

氢气的生物学效应及可控靶向递送

招斌¹, 何前军^{1,2*}

(1. 深圳大学医学部生物医学工程学院, 广东 深圳 518071; 2. 上海交通大学氢科学中心, 上海 200240)

[摘要] 氢气是一种有前途的气体治疗分子, 具有较高的生物安全性, 对多种疾病具有明显的治疗效果, 但其作用机制尚不非常明确。氢气的非靶向蓄积性和易扩散特性使得常规的口服和沐浴等方式难以实现氢气在病变部位的靶向高浓度蓄积, 导致其治疗效果受限。纳米供氢材料为实现氢气的靶向可控递送提供了解决途径。基于以上问题, 简介实现靶向可控释放氢气的纳米材料, 通过对氢气治疗不同疾病可能的作用机制进行综述, 对氢气治疗当前面临问题和解决方案提出建议, 旨在为氢气治疗的机制和应用研究提供参考。

[关键词] 氢气治疗; 纳米材料; 药物递送; 靶向传输; 可控释放

[中图分类号] O647; R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2019) 11-0831-10

Biological Effects of Hydrogen and Its Controlled Targeted Delivery

ZHAO Bin¹, HE Qianjun^{1,2}

(1. School of Biomedical Engineering, Health Science Center, Shenzhen University, Shenzhen 518071, China; 2. Center of Hydrogen Science, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

[Abstract] Hydrogen has been found to be a promising therapeutic gas molecule due to its inherent high biological safety and obvious therapeutic effects on many diseases, though its mechanism is still not very clear. At present, the effect of hydrogen therapy is limited due to the fact that hydrogen molecule through conventional oral administration and bathing cannot accumulate with high concentration in the lesion site because of its non-targeted accumulation and easy diffusion properties. Nanomaterials provide an important way to realize the targeted and controlled delivery of hydrogen. Based on the issue, this review summarizes the targeted controllable hydrogen releasing nanomaterials and the possible mechanisms of hydrogen therapy of different types of diseases. Some opinions and solutions are proposed aiming at the current issues in order to provide guidance and reference for the researches on the mechanism and application of hydrogen therapy.

[Key words] hydrogen therapy; nanomaterial; drug delivery; targeted delivery; controlled release

气体治疗是一种新兴的治疗方法, 主要是利用气体分子 (NO、CO、H₂S 和 H₂ 等) 治疗疾病^[1-2]。其中 H₂ 相对于其他气体具有更高的生物安全性, 受到越来越多的关注。1975 年, 高压 H₂ 被发现可被用来改善皮肤癌^[3]。2007 年, H₂ 被证明可选择性地清除有害的自由基从而降低炎症和缺血再灌注对机体的损伤^[4]。随后一系列应用基础研究表明: H₂ 对包括癌症、糖尿病、卒中、动脉粥样硬化、帕金森病、阿尔茨海默病 (AD)、关节炎、皮炎、结肠炎、肝炎、胰腺炎、心肌梗死等疾病均有明显的治疗效果^[5]。H₂ 的治疗效果与浓度密切相关, 目前

H₂ 用于疾病治疗主要通过呼吸 H₂ 和饮用富氢水, 然而这 2 种方式均不能向病灶组织靶向递送 H₂。为提高疾病部位的 H₂ 浓度实现更好的治疗效果, 可以通过纳米载体向病灶组织靶向递送高浓度的 H₂, 从而更加有效地治疗疾病。H₂ 治疗的主要机制通常被认为起因于选择性抗氧化作用, 但是 H₂ 对不同疾病的具体治疗机制可能不同, 也可能存在其他作用机制。本文针对不同疾病, 讨论了 H₂ 的治疗效应及其可能的作用机制, 并总结了 H₂ 靶向递送策略。

1 氢气治疗的机制

1.1 选择性抗氧化

氧化应激是活性氧 (ROS) 和活性氮的释放和积累的结果, 是许多人类疾病的共同特征。大量研究表明, 这种氧化还原稳态的失衡与疾病的发生和发展均有重要关联。氧化应激可直接或间接损伤 DNA、蛋白质和脂质等, 引起包括缺血再灌注

接受日期: 2019-11-08

项目资助: 上海交通大学氢科学中心开放基金项目
(No.WF510105001)

*** 通讯作者:** 何前军, 教授;

研究方向: 纳米医用材料与纳米气体医学;

Tel: 0755-86172023; **E-mail:** nanoflower@126.com

损伤、神经退行性疾病、衰老、心血管疾病、糖尿病、关节炎和肿瘤等疾病的发生和发展。目前, 常使用抗氧化剂来治疗氧化应激导致的疾病, 但常规的抗氧化剂在清除有害 ROS 的同时, 也会无选择性地清除一些具有生理作用的有益 ROS, 因此需要严格控制剂量从而避免过量使用引发的毒性。然而 H₂ 选择性抗氧化的效果可以克服这个缺陷。2007 年, Ohsawa 等^[4]报道, H₂ 可以选择性地清除一些有毒性的 ROS (如羟自由基·OH 和过氧亚硝酸根阴离子 ONOO⁻) 而不影响具有生理效应的 ROS (包括 H₂O₂ 和 NO·), 随后证明 H₂ 是一种对其他缺血再灌注损伤同样有效的选择性抗氧化剂。最近的研究表明, 在许多人类疾病和啮齿动物模型中, H₂ 可激活内源性抗氧化酶如超氧化物歧化酶 (SOD) 和过氧化氢酶 (CAT), 并呈剂量依赖性地降低各种氧化应激标记物 [如髓过氧化物酶 (MPO)、丙二醛 (MDA)、8-异前列腺素和硫代巴比妥酸] 的浓度^[6-12]。此外, H₂ 还通过调控自由基依赖性氧化磷脂的产生来调节某些基因的转录, 通过 Ca²⁺ 信号转导途径来减轻氧化应激损伤。

1.2 抗炎

炎症是机体对损伤的反应, 包括全身反应和局部反应, 是机体为了消除有害刺激以及启动组织愈合过程而进行的一系列复杂生理反应。慢性炎症是许多疾病状态的重要组成部分, 包括肿瘤、肥胖、2 型糖尿病、动脉粥样硬化、哮喘、银屑病和神经退行性疾病^[13-14]。一系列研究表明: H₂ 可抑制氧化应激引起的炎症组织损伤。Nakao 等^[15]研究表明, 通过呼吸含有 2% H₂ 的空气可以减轻肠移植术后损伤并改善其术后功能, 且证明了 H₂ 主要通过调节白细胞介素 (IL)-1β、IL-6、趋化因子 2 (chemokine ligand 2, CCL2) 的 mRNA 水平起作用。最近 Ji 等^[16]构建了全脑缺血再灌注大鼠模型, 通过腹腔注射富氢水证明 H₂ 能显著降低缺血再灌注诱导的 MDA、caspase、肿瘤坏死因子 α (TNF-α)、IL-6、核因子-κB (NF-κB) 的水平, 同时减轻海马组织损伤。Li 等^[17]通过腹腔注射富氢水治疗缺血再灌注损伤, 证明富氢水可以增加损伤侧脑组织内源性抗氧化酶 (SOD 和 CAT) 的活性, 降低损伤侧脑组织中氧化

产物 (8-异前列腺素 F_{2α} 和 MDA) 和炎性细胞因子 [TNF-α 和高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)] 的水平, 减少氧化应激和炎症介导的缺血再灌注损伤。Zhang 等^[18]研究发现, 富氢盐水处理可减轻缺血再灌注诱导的心肌细胞凋亡, 降低局部心肌缺血再灌注大鼠心肌危险区中性粒细胞浸润、3-硝基酪氨酸水平、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 表达和 MPO 活性, 降低促炎细胞因子、TNF-α 和 IL-1β 的水平, 证明了富氢盐水对大鼠局部心肌缺血再灌注具有抗炎作用。Liu 等^[19]研究表明, miR-9、miR-199 和 miR-21 在氢分子对脂多糖 (LPS) 激活的小胶质细胞的抗炎调节中起重要作用。此外, 氢分子还可以下调炎症介质 (如巨噬细胞趋化蛋白 1 和 ICAM-1) 和促炎转录因子 (如 HMGB1、NF-κB 和前列腺素 E₂)。H₂ 通过恢复丢失的调节性 T 细胞来保护小鼠免受慢性胰腺炎的侵袭^[20]。此外, H₂ 可通过 Toll 样受体 4 (TLR4) 介导的信号调节发挥抗炎作用^[21]。

1.3 抗凋亡

凋亡是细胞死亡的一种生理过程, 对于多细胞生物的正常发育和功能至关重要。细胞死亡控制异常可能导致多种疾病, 包括肿瘤、自身免疫性疾病和退行性疾病。细胞凋亡的信号可通过多种独立的途径发生。细胞凋亡通路包括胞外及胞内启动的细胞凋亡。胞外启动的细胞凋亡为通过受体介导的死亡信号通路, 其主要由外源信号引起, 如 Fas/FasL、TNF-α/相应受体等, 这些受体的连接导致细胞内凋亡级联反应相继激活, 包括 caspase。胞内介导的细胞凋亡主要由线粒体介导, 线粒体内细胞色素 C 释放激活 caspase-9, 引起 caspase 级联反应。细胞凋亡是许多疾病共同的病理基础, 在疾病的发生发展中起重要作用。有研究表明, 吸入 H₂ 可抑制脑缺血-缺氧所致新生鼠神经元的凋亡, 减少海马和皮层神经元的凋亡数、caspase-3 和 caspase-12 活性^[8, 22]。H₂ 对新生鼠脑缺血-缺氧损伤的保护与抑制神经细胞凋亡密切相关。

1.4 激活细胞信号通路

H₂ 也可能通过调节相关的细胞信号通路实现疾病的治疗。Wang 等^[11]通过连续腹腔注射饱和富氢

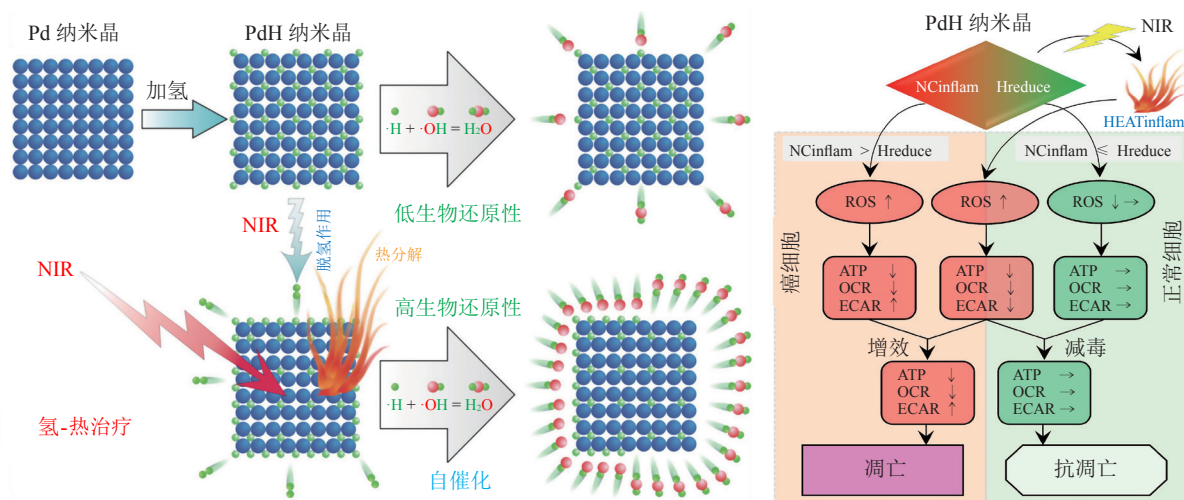
生理盐水, 治疗由静脉注射 A β 1-42 所致的 AD 大鼠, 发现分子氢可显著降低大鼠脑组织 c-Jun 氨基末端激酶 (C-Jun N-terminalkinase, JNK) 和 NF- κ B 的水平; 认为含饱和 H₂ 的富氢生理盐水减轻大鼠 A β 1-42 诱发的神经炎症和氧化应激, 是通过抑制 JNK 和 NF- κ B 活性实现的。此外, Liu 等^[23] 研究证明 H₂ 降低肝组织中 TNF- α 和 IL-6 的水平, 通过抑制磷酸化降低细胞外调节蛋白激酶 (ERK1/2) 的活性, 从而缓解炎症反应。Itoh 等^[22] 通过体外 H₂ 培养箱培养 RBL-2H3 肥大细胞 4 h 后, 加入 IgE 培养 24 h, 发现 H₂ 抑制 IgE 高亲和力受体 Fc ϵ RI 相连的 Lyn 和其下游分子脾酪氨酸激酶 (Syk)、磷脂酶 C- γ 1 (PLC γ 1)、PLC γ 2、蛋白激酶 B (Akt)、ERK1/2、JNK、P38、胞浆型磷脂酶 A2 (cPLA2) 的磷酸化, 从而减少肥大细胞脱颗粒, 并指出在速发型超敏反应中, H₂ 的保护作用不是通过清除自由基实现, 而是通过调节信号通路实现, 推测 H₂ 可能和 NO 一样是一种气体信号分子。

2 氢气用于疾病治疗

2.1 氢气用于肿瘤治疗

恶性肿瘤是目前人类三大死因之一。基于 H₂ 的安全性和有效性, H₂ 的抗肿瘤研究受到较大的关

注。早在 1975 年, Dole 等^[3] 证明高压 H₂ 可以抑制皮肤癌的进程。近年来大量临床研究表明, 通过饮用富氢水可以抑制体内氧化应激水平并通过提高血清的抗氧化能力, 降低化疗及放疗的副作用。此外, H₂ 通过选择性清除活性氧可减缓辐射诱导的胸腺淋巴瘤的生长, 可以抑制癌细胞增殖^[24]。吸入 H₂ 可以显著提升肿瘤患者的免疫力, 降低放疗的副作用, 改善患者生活质量。此外, 笔者所在课题组首次提出氢热治疗的概念, 借助氢化钯纳米颗粒的光热效应, 将 H₂ 治疗与热疗有效联合, 显著提高了热疗的抗肿瘤效果, 并降低了热疗的副作用 (见图 1)^[25]。同时, 提出 H₂ 抗肿瘤的机制可能是其选择性抗氧化作用, 通过打破肿瘤内氧化还原平衡, 产生氧化还原应激, 导致肿瘤细胞损伤和凋亡, 这种协同治疗的策略同时被证明还可改善光热对于正常细胞的副作用, 另外 H₂ 还可通过腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK) 途径促进肿瘤细胞凋亡。为了获得更高的载氢量, 笔者所在课题组进一步利用更高负载比例的单原子钯配位金属有机框架 (PdH-MOF) 作为载体, 实现了良好的抗小鼠乳腺癌效果^[26]。另外, 通过酸响应释氢的硼化镁纳米片制备的口服药物, 证明了 H₂ 可以有效地提高化疗药物对胃癌的治疗效果, 同时减低化疗药物对机体的副作用^[27]。



NIR: 近红外光; NCinflammation: PdH 纳米晶的炎症反应; H₂ reduce: 生物还原氢对炎症的抵消作用; HEATinflammation: 热引起的炎症损伤; ATP: 腺嘌呤核苷三磷酸; OCR: 耗氧率; ECAR: 胞外酸化率

图 1 借助氢化钯纳米颗粒进行氢热治疗的机制^[25]

Figure 1 Mechanism of hydrothermotherapy with Pd hydride (PdH) nanoparticles

2.2 氢气用于神经退行性疾病的治疗

神经退行性疾病是神经元和(或)其髓鞘的丧失所致,并随着时间的推移而恶化,出现功能障碍。过去的研究表明:过度的氧化应激和异常的泛素-蛋白酶系统诱导的多巴胺能神经细胞死亡是诱发帕金森病的主要起因。由于神经递质多巴胺是一种促氧化剂,因此多巴胺能神经细胞要暴露于高浓度的 ROS 中,过度的氧化应激是导致多巴胺能神经元死亡的原因之一。Fu 等^[28]利用 6-羟基多巴胺建立初步显示帕金森病的大鼠模型,手术前 1 周与手术后 3 d 喂养富氢水,治疗与未经治疗的小鼠对比,无论是术前还是术后进行富氢水喂养, H₂ 对 6-羟基多巴胺注射诱导的帕金森病均具有抑制作用,同时提出富氢水的喂养对大鼠的多巴胺能神经细胞具有延迟保护作用,抑制帕金森病的发展。Fujita 等^[29]同样证明了富氢水在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的帕金森病小鼠模型中具有类似的显著效果。

AD 主要的特征是 A β 和 Tau 蛋白的异常聚集,其形成的大聚集体主要包括老年斑和神经原纤维缠结。Nagata 等^[30]通过限制运动建立 AD 小鼠模型,通过被动回避学习、物体识别任务和 Morris 水迷宫实验分析了小鼠的认知功能,证明了富氢水有效地改善了 AD 小鼠的认知障碍,同时表明 H₂ 可以恢复齿状回中的神经增殖。Li 等^[31]通过脑室注射 A β 1-42 建立了 AD 大鼠模型,通过 Morris 水迷宫实验和长时程增强(LTP)的电生理测量分析了大鼠的认知功能,发现腹腔注射富氢盐水可以有效改善 AD 大鼠的认知减退并保留了 LTP,随后证明这种保护作用是通过抑制 IL-1 β 、JNK 和 NF- κ B 的异常激活来介导的。最近笔者所在课题组使用随机性别的携带人基因突变体 APP^{swe}、PS1^{M146V} 和 tau^{P301L} 的小鼠模型(3 \times TG-AD),通过对小鼠发病脑区立体注射高效载氢的氯化钬纳米颗粒进行原位治疗,随后利用细胞实验、Morris 水迷宫实验、免疫印迹及 Nissl 染色实验,证明了高活性氢通过消除氧化应激和激活抗氧化途径,恢复线粒体功能障碍,抑制 A β 的产生和聚集,阻断突触和神经元凋亡,促进神经元能量代谢,从而改善 AD 小鼠的认知障碍(见图 2)^[32]。

2.3 氢气用于器官缺血再灌注损伤的治疗

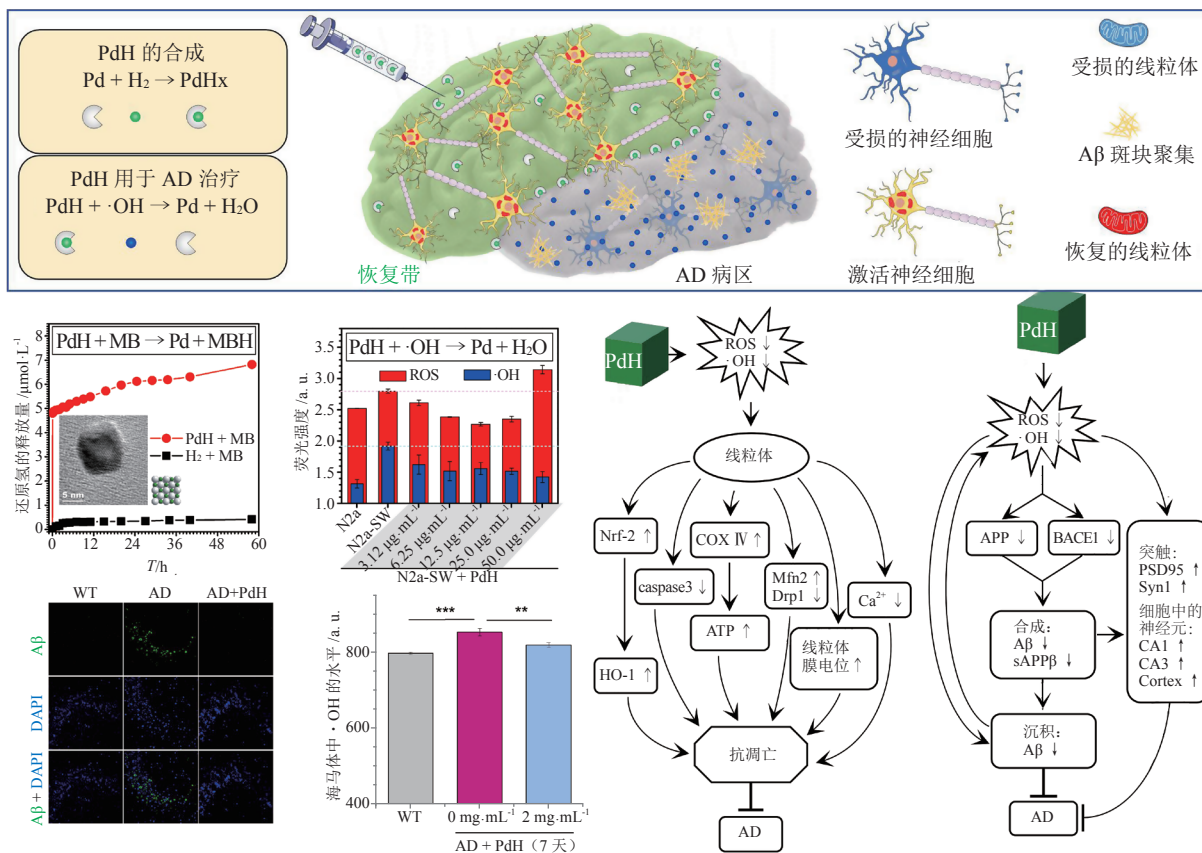
缺血再灌注损伤不仅涉及细胞内损伤过程,还涉及到损伤性炎症反应。炎症反应的细胞内损伤过程和损伤性炎症相互关联。缺血期以缺氧细胞损伤为主。由于线粒体 ATP 生成的减少打破了细胞离子稳态,水解酶的激活和细胞膜的选择性、通透性丧失。一旦血液重新供应,炎症反应立即开始。此时受影响组织的细胞、血源性细胞和非细胞成分(如补体系统)被激活。在再灌注阶段发生的细胞损伤可能是在缺血阶段已经开始细胞改变的结果,也可能是炎症反应的结果。细胞内损伤性改变部分与缺氧细胞损伤有关。此外,细胞内信号级联和凋亡途径的激活也可能发生。除了细胞损伤的比率大幅下降外,在热缺血和冷缺血期间的损伤过程之间不存在显著差异,因为细胞的损伤在缺血期间已经变得明显。相反,在再灌注阶段,炎症反应和细胞损伤的损伤过程明显不同,取决于预先存在的热缺血和冷缺血。由于缺血再灌注损伤发病机制的复杂性,需要一种有效的方法来提供对缺血再灌注损伤的保护。Ohsawa 等^[4]报道了 H₂ 通过选择性清除高毒性活性氧的机制保护缺血再灌注损伤,该研究首次证明了 H₂ 可以降低缺血再灌注导致的氧化应激反应对脑部的伤害。孙学军课题组研究发现,通过呼吸含 2% H₂ 的空气可有效地治疗新生大鼠的脑缺血性损伤;进一步的研究发现, H₂ 可以通过下调由于缺血再灌注诱导的 MDA、caspase、TNF- α 、IL-6 和 NF- κ B,减轻海马组织的损伤^[33-36]。随后 Ohsawa 课题组研究发现, H₂ 对非脑组织的其他位置缺血再灌注损伤的治疗同样有效^[37-38]。

3 氢气的可控靶向递送策略

H₂ 的治疗效果与疾病部位的气体浓度是紧密相关的,目前利用 H₂ 给药主要通过吸入 H₂、饮用含氢水、注射和滴加含氢生理盐水及氢气沐浴等方式,然而这些全身性的给氢方式缺乏靶向性,难以实现持续局部较高浓度 H₂ 给药,一定程度上限制了 H₂ 的治疗效果。由于 H₂ 是一种生理安全性极高的气体,即使高浓度的 H₂ 也不会对正常细胞产生明显的副作用,而理论上 H₂ 的治疗效果与其浓度正相关,因此

如何实现 H₂ 在治疗部位的局部有效浓度是 H₂ 治疗的重点之一。响应性纳米药物为实现疾病组织的靶向高效给氢从而提高 H₂ 的治疗效果提供了重要的平

台。根据刺激源的类型提出响应性纳米药物的设计策略, 并从外刺激 (包括光、超声波、磁场等) 和内刺激 2 个方面进行介绍。



Nrf-2: 核因子红细胞 2 相关因子; COX IV: 细胞色素 c 氧化酶 IV; caspase3: 半胱天冬酶 3; Mfn2: 线粒体融合蛋白 2; Drp1: 线粒体动力相关蛋白; APP: 淀粉样前体蛋白; BACE1: 淀粉样前体蛋白 β-分解酶 1; sAPPβ: 淀粉样前体蛋白 β; PSD95: 突触后致密蛋白 95; Syn1: 突触素 -1; CA1, CA3: 海马 CA1, CA3 亚区; Cortex: 大脑皮质

图 2 氢化钯纳米颗粒进行阿尔茨海默病 (AD) 原位治疗的机制和效果^[32]

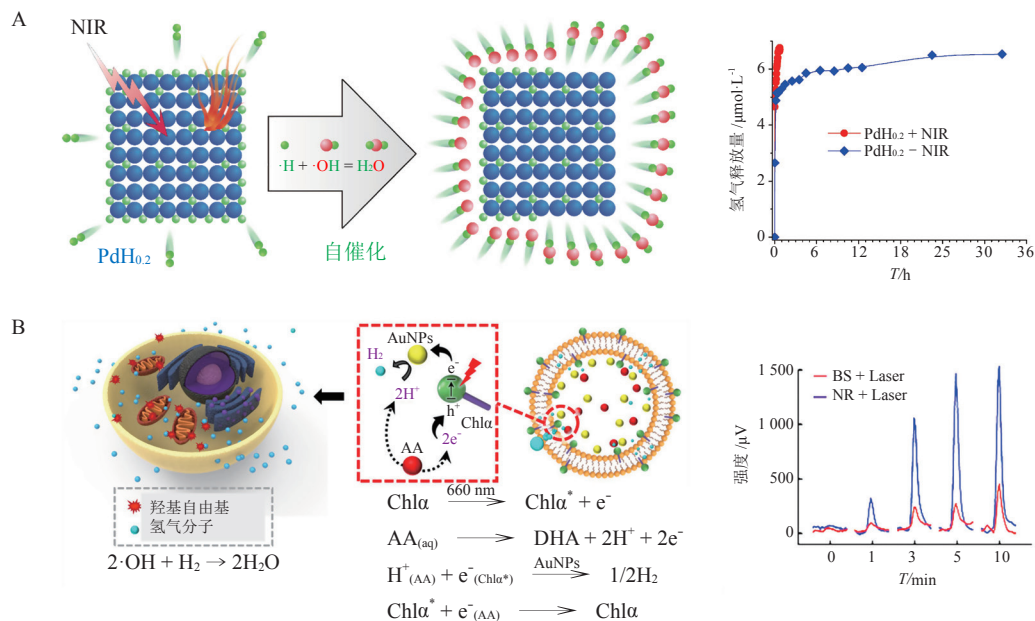
Figure 2 Mechanism and effect of *in situ* treatment of Alzheimer's disease with Pd hydride (PdH) nanoparticles

3.1 外源性刺激响应纳米药物的设计策略

外源性刺激实现药物的响应释放具有良好的时空可控性, 可利用的刺激源包括光、超声波、磁场等。笔者所在课题组利用钯纳米颗粒作为载体, 通过 H₂ 鼓泡法载氢; 载氢后的氢化钯在近红外光照射下响应性释放 H₂, 实现了光声成像引导下的肿瘤氢热联合治疗, 具有比单纯光热治疗更好的抗肿瘤效果^[25] (见图 3A)。同时, 进一步合成了 Pd-MOF, 由于单原子的钯均匀地分散在 MOF 骨架中, 使得 H₂ 更加容易地被钯原子吸附, 实现了更高的 H₂ 负载和更加灵敏的近红外光响应释放性, 具有更好的肿瘤治疗效果^[26]。光催化水解产氢也被用于实现持续可控

的 H₂ 释放。Wan 等^[39] 通过合成了由叶绿素 a (Chla)、L-抗坏血酸 (AA) 和包裹在脂质体 (LIP) 系统中的金纳米颗粒 (AuNPs) 组成的纳米反应器, 通过模拟光合作用产生高水平的 H₂, 并将其局部浓度提高到治疗水平 (见图 3B)。此外, LIP 近红外系统在体外和体内均可降低氧化应激, 并减少促炎细胞因子如 IL-6 和 IL-1β 的过量产生。Zhang 等^[40] 通过以半导体聚合物量子点 (Pdots) 作为催化剂共价负载 LIP, 构建了包含反应物、中间体和副产物的光驱动纳米器。在激光照射下原位连续产生 H₂, 然后穿透 LPS 并有效地降低 LPS 诱导的体外炎症和体内炎症。He 等^[41] 利用微泡负载 H₂, 实现了非侵入性

的超声响应释氢与超声成像的诊疗一体化, 有效地防止了心肌缺血再灌注损伤。



DHA: 脱氢抗坏血酸

图3 (A) 具有近红外光响应释放 H₂ 用于肿瘤 H₂-光热协同治疗的 PdH_{0.2} 纳米晶的合成与表征^[25]; **(B)** 光驱动纳米反应器通过光合作用产生 H₂ 用于炎症治疗^[39]

Figure 3 (A) Synthesis and characterization of PdH_{0.2} nanocrystals with NIR-controlled release of bio-reductive hydrogen and heat from for hydrogenothermal therapy; **(B)** Photo-driven nanoreactor for H₂ production by *in situ* photosynthesis for inflammation treatment

3.2 内源性刺激响应纳米药物设计策略

内源性刺激纳米药物利用患病组织与正常部位化学环境的差异性 (如 pH、ROS 浓度、谷胱甘肽浓度等), 实现药物在疾病组织的靶向蓄积及可控释放。笔者所在课题组利用介孔二氧化硅高效负载 H₂ 的前体药物氨硼烷 (AB@MSN), 通过 AB@MSN 响应肿瘤微酸性环境分解产生 H₂, HeLa 肿瘤小鼠模型证明 AB@MSN 能有效地杀死肿瘤细胞并抑制肿瘤的增殖 (见图 4A)^[42]。笔者所在课题组进一步通过水热合成纤维素包裹的单质铁纳米颗粒 (Fe@CMC), 利用单质铁在肿瘤的酸性环境中反应产生 H₂, 同样实现了很好的抗肿瘤效果 (见图 4B)^[43]。此外, 笔者所在课题组通过利用超声辅助化学剥离的方法获得二维硼化镁纳米片 (MBN@PVP), 可以在胃酸中反应产氢, 用于胃癌的原位治疗 (见图 4C)^[27]。Zhang 等^[44] 利用聚多巴胺和氨硼烷的生物膜伪装纳米药物 (mPDAB), 以增强光热治疗的疗效和减轻炎症, mPDAB 在完全消除

原发肿瘤的同时, 也抑制了远处休眠肿瘤的生长 (见图 5A)。Kong 等^[45] 构建了具有核-壳结构的 Mg@SiO₂ 纳米粒 (Mg@p-SiO₂ MPS), 通过调节外壳介孔二氧化硅的厚度调控 Mg 与水的反应速率控制产生 H₂ 的速度 (见图 5B)。Wan 等^[46] 通过聚乳酸-羟基乙酸包裹的镁粉 (Mg@PLGA MPS) 有效地减轻组织炎症, 防止软骨破坏, 阻止骨关节炎 (OA) 的发展 (见图 5C)。

4 结语

目前大量临床研究表明: H₂ 对多种疾病均有治疗效果, 且至今尚未发现显著的副作用。H₂ 治疗的主要机制目前被广泛接受的是 H₂ 具有选择性抗氧化剂的作用, 其相对于其他抗氧化剂如维生素类抗氧化剂等的优势主要在于 H₂ 选择性地清除导致氧化损伤的高毒性羟自由基和过氧亚硝酸阴离子, 同时对具有生理作用的活性氧不影响; 但也可能存在其他更深层次的机制。H₂ 治疗待解决的问题主要包括其作

用靶点及作用方式尚未明确, 其在体内的代谢途径尚未明确, 还没有大量长期大剂量的研究证实 H₂ 的绝对安全性, H₂ 治疗疾病的机制有待进一步研究。目前 H₂ 治疗的给氢方式普遍效率低下, 难以达到有

效的治疗浓度, 如何实现高浓度及良好生物安全性的给氢方式有待进一步研究, 尤其是如何设计高效载氢并高度靶向疾病组织实现 H₂ 有效治疗, 且低毒的纳米载体是有待解决的问题之一。

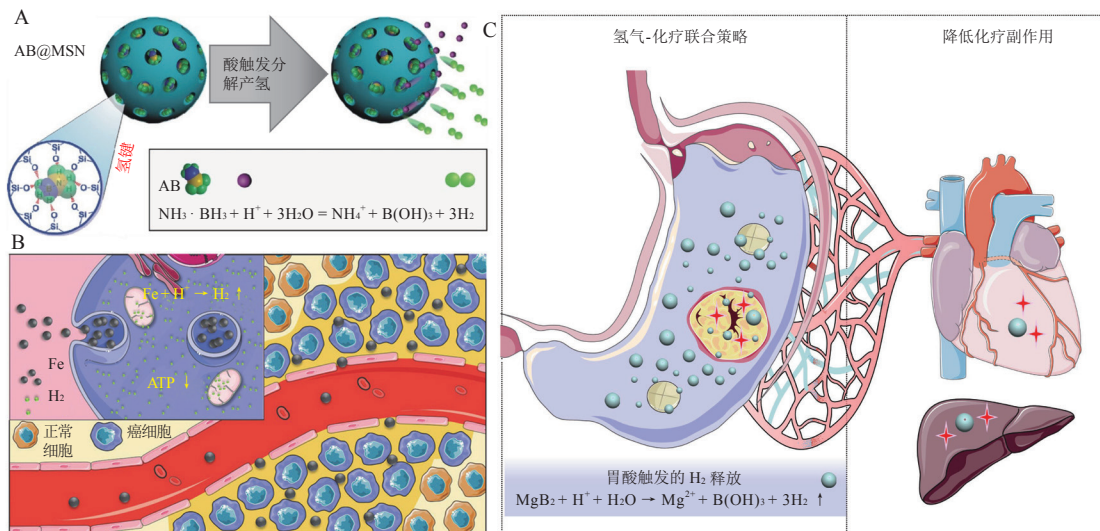


图 4 (A) AB@MSN 纳米药物的构建方法和酸响应分解和释放 H₂ 的机制示意图^[42]; (B) Fe@CMC 肿瘤靶向酸响应释放 H₂ 的机制示意图^[43]; (C) MBN@PVP 胃部酸响应释放 H₂ 的机制示意图^[27]

Figure 4 (A) Schematic illustration of the construction method of AB@MSN nano-drug and the mechanism of acid-responsive decomposition and hydrogen release; (B) Schematic diagram of the mechanism of tumor-targeted acid-responsive H₂ release by Fe@CMC; (C) Schematic diagram of the mechanism of H₂ release of MBN@PVP in response to gastric acid H₂

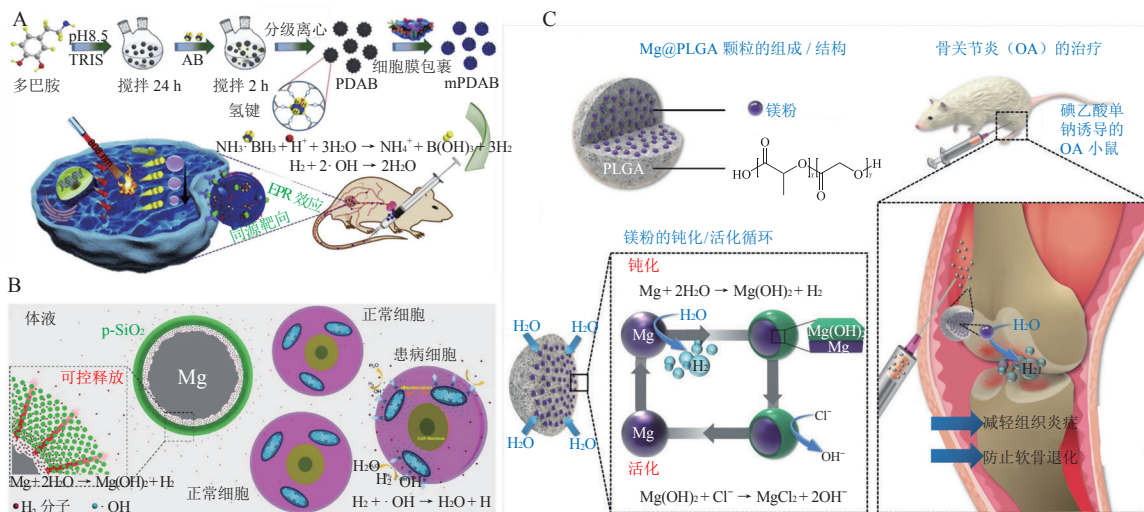


图 5 (A) mPDAB 用于肿瘤治疗的示意图^[44]; (B) Mg@p-SiO₂ MPS 长时间消除体液中病态细胞释放·OH 的示意图^[45]; (C) Mg@PLGA MPS 的组成/结构及其原位释放 H₂ 气体的机制, 抑制 OA 小鼠的组织炎症和防止软骨降解示意图^[46]

Figure 5 (A) Schematic diagram for tumor treatment with mPDAB; (B) Schematic diagram of Mg@p-SiO₂ MPS eliminating ·OH released by morbid cells for a long time; (C) Composition/structure of Mg@PLGA MPS and its mechanism of *in situ* hydrogen release for inhibiting tissue inflammation and preventing cartilage degradation in OA mice

[参考文献]

- [1] He Q. Precision gas therapy using intelligent nanomedicine[J]. *Biomater Sci*, 2017, 5(11): 2226-2230.
- [2] Fan W, Yung B C, Chen X. Stimuli-responsive NO release for on-demand gas-sensitized synergistic cancer therapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(28): 8383-8394.
- [3] Dole M, Wilson F R, Fife W P. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer[J]. *Science*, 1975, 190(4210): 152-154.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Biswal S, Remick D G. Sepsis: redox mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(11): 1959-1961.
- [7] Buchholz B M, Kaczorowski D J, Sugimoto R, *et al.* Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(10): 2015-2024.
- [8] 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.
- [9] Huang C S, Kawamura T, Toyoda Y, *et al.* Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas[J]. *Free Radic Res*, 2010, 44(9): 971-982.
- [10] Kurioka T, Matsunobu T, Satoh Y, *et al.* Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of noise-induced hearing loss through reducing reactive oxygen species[J]. *Neurosci Res*, 2014, 89: 69-74.
- [11] 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(2): 127-132.
- [12] 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(1): 90-97.
- [13] Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle W J, *et al.* Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(16): 5995-5999.
- [14] Hotamisligil G S. Inflammation and metabolic disorders[J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 860-867.
- [15] Nakao A, Kaczorowski D J, Wang Y, *et al.* Amelioration of rat cardiac cold ischemia/reperfusion injury with inhaled hydrogen or carbon monoxide, or both[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(5): 544-553.
- [16] 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(1): e95-e101.
- [17] Li J, Dong Y, Chen H, *et al.* Protective effects of hydrogen-rich saline in a rat model of permanent focal cerebral ischemia via reducing oxidative stress and inflammatory cytokines[J]. *Brain Res*, 2012, 1486: 103-111.
- [18] Zhang Y, Sun Q, He B, *et al.* Anti-inflammatory effect of hydrogen-rich saline in a rat model of regional myocardial ischemia and reperfusion[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 148(1): 91-95.
- [19] Liu G D, Zhang H, Wang L, *et al.* Molecular hydrogen regulates the expression of miR-9, miR-21 and miR-199 in LPS-activated retinal microglia cells[J]. *Int J Ophthalmol*, 2013, 6(3): 280-285.
- [20] Chen L, Ma C, Bian Y, *et al.* Hydrogen treatment protects mice against chronic pancreatitis by restoring regulatory T cells loss[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(5): 2005-2016.
- [21] Matei N, Camara R, Zhang J H. Emerging mechanisms and novel applications of hydrogen gas therapy[J]. *Med Gas Res*, 2018, 8(3): 98-102.
- [22] Itoh T, Fujita Y, Ito M, *et al.* Molecular hydrogen suppresses Fc ϵ RI-mediated signal transduction and prevents degranulation of mast cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 389(4): 651-656.

- [23] Liu Q, Shen W F, Sun H Y, *et al.* Hydrogen-rich saline protects against liver injury in rats with obstructive jaundice[J]. *Liver Int*, 2010, 30(7): 958-968.
- [24] Mei K, Zhao S, Qian L, *et al.* Hydrogen protects rats from dermatitis caused by local radiation[J]. *J Dermatolog Treat*, 2014, 25(2): 182-188.
- [25] Zhao P, Jin Z, Chen Q, *et al.* Local generation of hydrogen for enhanced photothermal therapy[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4241. Doi:10.1038/s41467-018-06630-2.
- [26] Zhou G, Wang Y S, Jin Z, *et al.* Porphyrin-palladium hydride MOF nanoparticles for tumor-targeting photoacoustic imaging-guided hydrogenothermal cancer therapy[J]. *Nanoscale Horiz*, 2019, 4(5): 1185-1193.
- [27] Fan M, Wen Y, Ye D, *et al.* Acid-responsive H₂-releasing 2D MgB₂ nanosheet for therapeutic synergy and side effect attenuation of gastric cancer chemotherapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(13): e1900157. Doi:10.1002/adhm.201900157.
- [28] 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(2): 81-85.
- [29] Fujita K, Seike T, Yutsudo N, *et al.* Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2009, 4(9): e7247. Doi:10.1371/journal.pone.0007247.
- [30] 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(2): 501-508.
- [31] Li J, Wang C, Zhang J H, *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.
- [32] 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.
- [33] Cai J, Kang Z, Liu K, *et al.* Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model[J]. *Brain Res*, 2009, 1256: 129-137.
- [34] Cai J, Kang Z, Liu WW, *et al.* Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 441(2): 167-172.
- [35] 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(1): e95-e101.
- [36] 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.
- [37] Fukuda K, 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.
- [38] 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(1): 30-35.
- [39] Wan W L, Lin Y J, Chen H L, *et al.* *In situ* nanoreactor for photosynthesizing H₂ gas to mitigate oxidative stress in tissue inflammation[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, 139(37): 12923-12926.
- [40] Zhang B, Wang F, Zhou H, *et al.* Polymer dots compartmentalized in liposomes as a photocatalyst for *in situ* hydrogen therapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58(9): 2744-2748.
- [41] He Y, Zhang B, Chen Y, *et al.* Image-guided hydrogen gas delivery for protection from myocardial ischemia-reperfusion injury via microbubbles[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(25): 21190-21199.
- [42] Yang T, Jin Z, Wang Z, *et al.* Intratumoral high-payload delivery and acid-responsive release of H₂ for efficient cancer therapy using the ammonia borane-loaded mesoporous silica nanomedicine[J]. *Appl Mater Today*, 2018, 11: 136-143.
- [43] Kou Z, Zhao P, Wang Z, *et al.* Acid-responsive H₂-releasing Fe

- nanoparticles for safe and effective cancer therapy[J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(17): 2759-2765.
- [44] Zhang C, Zheng D W, Li C X, *et al.* Hydrogen gas improves photothermal therapy of tumor and restrains the relapse of distant dormant tumor[J]. *Biomaterials*, 2019, 223: 119472. Doi:10.1016/j.biomaterials.2019.119472.
- [45] Kong L, Chen C, Mou F, *et al.* Magnesium particles coated with mesoporous nanoshells as sustainable therapeutic-hydrogen suppliers to scavenge continuously generated hydroxyl radicals in long term[J]. *Part Part Syst Char*, 2019, 36(2): 1800424. Doi:10.1002/ppsc.201800424.
- [46] Wan W L, Lin Y J, Shih P C, *et al.* An *in situ* depot for continuous evolution of gaseous H₂ mediated by a magnesium passivation/activation cycle for treating osteoarthritis[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(31): 9875-9879.



【专家介绍】何前军：博士、教授、博士生导师、欧盟玛丽·居里学者、深圳市海外高层次人才、深圳大学领军学者、深圳大学医学部“先进纳米药物实验室”负责人。长期从事纳米生物医用材料方面的研究，开辟了“纳米气体医学”研究领域，国际上首次提出了“氢热疗法”。在 *Nature Communications*、*Advanced Materials*、*Angewandte Chemie*、*Biomaterials*、*Chemical Society Reviews* 等国际顶级期刊发表 SCI 论文 100 多篇，引用 8 000 多次，h 指数 48。2018 年入选“全球高被引科学家”。近年来主持了十余项国际级、国家级和省市级科研项目。荣获欧盟玛丽·居里国际引进人才奖（2012）、中科院“卢嘉锡”青年人才奖（2012）、中国新锐科技人物奖（2018）、中科院“院长”特别奖（2011）、中科院“百篇优博”（2011）、深圳市海外高层次人才奖（2015）等奖励。

《药学进展》杂志 2020 年征订启事

《药学进展》杂志是国家教育部主管、中国药科大学和中国药学会共同主办的药学类科技期刊，1959 年创刊，2014 年全新改版，国内外公开发行人，是专注于医药科技前沿与产业动态的专业信息媒体。本刊以科学前沿与国家战略需求为宗旨，以综述、评述、行业发展报告为特色，以药学学科进展、技术进展、新药研发各环节技术信息为重点，主要报道药学学科链、研发技术链、医药产业链的国内外研究前沿与进展；围绕新药研发产业链，聚焦药学学科进展、全球研发前沿、科研思路方法、靶点机制探讨、新药研发报告、临床用药分析、技术政策动态；希冀以期刊与论坛为平台，整合行业资源，发挥协同作用，推动新药研发与产业发展。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编，编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构百余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》设有“药咖论坛”“前沿与进展”“医药行业报告”“热点透视”“知识产权”“业界关注”“文献计量”“临床药学”等栏目。改版至今，组稿策划了“肿瘤药理学研究进展”“聚焦心脑血管疾病药物”“糖尿病药物研发策略”“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”“化学探针在药学领域中的应用”“聚焦抗体药物研发”“新型麻醉药和麻醉相关药的研发”“聚焦肿瘤心脏病学”“神经药理学研究与新药研发的新进展”等 50 余个专题，刊载了数十篇报道行业领域进展且极具学术价值的综述类文章，多位院士评述，充分发挥了《药学进展》作为专业媒体引领学术发展、服务科技的作用；与科睿唯安（原汤森路透）信息机构合作，独家分享全球新药研发报告，因内容全面、资料权威、视角新颖、观点独到、数据翔实、时效性强广受好评。目前刊物已在药学学科进展、科研思路方法、靶点机制探讨、新药研发报告、临床用药分析、国际医药前沿等方面形成特色。

《药学进展》杂志为月刊，每期 80 页，铜版纸全彩印刷，国内外公开发行人，每期定价 30 元，全年定价 360 元。CN 32-1109/R，ISSN 1001-5094，国内邮发代号：28-112，欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址：南京市童家巷 24 号 中国药科大学《药学进展》编辑部； 邮编：210009
电话 / 传真：025-83271227； E-mail: yxjz@163.com