y, Imamura R, Koyama Y, et al. Renoprotective and neuroprotective effects of enteric hydrogen generation from Si-based agent. *Sci Rep*, 2020, 10: 5859
- [51] Otani N, Tomita K, Kobayashi Y, et al. Hydrogen-generating Si-based agent protects against skin flap ischemia-reperfusion injury in rats. *Sci Rep*, 2022, 12: 6168
- [52] Kobayashi Y, Kobayashi H, Shimada S, et al. Internal hydrogen generation and a decrease in oxidative stress by Si-based agent[C]//International Conference Of Computational Methods In Sciences And Engineering ICCMSE 2020: AIP Publishing, 2021
- [53] Mu G, Li Q, Lu B, et al. Amelioration of nerve demyelination by hydrogen-producing silicon-based agent in neuropathic pain rats. *Int Immunopharm*, 2023, 117: 110033
- [54] Inagaki Y, Fukuhara S, Imamura R, et al. Novel hydrogen-producing Si⁻ based agent reduces oxidative stress, and improves sperm motility and *in vitro* fertilization rate in varicocele. *Andrology*, 2021, 9: 376-83
- [55] Imamura R, Kawamura M, Taniguchi A, et al. Efficacy of a Si-based agent against developing renal failure in a rat remnant kidney model. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533: 698-703
- [56] Mu G, Wu D, Jiang Q, et al. Hydrogen-producing silicon-based agent inhibits microglial pyroptosis to improves nerve demyelination in trigeminal neuralgia rats. *Ssrn Electron J*, 2022. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:251504508>
- [57] Ueda Y, Nakajima A, Oikawa T. Hydrogen-related enhancement of *in vivo* antioxidant ability in the brain of rats fed coral calcium hydride. *Neurochem Res*, 2010, 35: 1510-5
- [58] Ueda Y, Kojima T, Oikawa T. Hippocampal gene network analysis suggests that coral calcium hydride may reduce accelerated senescence in mice. *Nutr Res*, 2011, 31: 863-72
- [59] 曹焯骏, 殷文哲, 及川胤昭, 等. 氢化珊瑚钙对衰老小鼠的抗氧化作用的影响. *中国老年学杂志*, 2014, 34: 982-4
- [60] Hou C, Wang Y, Zhu E, et al. Coral calcium hydride prevents hepatic steatosis in high fat diet-induced obese rats: a potent mitochondrial nutrient and phase II enzyme inducer. *Biochem Pharmacol*, 2016, 103: 85-97
- [61] Wang XT, Tong BN, Hui RJ, et al. The role of hyperthermia in methamphetamine-induced depression-like behaviors: protective effects of coral calcium hydride. *Front Mol Neurosci*, 2022, 14: 808807