

氢分子生物学

QINGFENZI SHENGWUXUE

主编 孙学军



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

氢分子生物学

主 编 孙学军

副主编 康志敏 刘文武



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

内 容 简 介

本书全面而系统地介绍了氢分子相关物理、化学和生物学知识,重点介绍了氢气治疗疾病的主要机制,目前使用氢气的3种主要途径,研究证实对氢气治疗有效的重要疾病的文献评述等;同时还讨论了氢分子生物学的最新研究进展和存在的问题。

本书既适合从事氢气相关健康产品研发的从业人员和开展氢分子生物学研究的本科生、研究生、临床医生等专业人士参考,也适合作为普通中小学生的课外科普读物,也可供希望了解氢分子生物学的普通民众阅读。

图书在版编目(CIP)数据

氢分子生物学/孙学军主编. —上海:第二军医大学出版社,2013.4

ISBN 978-7-5481-0603-6

I. ①氢… II. ①孙… III. ①氢分子—生物学
IV. ①R313

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第080496号

出 版 人 陆小新
责任编辑 胡加飞

氢分子生物学

孙学军 主编

第二军医大学出版社出版发行

<http://www.smmup.cn>

上海市翔殷路800号 邮政编码:200433

发行科电话/传真:021-65493093

全国各地新华书店经销

江苏句容排印厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:11.75 字数:178千字

2013年4月第1版 2013年4月第1次印刷

印数:1~5000

ISBN 978-7-5481-0603-6/R·1381

定价:29.80元

我很荣幸介绍这本《氢分子生物学》中文书。本书主编孙学军博士是氢气医学领域的领军学者之一,作为他的挚友,欣闻他正着手编写本书。本人长期的研究领域是线粒体功能,在2005年开始启动氢分子生物学功能的研究。由于长期对线粒体功能的研究,我们积累了许多氧化应激和活性氧方面的知识和经验,这也是2007年可在《自然医学》发表第一篇氢气生物学论文的基础。这一论文非常幸运地启动了国际上氢气生物学效应研究的热潮。学军教授是较早跟踪这一研究领域的学者之一。我非常清楚地记得,当他告诉我他的小组获得了一系列新发现时,我非常吃惊。更让我惊喜的是,他们采用氢气饱和生理盐水腹腔和静脉注射用于治疗疾病。对氢气的临床应用来讲,这是一个绝妙的好主意。学者们目前已经建立了多种利用氢气治疗疾病的技术,如呼吸氢气、注射氢气生理盐水、饮用氢气水、氢气水沐浴等。在进行氢气生物学的早期,人们仅把氢气作为一种抗氧化物质,然而,业已证明该气体具有更广泛的生物学功能,如可诱导抗氧化相关酶的表达,通过下调系列促炎症因子的表达减少炎症反应,具有降低细胞凋亡和提高能量代谢的作用。氢气生物学效应的发现将对人类疾病治疗和健康防护理念带来革命性影响。我希望每个读者能够喜欢这本书,并致力于发展氢气医学研究事业。

太田成男教授
日本医科大学研究生院
发育和老年科学研究所
生物化学和细胞生物学系

Hydrogen Medicine Revolution

It is a great honor for me to introduce the publication of a book regarding “the Biology of Molecular Hydrogen” in China. I am also very happy to hear that a special friend of mine, Dr. Xuejun Sun has edited this book, who is one of the pioneers on “Hydrogen Medicine”. I launched the project on the biological function of molecular hydrogen in 2005 as the extension of mitochondrial research. Since I have had a lot of experiences to manipulate oxidative stress or reactive oxygen species through the mitochondrial research, I was able to publish the first paper in *Nature Medicine* in 2007. The publication in *Nature Medicine* was quite lucky to announce the effects of hydrogen to the world. Xuejun has soon followed our results. I remember the e-mail message from him informing me that I would be surprised by the results by his group. In fact, I was really surprised to find the great application of hydrogen-rich saline, which can be used by intrapersonal or intravenous injection. That is a really good idea to develop the application of hydrogen. Now there are several methods to ingest hydrogen; inhalation of hydrogen gas; injection of hydrogen-rich saline; drinking hydrogen-dissolved water and taking hydrogen bath to ingest hydrogen via the skin. In the beginning of the research, it was revealed that hydrogen acts as an anti-oxidant, but now it has been revealed that hydrogen has multi-functions in our body; hydrogen induces enzymes involved in anti-oxidation, down-regulates several pro-inflammatory cytokines to suppress inflammation, prevents apoptosis and enhances energy metabolism. The excellent orchestra of each function may give us a great benefit for the preventive or therapeutic applications. Indeed, clinical trials have started for several disorders with great success. I hope that everybody would enjoy this book to develop the hydrogen medicine.

Shigeo Ohta

Professor, Department of Biochemistry and Cell Biology,
Institute of Development and Aging Sciences,
Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

作为自然界最小的分子,氢气长期被生物界和医学界所忽视。最近数年的研究,特别是基础医学领域的众多研究证明,氢气可能是一种具有重要药理效应的分子。考虑到人体内肠道细菌可以产生一定数量的氢气,提示氢气可能是一种内源性活性物质。

氢气生物学效应的发现和研究,或许仅仅是目前飞速发展的生命科学领域一朵小小的浪花,或许就潜藏着重要而复杂的生命科学玄机,这需要更多相关学科的学者积极探索。该书主编带领的课题组,是我国最早从事氢气生物医学研究的学者,也是国际上发表相关研究论文最多的学者之一,给这一领域的发展作出了很大的贡献。作为孙学军教授的朋友和同事,他在刚开始从事该领域研究的时期就和我进行了多次探讨,我也表示对该研究内容的认可和兴趣。虽然后来由于更多课题任务的影响没能直接从事该领域的研究,但我一直关注这一领域的发展,可以说是氢气生物学效应研究的旁观者。常言道:旁观者清。我个人的看法是,氢气虽小,道理不小;氢气虽轻,内涵不轻。氢气生物医学的研究将是一个具有极大理论价值和应用前景的研究方向。

我非常提倡和鼓励科学家们在积极开展科学研究的同时,也应做好科学普及工作,以回馈社会。孙学军教授课题组在开展氢气生物学效应研究的同时,收集整理了大量的相关资料,认真撰写这本《氢分子生物学》,是非常值得提倡和称赞的。该书行文流畅、图文并茂、引经据典、内容丰富,不仅有大量的严谨的科研结果,还有不少饶有趣味的传说

故事,同时具备很强的科学性、可读性和实用性。相信该书的出版,对氢气生物学的研究和氢气的应用起到巨大的推动作用。

苏定冯

第二军医大学教授

法国药科学学院外籍院士

CNS Neuroscience & Therapeutics 主编

2013 年 3 月

氧气是需氧生物维持生命不可缺少的物质。氧气之所以重要和不可缺少,是因为氧气是人体内唯一的电子最终接受体,没有氧气,细胞就不能持续进行物质和能量代谢,就不能从营养物质中获得供机体一切生命活动所需要的能量。但是,任何事情都具有两面性,氧气也不例外,当人体长期呼吸体积分数超过 50% 的氧气,就可能产生毒性,甚至引起肺损伤。这种因吸氧气导致的毒性就是肺氧中毒。呼吸氧分压超过 304 kPa(3 atm)的高压氧则可以导致脑型氧中毒。目前认为,氧气的毒性是由于身体内产生了过多的活性氧。

许多人曾经认为,活性氧是造成各种疾病的元凶,只要能清除活性氧就可以包治百病。目前看来,这个观点不仅是片面的,而且是错误的。因为尽管活性氧水平超过一定限度会造成机体损伤,但正常浓度的活性氧也是维持机体健康不可缺少的条件。活性氧为什么对机体健康十分重要呢?

要了解活性氧,首先要了解自由基。所谓自由基,是指那些拥有不成对电子的化学基团,可以是离子、分子,也可以是原子。众所周知,原子是一切元素的基本单元,分子是由原子组成的,组成分子的原子是由原子核和核外电子组成,而电子的数量和分布是有规律的,其中一个重要规律就是成对趋势。如果电子不成对,则容易接受或失去一个电子以实现所有电子成对,自由基就是这样容易接受或失去电子的物质。接受电子是被还原,失去电子是被氧化,因此自由基是具有比较强的氧化性或还原性的物质。活性氧是指那些含氧的具有比较强的氧化或还原性质的自由基和非自由基氧的衍生物,体内最常见活性氧是超氧阴离子、过氧

化氢和一氧化氮。可以这样理解,活性氧是需氧生物如人体内具有较强反应活性的含氧基团。

人体每时每刻都离不开自由基和活性氧,例如氧气本身就是自由基,其重要性不言而喻;一氧化氮是机体内重要的信号分子,具有非常广泛的生物学作用,血管内皮细胞若缺少一氧化氮,血压将难以维持正常,一氧化氮就是一种重要的自由基和活性氧;机体多种活动依赖的能量需要通过能量代谢,而能量代谢是由一系列生物化学反应实现的。任何生物化学反应发生障碍都可能影响能量代谢的正常进行,而这些生物化学反应中最重要、最常见的就是氧化还原反应,其中大部分氧化还原反应属于自由基反应,所以,没有自由基反应就无法实现能量代谢。总之,自由基和活性氧都是生命活动不可缺少的物质。

当人们考虑到自由基和活性氧过度增加引起氧化损伤时,一个最常见误解是把所有活性氧简单地作为一个整体。其实机体内活性氧的种类非常多,它们的活性存在非常大的区别。机体内主要的活性氧类型,如超氧阴离子、过氧化氢和一氧化氮等,活性相对比较弱,这些活性氧对机体往往是必要和有利的,只有当这些活性氧含量过高时才可能对机体造成伤害。少部分活性氧类型,如羟基自由基、亚硝酸阴离子和次氯酸根等,活性特别强,非常容易与细胞内的蛋白、核酸、脂类等重要生物大分子发生不可逆性化学反应,导致这些分子发生致命性损伤,即氧化损伤。这几乎是人类所有疾病发生、发展的最常见和最基本的病理生理机制。大量临床和基础医学研究证明,心脑血管疾病、炎症、恶性肿瘤、糖尿病和动脉硬化等常见人类疾病,全部都与活性氧引起的氧化损伤有关,而氧化损伤本质上就是这些能产生毒性的少数活性氧造成的。所以,体内活性氧应分成两大类,一类是含量多、活性弱、对机体有利的活性氧,另一类是含量少、活性强、对机体有害的活性氧。基于上述这些认识,如果按照过去的思路采用强还原物

质(如维生素类)来清除活性氧治疗疾病是不完整的。因为强还原剂会不加选择地清除那些含量高、活性弱、对机体有利的活性氧,而不可能针对性地清除含量少、活性强、对机体有害的活性氧。只有能选择性中和活性强的对机体有害的活性氧,就是说具有选择性抗氧化作用的物质,才是理想的抗氧化药物。大量生物学研究证据表明,氢气具有选择性中和羟基自由基和亚硝酸阴离子的作用,这是氢气对抗氧化损伤治疗疾病的基础。

研究表明,氢气能治疗的疾病类型非常多,例如恶性肿瘤、结肠炎、一氧化碳中毒后脑病、脑缺血、老年性痴呆、帕金森病、抑郁症、脊髓损伤、皮肤过敏、2型糖尿病、急性胰腺炎、器官移植损伤、小肠缺血、系统炎症反应、放射损伤、视网膜损伤和耳聋等。不过,目前除2型糖尿病、脑缺血、类风湿、帕金森病等已经进行了人体试验外,大部分仍需要严格的临床对照研究来证实。

尽管氢气对人体具有潜在的治疗疾病的价值,但为达到抗氧化的目的,如何使用氢气仍是我们面临的重要问题。目前使用氢气的方式有3种,一是可以采用直接呼吸含有氢气的混合气体,二是饮用或注射含氢气的溶液,三是经过皮肤扩散和诱导大肠细菌产生氢气等。从实用和经济角度考虑,普通人饮用含氢气的水是比较理想的方法。许多公司发明了氢气相关产品,这些产品已经在日本、中国的台湾和香港等地区被大量人群使用。相信氢气相关产品和氢气生物学的研究将给我们的民众带来一种保护健康的全新的更加科学的概念和生活方式。

氢气将成为人类健康的保护神!

祝愿善良的人健康长寿!

第二军医大学潜水医学教研室

孙学军 教授

2013年2月于上海

第一章 氢元素和氢气 / 1

第一节 氢是宇宙元素 / 1

第二节 氢元素的存在形式 / 4

第三节 氢气的发现和理化性质 / 6

第二章 氢气生物学效应的发现 / 11

第一节 有关圣水的传说 / 11

第二节 氢气相关产品 / 14

第三节 氢分子生物学的研究概况 / 15

第三章 氢气的生物安全性 / 27

第一节 氢气潜水医学研究 / 27

第二节 大肠内细菌可产生氢气 / 34

第四章 氢气在体内的运行规律 / 41

第一节 氢气是一种生理学惰性气体 / 41

第二节 惰性气体的饱和 / 44

第三节 惰性气体的脱饱和 / 49

第五章 活性氧和氧化损伤 / 52

第一节 活性氧是重要的生物活性物质 / 52

第二节 氧化应激与氧化损伤 / 57

第三节 氧化还原平衡系统 / 63

第四节 活性氧种类和选择性抗氧化 / 68

第六章 氢气治疗疾病的研究进展 / 78

第一节 氢气治疗疾病的研究概况 / 78

第二节 氢气对中枢神经系统疾病的治疗作用 / 82

第三节	氢气治疗肝脏病的研究进展 / 86
第四节	氢气的临床研究进展 / 89
第五节	氢分子生物学研究面临的障碍 / 94
第七章	利用氢气治疗疾病的方法 / 114
第一节	通过呼吸给氢 / 114
第二节	饮用氢气水 / 116
第三节	注射氢气生理盐水 / 119
第四节	利用氢气的其他技术 / 125
第八章	氢气检测技术 / 129
第一节	气相色谱法 / 129
第二节	氢气传感器检测方法 / 132
第三节	溶液中氢气含量的简易检测方法 / 135
第九章	氢分子生物学文献选读 / 140
第一节	氢分子生物学领域的经典文献 / 140
第二节	让人着迷的氢气 / 146
第三节	氢分子医学研究进展 / 151
第四节	神奇的氢气可治病 / 158
第十章	氢分子生物学研究展望 / 162
第一节	氢分子生物学的早期研究 / 162
第二节	氢气治疗疾病的发现 / 164
第三节	关于选择性抗氧化的疑问 / 165
第四节	氢分子医学领域的研究展望 / 166
后 记	/ 174

第一章 氢元素和氢气

氢元素的特点、氢气发现的历史以及氢气的物理、化学性质,特别是熟悉和了解其与生物学效应关系密切的相关性质,对于深入理解氢气的生物学作用机制是非常重要的基础,所以本书第一章将分别介绍氢元素的形成、氢气的发现历史和氢气的物理、化学性质。

宇宙的有形物质成分绝大多数是由结构最简单的氢元素组成,大部分氢原子是由一个质子为原子核和一个核外电子组成。人类是自然界最复杂的物质形式,其物质也是由氢元素为主的有机分子和水分子组成的。作为人体和宇宙中含量最多的元素,氢气是该元素最简单的分子存在形式。过去人类一直对氢气的生物学效应研究很少,最近的研究发现氢气具有非常神奇的生物学效应,甚至可能隐藏着巨大的生物学秘密。

氢气在水中的溶解度非常低,但仍可以达到 0.9 mmol/L ,而在脂肪中的溶解度可以达到 2 mmol/L ,这样的浓度范围在生物学体系中是常见的物质浓度,也是氢气具有生物学效应的浓度基础。氢气是一种化学性质相对比较稳定的气体分子,其最显著的化学性质是还原性。过去长期的观点认为生物体系中不具备氢气直接与许多物质发生反应的温度和浓度等条件,现在认为,也许生物体系中存在一些我们不熟悉的能促进氢气与其他物质发生反应的催化条件,是氢气发挥生物学效应的真正化学基础。



第一节 氢是宇宙元素

氢(hydrogen)是一种化学元素,在元素周期表中位于第一位,元素符号是 H,是自然界最小的原子。氢元素是自然界中最简单的元素,有 3 个同位素,分别为氕、氘和氚。

霍金被认为是世界上活着的最聪明的科学家,关于他所研究的物理学和大爆炸理论,普通人实在难以全面理解。我们暂且不探究他的理论是否

完全正确,从历史角度看,将来应该有更理想的理论来解释这些现象。但他的理论目前是公认正确的,且看他是如何描述宇宙产生的。

为了解释他和其他人关于量子力学如何影响宇宙的起源和命运的思想,霍金提出了“热大爆炸模型”。这一观点认为,我们的宇宙是起源于150亿年前密度无限大、温度无限高和体积无限小的一个极点的爆炸。那是宇宙的起源,也是时间和空间的起源。大爆炸模型假定,从大爆炸开始那一刻起,宇宙就按照弗利德曼模型演化。所谓弗利德曼模型,是指宇宙膨胀过程中,宇宙中任何物体都会因为辐射而降低温度(就是会散热)。温度是微观粒子平均运动速度的整体或宏观体现;粒子运动速度越快,则宏观温度越高,反之亦然。宇宙降温会对其中的物质状态产生巨大影响。在非常高的温度下,粒子运动得非常快,甚至能逃脱任何由核力或电磁力将它们吸引到一起的限制(这个时候无法形成原子)。但可以预料,当温度逐渐变低时,互相吸引的核力或电磁力使粒子开始相互结合。

在大爆炸后的大约100秒,温度从无限大迅速降低到了10亿℃。在此温度下,质子和中子不再有足够的能量逃脱这些粒子之间强核力的相互吸引,所以开始结合产生氘(重氢)的原子核。氘核包含一个质子和一个中子,所以宇宙中演化过程中出现的第一类原子核就是氘元素。然后氘核和更多的质子、中子相结合形成氦核,它包含两个质子和两个中子,还产生了少量的两种更重的元素锂和铍。余下的中子会衰变成质子和电子,质子不需要和任何粒子结合,本身就是氦原子的核,也是我们所熟悉的氢离子。也就是说原子核形成过程中,先有氘原子核,然后有氦原子核;先形成原子核,后来才出现原子。

大爆炸后的4分钟,氦和其他元素原子核的产生就基本停止了。从宏观上考虑,此后30万年左右,宇宙仅仅只是继续膨胀,没有发生明显变化。最后,一旦温度降低到几千度,电子和核子不再有足够能量去抵抗它们之间的电磁吸引力,才开始结合形成原子。就是在大爆炸后30万年这个时候,质子和电子结合,宇宙中最伟大、最重要的成员氢原子诞生了。

随着时间流逝,星系中的氢和氦气体被分割成更小的星云,它们在自身引力下坍缩。当它们收缩时,其中的原子相互碰撞,气体温度升高,直到最后,热得足以开始发生热核聚变反应。这些反应将更多的氢转变成氦,释放

出的热升高了压力,因此使星云不再继续收缩。正如同我们的太阳一样,它们将氢燃烧成氦,并将得到的能量以热和光的形式辐射出来。它们会稳定地在这种状态下停留一段很长的时间。质量更大的恒星需要变得更热,以平衡它们更强的引力,使得其核聚变反应进行得极快,以至于在一亿年这么短的时间里将全部氢消耗完,并给生命进化的行星提供光和热。

无论我们现在的宇宙是不是真如上述所描述的这样形成的,科学观测表明,组成宇宙的成分中,90%是氢元素,9%是氦元素。我们生活的地球上似乎不是这样的比例。地壳中各元素的含量从大到小依次为:氧 48.06%,硅 26.30%,铝 7.73%,铁 4.75%,钙 3.45%,钠 2.74%,钾 2.47%,镁 2.00%,氢 0.76%,其他 0.76%。不过宇宙的主要成分中,像地球这样的星球并不是主要的,太阳这样的恒星才是分量更大的宇宙成员,才是决定宇宙成分的主要因素。

说氢是宇宙元素,可以从 3 个方面来考虑。首先,氢元素在组成上是宇宙的主要成分;其次,氢元素是宇宙中结构最简单的元素;第三,氢元素是宇宙中能量转化的中心。德国著名天体物理学家格哈德曾经说过“氢是宇宙中最重要的成分”。著名科普作家、华盛顿大学教授、物理学家里格登的一部《氢的传奇》2002 年被《发现》杂志选为 20 部最佳科普著作。里格登是这样评价氢的:“我们对物质世界的认识,小到最基本的原子,大到宇宙本身,其实都可以由氢原子贯穿起来。”在《氢的传奇》中,作者展示了氢原子在科学发展历史中的独特魅力,氢原子结构最简单,也最为独特。数百年来,氢原子一直挑战着世界顶级科学家的兴趣和信心。如果让笔者来评价氢元素,我觉得氢元素就是为科学而生,围绕氢的研究简直可以写成自然科学的一部经典史书。而且,它现在又开始进入生物学家的视野,将在生物学领域继续演绎它的传奇。

巧合的是,有机生命组成最多的元素也是氢,作为电子传递介质氢也是生命能量转化的中心成员,而作为生命内环境最重要的成分水主要也是由氢元素组成。因此可以说氢元素不仅是宇宙元素,更是生命元素。

有人说世界起源于自然法则,也有人说起源于氢元素。无论是在宇宙、银河系、太阳、行星、卫星,还是漫长、精彩演化的各类生命起源和进化形式,氢元素都无处不在,并一直扮演最重要的角色。



第二节 氢元素的存在形式

氢在自然界中存在的同位素有 3 种,即氕、氘和氚;以人工方法合成的同位素还有氢 4、氢 5、氢 6 和氢 7 等。氕是自然界中含量最多的氢同位素,丰度达 99.98%,氕的原子核只有一个质子,不含中子,是构造最简单的原子(图 1-1)。作为最简单的原子,氢在原子物理中有特别的理论研究价值。众多科学家通过对氢原子的光谱、能级、成键等的不断深入研究,在量子力学等人类的革命性发现中都起到了十分关键的作用。

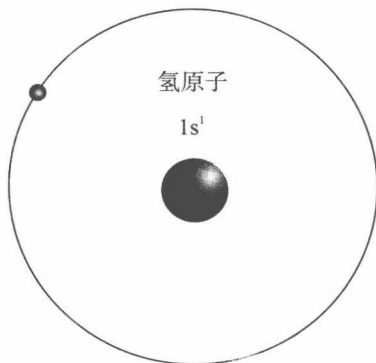


图 1-1 氢原子的玻尔模型

根据核外电子的不同,氢有氢负离子、氢阳离子和氢原子 3 种方式。在氢离子化合物中,氢原子得到一个电子成为氢负离子(以 H^- 表示)构成氢化物,氢负离子由两个电子及一个质子组成,是已知除电子盐外体积最小的阴离子。氢负离子不能在水溶液中存在,是已知最强的碱之一。氢负离子是非常强的还原剂。氢原子失去一个电子成为氢阳离子(以 H^+ 表示,简称氢离子),在水中,氢离子是与水结合存在的。

共价氢化物是非金属、类金属及一些电正性不大的金属元素与氢形成的化合物。单核的共价氢化物都可写成 MH_{8-x} (x 为 M 的价电子数)的形式,有些元素还可形成双核及多核的氢化物,如 H_3N 和 H_2O_2 等,其中以碳