

# 高氧富氢液对缺血缺氧状态下的器官功能保护作用及研究进展

马萌茁<sup>1\*</sup>, 徐浩<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>西安医学院临床医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安医学院基础医学研究所, 陕西 西安

收稿日期: 2023年8月12日; 录用日期: 2023年9月6日; 发布日期: 2023年9月12日

## 摘要

目前, 临床上对于缺血缺氧性损伤还缺乏理想的治疗手段。高氧富氢液(HHOS)能在病理条件下通过不同途径保护脑、肺、肝等重要器官的功能, 提示其可能成为器官功能保护的一个新的手段。本文就HHOS的制备、器官保护作用及机理和存在的问题等进行了综述。

## 关键词

高氧富氢液, 缺血缺氧性损伤, 器官功能保护

# Research Progress on the Protective Effect of Hyperoxic Hydrogen-Rich Solution on Organ Function under Ischemia and Hypoxia

Mengzhuo Ma<sup>1\*</sup>, Hao Xu<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Institution of Basic Medical Science, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 12<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 6<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 12<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

At present, there is still a lack of ideal treatment for hypoxic-ischemic injury in clinical practice.

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 马萌茁, 徐浩. 高氧富氢液对缺血缺氧状态下的器官功能保护作用及研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14331-14337. DOI: 10.12677/acm.2023.1392004

**Hyperoxic hydrogen-rich solution (HHOS) can protect the functions of brain, lung, liver and other important organs under pathological conditions through different ways, suggesting that it may become a new means of organ function protection. In this review, the preparation, organ protective effects, mechanism and existing problems of HHOS were summarized.**

## Keywords

**Hyperoxic Hydrogen-Rich Solution, Hypoxic-Ischemic Injury, Organ Protective Function**

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

研究发现越来越多的疾病是由于不可控的炎症反应以及棘手的低氧血症。近来, 气体医学研究发现氢分子和氧分子可以分别通过减轻炎症反应和改善供氧条件等多种机理来对各种疾病诱导的器官功能损伤具有保护作用。而高氧富氢液(HHOS)中含有氢、氧两种分子, 且这两种分子都易透过细胞膜, 理论上可以发挥两种分子的综合作用, 有更好的疗效。病理条件下(如缺血缺氧、创伤等) HHOS 发挥了较强的抗炎、抗氧化、抗凋亡以及辅助供氧作用。近年来, HHOS 在器官功能保护方面的研究不断取得突破, 可能是重要器官功能损伤的一种新的预防和治疗措施。

## 2. HHOS 简介

HHOS 是溶解氧含量为  $25.6 \pm 2.3$  mg/L 和溶解氢含量为  $0.85 \pm 0.16$  mmol/L 的稳定的液体。其制备时, 运用特定设备在石英瓶中将  $O_2$  经紫外光照射变成  $O_3$ , 使其更易溶于溶剂, 但  $O_3$  易分解, 在溶剂中随机变为  $O_2$ , 之后再混合入足够浓度的  $H_2$ , 得到 HHOS。HHOS 的制备已获得具有自主知识产权的(ZL 201310320675.X, ZL201310320382.1, ZL201720740284.7) “快速气体置换溶氧溶氢”核心技术。

## 3. HHOS 的器官保护作用

HHOS 的器官保护作用, 可能是高氧液和富氢液的综合结果, 故先分别阐释高氧液与富氢液的作用效果。

### 3.1. 高氧液的器官功能保护作用

高氧液的制备以 500 ml 平衡盐为基液, 将医用纯氧  $O_2$  (3 L/min) 通入高氧液体治疗仪进行快速置换溶氧 15 min, 制备成溶解氧分压为  $(106.0 \pm 7.8)$  kPa, 并含有  $(13.4 \pm 2.6)$   $\mu\text{g/ml}$   $O_3$  的高氧液[1]。由于高氧液投入医疗使用较早, 其对于多种器官的保护作用已有相当可观的探索。

#### 3.1.1. 脑保护作用

运用高氧液治疗急性 CO 中毒脑损伤的大鼠能明显提高 CO 中毒大鼠的  $PaO_2$  和动脉血氧饱和度, 降低神经元特异性敏感指标的含量, 对 CO 中毒脑损伤具有很好的保护作用[1]。其它有关脑缺氧性疾病如新生儿缺血性脑疾、小儿病毒性脑炎、脑出血、脑梗死、脑损伤、基底动脉供血不足等多种疾病, 运用高氧液治疗也均取得良好的治疗效果[2] [3]。

### 3.1.2. 心脏保护作用

高氧液能够减轻心肌缺血再灌注损伤, 高氧液预处理后, 兔血清肌酸激酶、超敏肌钙蛋白、IL-6 和 TNF- $\alpha$  浓度显著下降, 心肌梗死范围减小[4]。在体外循环(CPB)诱导的大鼠模型中, 高氧液提高左室射血分数(LVEF), 降低左室内维收缩(LVIDs)水平, 抑制丙二醛水平, 增加超氧化物歧化酶、谷胱甘肽(GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶水平, 抑制心脏细胞凋亡, 诱导核因子红系 2 相关因子 2 (Nrf2)和血红素加氧酶-1 (HO-1)信号通路[5]。

### 3.1.3. 肺保护作用

高氧液的改善供氧作用已得到证实。如目前肺泡蛋白沉积症(PAP)最有效的治疗方法仍然是全肺灌洗, 但通常伴有严重的低氧血症, 但可通过高氧溶液改善灌洗期间的氧气供应来预防[6]。兔全身暴露于有毒气体光气后静脉输注高氧液可明显减轻光气诱导的肺水肿形成、脂质过氧化反应, 改善光气暴露相关的低氧血症。这是一种安全、简单、有效的保护动物免受光气致肺损伤的措施, 对临床治疗有较大的指导作用[7]。在呼吸系统疾病, 如肺纤维化、尘肺病和严重急性呼吸系统综合症通过呼吸道给氧是有限的。所以高氧液作为对绕过肺部供应氧气的新方法, 其能减轻肺组织损伤程度, 减少肺泡表面活性物质的破坏, 改善肺部供氧, 缓解由肺部疾病引发的低氧血症[6]。

### 3.1.4. 肝保护作用

高氧液减轻缺血再灌注损伤的作用并不局限于心肌, 其还可降低家兔肝组织内 NF- $\kappa$ B p65 的阳性表达、ALT 及 AST 水平和超氧化物歧化酶(SOD)活性, 对家兔肠缺血再灌注后引发的肝损伤也具有治疗作用[8]。在慢性肝衰竭的治疗中, 高氧液也可作为辅助治疗手段用于肝脏各项指标的恢复[9] [10]。

## 3.2. 富氢液的器官保护作用

H<sub>2</sub>是近年来医学气体领域研究的热点之一, 它是一种具有还原性的气体分子, 其在抗氧化方面重要特点是易扩散、起效快、渗透力强等优势。在临床常用抗氧化剂中, H<sub>2</sub>的分子量是维生素 C 的 1/176, 辅酶 Q 的 1/863, 维生素 E 的 1/431, 儿茶素的 1/290, 因此 H<sub>2</sub>在众多的氧化剂中是最小的物质, 也是唯一能快速通过细胞膜选择性清除细胞内活性氧的抗氧化剂[11]。正是因为有以上优点, 富氢液的研究进展在近几年取得长足的进步。

### 3.2.1. 脑保护作用

陈克研等[12]利用大鼠局灶性脑缺血再灌注模型, 发现富氢液可显著降低炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  含量, 降低人磷酸化磷酸肌醇 3 激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶、促凋亡蛋白 caspase-3 表达水平, 减轻缺血再灌注导致的脑损伤。另外, 采用经食管电刺激法建立心脏停搏心肺复苏模型, 经腹腔注射富氢液治疗后, 大鼠神经功能评分升高, 锥体细胞计数增多, 海马中炎症小体 NLRP3、促调蛋白 caspase-1 表达下调, 其减轻脑损伤的机制可能与抑制炎症反应有关[13]。

### 3.2.2. 心脏保护作用

已有研究证明富氢液在体内或体外可以减轻心肌缺血再灌注诱导的炎症反应和细胞凋亡, 并促进自噬相关蛋白的表达, 通过 PINK1/Parkin 通路介导的有丝分裂对心脏产生保护作用[14]。在 CPB 过程中, 富氢液可通过 PI3K/Akt 信号通路减弱 CPB 诱导的心肌损伤, 显著提高心肌细胞活力, 抑制 CPB 治疗后谁通道蛋白 AQP-1 和 AQP-4 的表达, 保护心肌细胞[15]。在评价富氢液对脓毒症小鼠心肌细胞线粒体自噬的调节及其对心功能障碍的治疗作用时, 富氢液使小鼠血清 TNF- $\alpha$ 、肌酸激酶同工酶(CK-MB)含量下降, 心肌组织 ATP 水平升高, 并且其对于心功能障碍的治疗作用可能是通过调节心肌细胞线粒体自噬实

现的[16]。

### 3.2.3. 肺保护作用

Zhai 等[17]运用盲肠结扎(CLP)穿刺致 ALI 大鼠模型发现富氢液治疗明显减轻了 CLP 后肺损伤,改善了肺内气体交换和组织学改变,显著降低了肺含水量和中性粒细胞浸润。在氢的存在下,肺组织中的脂质过氧化和 DNA 氧化显著降低,硝基酪氨酸含量降低,SOD 活性保持不变,表明氢在 CLP 诱导的 ALI 中具有抗氧化作用。在研究富氢液对犬左肺移植(LTx)模型肺保存的保护作用的中,实验组用富氢液冲洗和浸泡供肺,该组动脉氧分压显著高于对照组,干湿比显著低于对照组。组织学检查显示,该实验组肺损伤也较小,凋亡细胞较少。所以富氢液可以减轻犬左 LTx 模型的缺血再灌注损伤[18]。

### 3.2.4. 肝保护作用

Li 等[19]的研究发现口服富氢液后,分子氢通过增加血红素加氧酶-1 (HO-1)的表达抑制脂多糖诱导的炎症细胞因子的产生。此外,富氢液还能够改善肝脏脂肪变性,抑制异常脂肪代谢,降低肝的纤维化水平。若对 Lewis 大鼠进行等基因原位肝移植,将肝移植植物储存在富氢液中,富氢液通过上述相同的上调 HO-1 表达的机制,对肝的缺血再灌注损伤具有良好的功能和形态学保护作用[20]。

### 3.2.5. 肾保护作用

已有多人研究表明富氢液对于肾脏缺血再灌注损伤具有保护作用其使肾功能改善,肾组织 SOD 活性降低,肾氧化应激损伤减轻,肾小管上皮细胞损伤及凋亡缓解等[21][22]。富氢液还可通过调控肾脏组织炎症因子释放来减轻重度烧伤大鼠急性肾损伤[23]。

## 3.3. HHOS 的器官保护作用

HHOS 因氢氧独特的物理性质,能透过多种生物膜,能直接进入细胞内发挥选择性清除氧自由基和辅助供氧双重药理作用。

### 3.3.1. 脑保护作用

已发现 HHOS 对 CO 诱导的脑损伤具有神经保护作用,其能够抑制自由基生成和神经元凋亡,且作用优于高氧水[24]。另外,HHOS 对于血管源性缺血缺氧引起的脑损伤也具有保护作用(待发表)。长期低灌性脑缺血导致线粒体功能降低,提供的能量物质 ATP 不能满足神经元正常的生理需求以及内质网氧化应激是该种脑损伤的关键性病理特征。而 HHOS 以其独特的物理性质可透过机体多种生物屏障,从而进入核心部位发挥药理作用。

### 3.3.2. 肺保护作用

2019 年研究表明,运用失血性休克诱导的 ALI 大鼠模型探索 HHOS 的肺保护作用时,HHOS 将氢氧作用结合,可改善模型大鼠血气状况,降低肺组织 T-SOD、MDA、TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平,对 ALI 有保护作用[25]。2022 年最新研究证明 HHOS 对于脂多糖介导的 ALI 也具有保护作用,且均优于氢、氧各自的保护作用,其可以改善由脂多糖介导的肺水肿和肺部炎症等症状,缓解细胞凋亡情况,并逆转线粒体功能障碍[26]。

### 3.3.3. 肝保护作用

研究表明 HHOS 可以抑制失血性休克和复苏诱导的肝损伤,显著降低血清 ALT 和 AST 的水平,减轻肝脏组织病理学及超微结构损伤,降低肝组织 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平,抑制肝脏的炎症反应,降低肝组织 MDA 和 T-SOD 水平,抑制肝脏的氧化应激反应,对肝损伤有极大的治疗潜力[27]。

## 4. HHOS 的作用机理

对于 HHOS 的作用机理, 目前研究更倾向于将氢和氧的各自作用联合, 其作用效果均优于氢氧的单独作用, 但两种分子的具体分子机制可能有所不同。

### 4.1. NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路

HHOS 可通过 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路抑制脂多糖诱导的肺损伤, 抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 减轻炎症反应[22]。H<sub>2</sub> 单独作用可以通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路减轻由缺血再灌注导致的肾脏损伤[22]。

### 4.2. Nrf2/HO-1 信号通路

HHOS 可激活组织中 Nrf2/HO-1 信号通路, 调节氧化应激[28] [29]。Nrf2/HO-1 信号通路是调控内源性氧化应激的关键信号通路, 其通过增强偶联反应和细胞抗氧化能力控制基因的表达, 从而调控参与解毒及消除活性氧的蛋白产生, 同时通过转录保护性诱导基因来维持细胞氧化还原的稳态。缺血缺氧状态势必会造成不同程度的组织损伤, 氢可以通过该信号通路缓解创面微环境氧化应激, 降低促炎细胞因子水平和脂质过氧化。同时, 降低细胞凋亡指数, 增加 Nrf-2 的表达[30]。HHOS 也可能通过其他未知通路降低器官氧化应激水平[23]。

### 4.3. ROS/AMPK/mTOR 信号通路

HHOS 可提高损伤器官的抗氧化活性, 使相关 SOD 活性下降, 可抑制细胞凋亡[22]。Wang [31] 的研究提出活性氧水平升高引起的自噬过度激活是脂多糖诱导急性肺损伤的关键机制。其从自噬调节的角度探讨得出 H<sub>2</sub> 可通过 ROS/AMPK/mTOR 通路抑制自噬过度激活, 从而改善脂多糖诱导的小鼠 ALI。

### 4.4. TGF- $\beta$ 1/p38MAPK 信号通路

在 HHOS 中, H<sub>2</sub> 可下调糖尿病大鼠肾脏组织 TGF- $\beta$ 1、NF- $\kappa$ B、磷酸化 - 丝裂原活化蛋白激酶 p38 抗体(p-p38MAPK)、单核细胞趋化蛋白-1 的表达, 减轻炎症反应, 延缓肾脏纤维化, 起到肾脏保护作用, 其机制可能与抑制 TGF- $\beta$ 1/p38MAPK 通路有关[32]。李达等人的研究表明, H<sub>2</sub> 可以通过抑制 p-p38MAPK 表达, 减少细胞凋亡, 从而减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[33]。

## 5. 问题与展望

目前, 临床上对于缺血缺氧性疾病的治疗还没有形成完善的体系, 而 HHOS 能在病理条件下发挥氢氧双重作用, 通过不同途径保护脑、肺、肝等重要器官的功能, 提示其可能成为器官功能保护研究的一个新的手段。其给药方式多样, 目前的实验方法涉及静脉输注、腹腔注射等。口服给药这种更易被大众所接受的方式也正处于探索阶段, 在肺纤维化、尘肺病、严重急性呼吸系统综合症等呼吸系统疾病或吸入窒息性毒物通过呼吸道输氧有限的情况下, 口服 HHOS 可绕过肺部, 发挥卓越疗效。其价格低廉, 因氢氧制取的成本较低, 所以 HHOS 更具有推广价值。尽管如此, HHOS 相关器官功能保护作用及其机制的研究仍需更深入探索。目前, 已得到研究验证的保护作用还比较局限, 其临床上的确切保护效果仍需进行大量双盲随机对照实验研究。

综上所述, 多项研究表明 HHOS 对重要器官损伤具有保护作用, 并已经阐明部分作用机制, 必将为器官功能损伤的预防和治疗提供一条新的思路。但其临床应用途径、对其他更多器官功能的保护作用以及其详细作用机制仍需深入研究。

## 基金项目

陕西省自然科学基金基础研究计划重点项目(2020JZ-56); 陕西省大学生创新创业训练计划项目(S202211840031); 西安市未央区科技计划项目(202127)。

## 参考文献

- [1] 徐浩, 魏树国, 孙星星, 邓斌, 孟祥忠, 赵朝华, 米亚静, 徐礼鲜. 高氧液对大鼠急性一氧化碳中毒脑损伤保护作用的研究[J]. 神经解剖学杂志, 2015, 31(3): 282-286.
- [2] Ichihara, M., Sobue, S., Ito, M., Ito, M., Hirayama, M. and Ohno, K. (2015) Beneficial Biological Effects and the Underlying Mechanisms of Molecular Hydrogen-Comprehensive Review of 321 Original Articles. *Medical Gas Research*, 5, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s13618-015-0035-1>
- [3] Zhang, Y.-P., Zhang, Y., Xiao, Z.-B., Zhang, Y.-B., Zhang, J., Li, Z.-Q. and Zhu, Y.-B. (2018) CFTR Prevents Neuronal Apoptosis Following Cerebral Ischemia Reperfusion via Regulating Mitochondrial Oxidative Stress. *Journal of Molecular Medicine*, 96, 611-620. <https://doi.org/10.1007/s00109-018-1649-2>
- [4] 徐瑞芬, 张国良, 徐浩, 徐礼鲜, 冯旭阳. 高氧液预处理对兔心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(1): 23-26. <https://doi.org/10.13241/j.cnki.pmb.2012.01.018>
- [5] Ma, X., Hu, B., Zou, C., Han, A., Xu, Z., Zhang, T. and Yu, W. (2018) The Effects of Hyperoxia Liquid Regulate Cardiopulmonary Bypass- Induced Myocardial Damage through the Nrf2- ARE Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, 18, 2342-2348. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9162>
- [6] Zhou, B., Zhou, H.-Y., Xu, P.-H., Wang, H.-M., Lin, X.-M. and Wang, X.-D. (2009) Hyperoxygenated Solution for Improved Oxygen Supply in Patients Undergoing Lung Lavage for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Chinese Medical Journal*, 122, 1780-1783.
- [7] Wang, L., Liu, C., Zhang, H., Gao, C., Chai, W., Xu, R., Wang, H.-X. and Xu, L. (2010) Intravenous Administration of Hyperoxygenated Solution Attenuates Pulmonary Edema Formation in Phosgene-Induced Acute Lung Injury in Rabbits. *Journal of Surgical Research*, 164, 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.09.017>
- [8] 张彬, 贺德栋, 朱绍辉, 房祥杰. 高氧液联合缺血后处理对家兔肠缺血再灌注致肝损伤的保护作用[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(8): 603-608+611.
- [9] 李爱民, 刘春霞, 薛峰, 马静, 张海丰, 刘文阁. 高氧液、针灸辅助治疗急性肝衰竭疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(10): 786-787.
- [10] 李爱民, 刘春霞, 薛峰, 马静, 张海丰, 刘文阁. 高氧液针灸辅助治疗慢性肝衰竭疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(24): 3054-3056.
- [11] Zhai, X., Chen, X., Ohta, S. and Sun, X. (2014) Review and Prospect of the Biomedical Effects of Hydrogen. *Medical Gas Research*, 4, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s13618-014-0019-6>
- [12] 陈克研, 董婉维. 富氢液通过 PI3K 通路减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(7): 13-16+33.
- [13] 陈泳伊, 马丽丽, 顾连兵, 等. 富氢液对大鼠心脏停搏心肺复苏后海马 NLRP3 炎症小体表达的影响[J]. 徐州医科大学学报, 2022, 42(11): 794-798.
- [14] Yao, L., Chen, H., Wu, Q. and Xie, K. (2019) Hydrogen-Rich Saline Alleviates Inflammation and Apoptosis in Myocardial I/R Injury via PINK-Mediated Autophagy. *International Journal of Molecular Medicine*, 44, 1048-1062. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4264>
- [15] Song, D., Liu, X., Diao, Y., Sun, Y., Gao, G., Zhang, T., Chen, K. and Pei, L. (2018) Hydrogen-Rich Solution against Myocardial Injury and Aquaporin Expression via the PI3K/Akt Signaling Pathway during Cardiopulmonary Bypass in Rats. *Molecular Medicine Reports*, 18, 1925-1938. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9198>
- [16] 侯凯耀, 张二飞, 郑李娜, 等. 富氢液对脓毒症小鼠心肌细胞线粒体自噬的影响[J]. 生物技术进展, 2022, 12(4): 497-502.
- [17] Zhai, Y., Zhou, X., Dai, Q., Fan, Y. and Huang, X. (2015) Hydrogen-Rich Saline Ameliorates Lung Injury Associated with Cecal Ligation and Puncture-Induced Sepsis in Rats. *Experimental and Molecular Pathology*, 98, 268-276. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.03.005>
- [18] Kayawake, H., Chen-Yoshikawa, T.F., Saito, M., Yamagishi, H., Yoshizawa, A., Hirano, S.I., Kurokawa, R. and Date, H. (2021) Protective Effects of a Hydrogen-Rich Preservation Solution in a Canine Lung Transplantation Model. *The Annals of Thoracic Surgery*, 111, 246-252. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.05.076>

- [19] Li, S.-W., Takahara, T., Que, W., Fujino, M., Guo, W.-Z., Hirano, S.-I., Ye, L.-P. and Li, X.-K. (2021) Hydrogen-Rich Water Protects against Liver Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis through HO-1 Enhancement via IL-10 and Sirt1 Signaling. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **320**, G450-G463. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00158.2020>
- [20] Uto, K., Sakamoto, S., Que, W., Shimata, K., Hashimoto, S., Sakisaka, M., Narita, Y., Yoshii, D., Zhong, L., Komohara, Y., Li, X.-K., Inomata, Y. and Hibi, T. (2019) Hydrogen-Rich Solution Attenuates Cold Ischemia-Reperfusion Injury in Rat Liver Transplantation. *BMC Gastroenterology*, **19**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0939-7>
- [21] 林华颖, 陈红光, 谢克亮, 于泳浩. 富氢液对小鼠肾缺血再灌注时 NLRP3 炎症小体活性的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(8): 933-936.
- [22] 陈克研, 董婉维. 富氢液对大鼠肾缺血再灌注肾功能及 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路表达的影响[J]. 解剖科学进展, 2017, 23(2): 174-176+180.
- [23] 王黎丽, 郭松雪, 吴攀, 邵华伟, 韩春茂. 富氢盐水对重度烧伤大鼠急性肾损伤的影响及机制[J]. 中华烧伤杂志, 2018, 34(9): 629-636.
- [24] Xu, H., Meng, X., Cui, Y., Gou, X., Zhao, Z., Sun, X., Gao, C., Xu, L. and Luo, E. (2019) The Neuroprotective Effect of Hyperoxygenate Hydrogen-Rich Saline on CO-Induced Brain Injury in Rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **67**, 117-123. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.02.011>
- [25] Meng, X., Xu, H., Dang, Y., Fan, Y., Lv, M., Sang, H. and Xu, L. (2019) Hyperoxygenated Hydrogen-Rich Solution Suppresses Lung Injury Induced by Hemorrhagic Shock in Rats. *Journal of Surgical Research*, **239**, 103-114. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.01.050>
- [26] Fan, Y., Wang, J., Feng, Z., Cao, K., Liu, J. and Xu, H. (2022) Hydrogen-Rich and Hyperoxygenate Saline Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Lung Injury through Mediating NF- $\kappa$ B/NLRP3 Signaling Pathway in C57BL/6 Mice. *Environmental Toxicology*, **37**, 1575-1586. <https://doi.org/10.1002/tox.23507>
- [27] Dang, Y., Liu, T., Mei, X., Meng, X., Gou, X., Deng, B., Xu, H. and Xu, L. (2017) Hyperoxygenated Hydrogen-Rich Solution Suppresses Shock- and Resuscitation-Induced Liver Injury. *Journal of Surgical Research*, **220**, 363-371. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.07.022>
- [28] Wang, J., Tuo, Z., Zhang, J., Guo, P. and Song, B. (2019) Hyperoxygenated Solution Improves Tissue Viability in an Avulsion Injury Flap Model. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, **73**, 975-982. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2019.11.029>
- [29] 刘玲玲, 张红涛, 王计伟, 于泳浩, 陈君. 富氢液对创伤性颅脑损伤大鼠急性肺损伤的影响及 Nrf2/HO-1 信号通路在其中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2022, 42(4): 470-474.
- [30] Li, Y., Shen, C., Zhou, X., Zhang, J., Lai, X. and Zhang, Y. (2022) Local Treatment of Hydrogen-Rich Saline Promotes Wound Healing *in Vivo* by Inhibiting Oxidative Stress via Nrf-2/HO-1 Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 2949824. <https://doi.org/10.1155/2022/2949824>
- [31] Wang, Y., Zhang, J., Bo, J., Wang, X. and Zhu, J. (2019) Hydrogen-Rich Saline Ameliorated LPS-Induced Acute Lung Injury via Autophagy Inhibition through the ROS/AMPK/mTOR Pathway in Mice. *Experimental Biology and Medicine*, **244**, 721-727. <https://doi.org/10.1177/1535370219847941>
- [32] 杨林燕. 富氢液对糖尿病大鼠肾组织中 TGF- $\beta$ 1/p38MAPK 信号通路的影响[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [33] 李达, 艾艳秋, 金峰, 何龙, 张卫. 富氢液对大鼠脑缺血再灌注时磷酸化 p38MAPK 表达的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(3): 370-372.