

分类号:

学 号: T2014175

泰山医学院
硕士学位论文



论 文 题 目: 探讨富氢水在恶性肿瘤病人化疗中
的减毒增效作用

作 者 姓 名: 杨庆玺

学 科、专 业: 肿瘤学

学 位 类 型: 专业学位型

研 究 方 向: 肿瘤的综合治疗

指 导 教 师: 张本华 教授

入 学 时 间: 2012 年 9 月

论文工作起止时间: 2013 年 4 月~2014 年 5 月

目 录

| | |
|----------------|----|
| 中文摘要..... | 1 |
| 英文摘要..... | 3 |
| 符号说明..... | 8 |
| 前言..... | 9 |
| 材料与amp;方法..... | 13 |
| 结果..... | 16 |
| 讨论..... | 21 |
| 结论..... | 31 |
| 附图..... | 32 |
| 参考文献..... | 34 |
| 综述..... | 36 |
| 致谢..... | 44 |
| 原创性声明..... | 46 |

探讨富氢水在恶性肿瘤病人化疗中的减毒增效作用

研究生：杨庆玺

专 业：肿瘤学

导 师：张本华 教授

中文摘要

目的

1.本课题主要目的是研究富氢水(Hydrogen Water)在恶性肿瘤病人化疗中的减毒增效作用。

2.探讨富氢水在肿瘤化疗病人中的作用。探讨化疗病人应用富氢水后对骨髓抑制、心肌损害、心功能、肝功能、肾功能，胃肠道反应、以及体能状态相关数据的影响。

方法

1.病例选择：选择2013年11月至2014年2月在山东省泰山医院肿瘤科病房收诊为恶性肿瘤患者共80例进行系统性回顾分析，其中男性48例，女性32例。其中最大年龄76岁，最小年龄35岁，平均的年龄为56.5岁。肺癌患者40例，胃癌20例，大肠癌10例，乳腺癌10例。所有入组的病人都是经过细胞学证实或者病理组织确诊的恶性肿瘤患者。将80例肿瘤患者随机分为两组。其中治疗组40例，对照组40例，给予常规化疗。

2.实验方法：两组均给予化疗，按照常规方案给药，非小细胞肺癌（NSCLC）选择吉西他滨(GEM)+顺铂（DDP）方案。胃癌选择奥沙利铂（L-OHP）+替吉奥（S-1）方案。大肠癌选择奥沙利铂（L-OHP）+替吉奥（S-1）。乳腺癌选择多西他塞(TXT)+顺铂(DDP)。

治疗组：所有治疗组病人化疗前5天，开始饮用氢水直到化疗结束后10天为止。
对照组：所有对照组病人化疗前5天开始给予口服利血生 20mg/次，一日三次,维生素 B6 10mg/次，一日三次,肌昔片 200mg/次，一日三次,直到化疗结束后10天。所有病人化疗周期均为四周期，21天为一周期。所有病人用药前，化疗结束后以及停药化疗均为四个周期以及停富氢水时，各测血常规、心电图、心功能，肝肾功能1次并进行体能状况评分。两组病人疗效评估均参照WHO抗癌药物急性亚急性毒性反应分度标准。两组评价指标 1.骨髓抑制情况（I,II,III,IV度）； 2.胃肠道反应； 3.肝、肾功能； 4.功能状态评分（KPS评分）； 5.心肌损害以及心功能 6.化疗疗程完成率。分度标准是按照WHO抗癌药物亚急性和急性毒性反应来评定的。比较治疗组和对照组对化疗后不良反应的效

果。观察化疗前后应用富氢水(Hydrogen Water)对恶性肿瘤病人化疗后的减毒增效作。

结果

1.应用富氢水(Hydrogen Water)是对恶性肿瘤病人的减毒增效作用有效,并明显优于对照组。

2.通过对照研究能够发现氢水对骨髓抑制的保护作用,不论白细胞、红细胞以及血小板数值与对照组比较有显著差异($P<0.05$),有统计学意义。

3.通过对照研究能够发现氢水对肝肾功能有保护作用,主要体现在治疗组病人的转氨酶以及尿素氮肌酐水平都优于对照组,与对照组比较有显著差异($P<0.05$),有统计学意义。

4.通过对照研究能够发现氢水对心脏有保护作用,治疗组心电图的缺血指标以及心脏超声中的心功能指标与对照组比较有显著差异($P<0.05$),有统计学意义。

5.依据 WHO 抗癌药物急性亚急性毒性反应分度标准通过对照研究能够发现氢水对胃肠道有保护作用,与对照组比较有显著差异($P<0.05$),有统计学意义。

6. 根据功能状态评分(KPS 评分)标准,通过对照研究能够发现氢水对体能状况保护作用,与对照组比较有显著差异($P<0.05$),有统计学意义。

结论

通过在化疗前后以及化疗过程中每日饮用氢水的患者与服用利血生 20mg tid、维生素 B6 10mg tid、肌昔片 200mg tid 的患者相比较,可以得出:富氢水(Hydrogen Water)在恶性肿瘤病人患者化疗中的能够起到减毒增效作用,能够保护骨髓,保护胃肠道功能,保护肝肾功能,保护心肌、心功能,改善化疗后引起的体能的下降情况。

关键词 富氢水; 减毒增效; 骨髓抑制; 化疗;

TO INVESTIGATE THE ATTENUATION AND SYNERGISTIC EFFECT OF HYDROGEN RICH WATER IN MALIGNANT TUMOR PATIENTS DURING CHEMOTHERAPY

Postgraduate: Yang Qing-xi

Specialty: Oncology

Professor Zhang Ben hua

ABSTRACT

Objective

1. The main purpose of this paper is to study the hydrogen rich water (Hydrogen Water) attenuated synergies in malignant tumor patients during chemotherapy.
2. Study of hydrogen rich water in cancer patients with chemotherapy effect. To explore the application of hydrogen rich water after chemotherapy patients of bone marrow suppression, myocardial damage, heart function, liver function, renal function, gastrointestinal reaction, and the effects of related data of physical fitness.

Method

1. Cases: 2013 November to 2014 February in the choice of oncology in Shandong province Taishan hospital diagnosis for malignant tumor patients with a total of 80 cases were analyzed retrospectively, including 48 cases of male, 32 cases female. The maximum age is 76 years old, the youngest 35 years old, the average age is 56.5 years old. In 40 patients with lung cancer, 20 cases of gastric cancer, 10 cases of colorectal cancer, 10 cases of breast cancer. All the patients enrolled were cytologically confirmed malignant tumor pathology. Were randomly divided into two groups. The treatment group of 40 cases, 40 cases in the control group, treated with conventional chemotherapy.
2. Experimental methods: two groups were treated with chemotherapy, administered according to the conventional scheme, non small cell lung cancer (NSCLC) study (GEM) + cisplatin (DDP) scheme. Gastric cancer Asha Leigh Per (L-OHP) + S-1 (S-1) scheme. Colorectal cancer (L-OHP) + GIO Asha Leigh Per (S-1). Breast cancer docetaxel (TXT) + cisplatin (DDP).

Treatment group: all patients in the treatment group 5 days before chemotherapy, start drinking hydrogen water until 10 days after chemotherapy. Control group: all of the 5 day control group patients before chemotherapy was given oral Leucogen 20mg/ time, three times

a day, vitamin B6 10mg/ time, three times a day, Inosine Tablets 200mg/ time, three times a day, 10 days after the end of chemotherapy. All patients received chemotherapy cycle were four cycle, 21 days for a cycle. All of the patients before treatment, after the end of chemotherapy drug withdrawal and chemotherapy are four cycles and stop of hydrogen rich water, blood routine test, ECG, cardiac function measurement, for a 1 time and physical status score function of liver and kidney. Evaluation of curative effect of patients in two groups according to WHO anticancer drug acute and subacute toxicity grading standards. Two groups of 1 evaluation indexes of bone marrow inhibition (I, II, III, IV); 2 gastrointestinal reaction; 3 hepatic, renal function; 4 functional status score (KPS score); 5 myocardial injury and heart function; 6 treatment completion rate. Through the WHO anticancer drugs acute and subacute toxicity grading criteria. Comparison of treatment group and control group on adverse reaction of chemotherapy effect. Observation of chemotherapy before and after application of hydrogen rich water (Hydrogen Water) on attenuated synergistic malignant tumor patients after chemotherapy.

Result

1. Application of hydrogen rich water (Hydrogen Water) is the malignant tumor patient attenuated synergies efficiently, and significantly better than the control group.

2. Through comparison study can be found in hydrogen water protective effect on bone marrow suppression, both numerical and control group red blood cells and platelets were significantly different ($P < 0.05$), there was statistical significance.

3. Through the comparative study of 3 can be found in hydrogen water has a protective effect on the liver and kidney function, mainly manifests in the treatment group patient transaminase and blood urea nitrogen creatinine level were better than the control group, there was significant difference compared with the control group ($P < 0.05$), there was statistical significance.

4. Through the control study to show that hydrogen water has a protective effect on the heart, the treatment group ECG ischemic index and cardiac ultrasound of the heart function index compared with the control group had significant difference ($P < 0.05$), there was statistical significance.

5. Based on WHO anticancer drugs acute and subacute toxicity grading standards through comparative study can be found in hydrogen water has a protective effect on the gastrointestinal tract, there is significant difference compared with the control group ($P < 0.05$), there was statistical significance.

6. According to the functional status score (KPS score) standard, through comparative study can be found in hydrogen water protective effect on physical condition, there was significant difference compared with the control group ($P < 0.05$), there was statistical significance.

Conclusion

Through before and after chemotherapy and chemotherapy in the process of daily drinking water with hydrogen and the taking of Leucogen 20mg TID, vitamin B6, 10mg TID, 200mg TID Inosine Tablets compared to patients, can be drawn: hydrogen rich water (Hydrogen Water) in the chemotherapy of patients with malignant tumor patients can play a synergistic effect attenuated, to protect protect the bone marrow, gastrointestinal function, protecting liver and kidney function, heart function, myocardial protection, reduction of energy caused by improved after chemotherapy.

Keywords Hydrogen rich water; attenuation and synergistic effect; bone marrow suppression; chemotherapy

评价标准

1.抗肿瘤药物所引起的亚急性和急性毒副作用的分度标准和表现^[1]

| 系统与器官 | 0度 | I度 | II度 | III度 | IV度 |
|---------------------------|------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|
| 对血液方面 | | | | | |
| 血红蛋白 (g/L) | ≥110 | 95~109 | 80~94 | 65~79 | <65 |
| 白细胞 (×10 ⁹ /L) | ≥4.0 | 3.0~3.9 | 2.0~2.9 | 1.0~1.9 | <1.0 |
| 粒细胞 (×10 ⁹ /L) | ≥2.0 | 1.5~1.9 | 1.0~1.4 | 0.5~0.9 | <0.5 |
| 血小板 (×10 ⁹ /L) | ≥100 | 75~99 | 50~74 | 25~49 | <25 |
| 出血 | 无 | 瘀点 | 轻度出血 | 严重出血 | 导致衰竭 |
| 对胃肠道的影响 | | | | | |
| 胆红素 | ≤1.25×N | 1.26~2.50×N | 2.6~5.0×N | 5.1~10.0×N | >10×N* |
| 谷丙转氨酶 | ≤1.25×N | 1.26~2.50×N | 2.6~5.0×N | 5.1~10.0×N | >10×N |
| 碱性磷酸酶 | ≤1.25×N | 1.26~2.50×N | 2.6~5.0×N | 5.1~10.0×N | >10×N |
| 口腔 | 没有异常 | 有疼痛或红斑 | 有溃疡, 红斑 但是可进食 | 可以进流质饮食 | 无法进食 |
| 恶心呕吐 | 无症状 | 存在恶心 | 存在短暂的呕吐 | 有呕吐予以治疗 | 呕吐难以控制 |
| 腹泻 | 无腹泻 | 暂时性 (<2天) | 可以忍(>2天) | 难以忍需要治疗 | 腹泻带血 |
| 对膀胱以及肾的影响 | | | | | |
| 血液尿素氮水平 | ≤1.25×正常 | 1.26~2.50×正常 | 2.6~5.0×正常 | 5.1~10.0×正常 | >10×正常 |
| 血液中肌酐水平 | ≤1.25×正常 | 1.26~2.50×正常 | 2.6~5.0×正常 | 5.1~10.0×正常 | >10×正常 |
| 小便测蛋白尿 | 无蛋白 | 有小于 0.3 克 /100 毫升 | 有, 3~1.0/100 毫升 | 明显>1.0 克/100 毫升 | 出现肾病综合 征 |
| 小便测血尿 | 无血尿 | 发现存在镜下血尿 | 存在较严重血尿 | 出现严重血尿, 并伴有带血块 | 出现泌尿系统 梗阻 |
| 肺 | 没出现症状 | 虽然有症状但轻微 | 出现运动后憋气 | 不活动时憋气 | 必须卧床方可 |
| 节率 | 在正常范围 | 休息时的心跳>100 次/分 | PVC 单发, 出现 房性心律失常 | PVC 多源性 | 心律不整 (室 性) |
| 心功能 | 在正常范围 内 | 心脏征象有异常 | 不需治疗但存在 短暂的心功不全 | 出现了心功不 全, 经治疗有效 | 治疗无效, 存在 心功不全 |

N=正常值上限。急性和亚急性毒副反应系 1970 年 WHO 公布的分度准则和表现。

2. Karnofsky 在东部肿瘤协作组 (美国) 最先倡导了功能状态评分, 它是根据病人的体力情况, 是否能够正常生活, 是否能够自理, 以及病人本身的病情作为依据的而提出的。他所提出的评分标准被命名为卡氏评分, 至今仍被广泛的应用, 简称为 (百分法, KPS)。KPS 评分是把无症状的健康状况定义为 100 分, 死亡定义为 0 分。每一等级以 10 分作为标准。具体参阅下表^[2]:

| | |
|---------|-------|
| 患者体力状况 | 评分 |
| 无体征以及症状 | 100 分 |

| | |
|-----------------------|------|
| 能进行正常的活动，稍微的症状以及体征 | 90 分 |
| 有一些症状或体征，但能够勉强进行正常的活动 | 80 分 |
| 不能维持正常生活和工作，但是生活可自理 | 70 分 |
| 偶尔需要人帮忙，大部分生活能自理 | 60 分 |
| 需家属经常照顾是经常地 | 50 分 |
| 特殊的帮助以及照顾是必须得，生活不能自理 | 40 分 |
| 正常生活不能自理较为严重 | 30 分 |
| 病重，必须住院和积极的支持治疗 | 20 分 |
| 病重，病危，濒临死亡 | 10 分 |
| 死亡 | 0 分 |

分数越大，说明患者体力状况也相应的好，也就更加能够耐受治疗带来的毒副反应，相应的接受彻底的治疗也就有可能。分数越小，说明患者体力状况也相应的差，也就更难以耐受治疗带来的毒副反应，如果评分是小于 60 分的，那就意味着许多的抗肿瘤手段例如化疗就不能被应用了。

3. 1928 年美国纽约心脏病学会(NYHA)提出的一项分级方案这是目前主要采用的。根据病人活动能力划分为四级，主要是根据患者自觉来定义的：I 级 活动量不受任何限制，无疲乏症状、心悸以及憋喘或心绞痛症状。并且一般活动不引起，前提是患者有心脏病。II 级 患者也是必须有心脏病前提。患者的体力活动受到轻度的限制，患者休息时没有自觉症状，但一般体力活动下可出现疲乏症状、心悸以及憋喘或心绞痛症状 III 级 心脏病患者的体力活动明显受到受限，在低于平时活动时就会产生心悸，胸闷或者呼吸困难等症状。IV 级 在休息时就可以出现心衰的症状，稍微体力活动就可以加重心脏病。患者不能从事任何体力活动。

符号说明

| 英文符号缩写 | 英文名称 | 中文名称 |
|--------|-----------------------------|---------|
| WBC | White Blood Cells | 白细胞 |
| RBC | Red Blood Cell | 红细胞 |
| BP | blood plasma | 血浆 |
| KPS | <u>Karnofsky</u> | 功能状态 |
| PLT | Platelet | 血小板 |
| NEUT | The number of neutrophils | 中性粒细胞数 |
| ALT | Alanine Aminotransferase | 谷丙转氨酶 |
| AST | Aspartate Aminotransferase | 谷草转氨酶 |
| GGT | Glutamyl transpeptidase | 谷氨酰转肽酶 |
| BUN | Urea nitrogen | 尿素氮 |
| CCr | Blood creatinine | 血肌酐 |
| BM | Bone marrow | 骨髓 |
| GEM | Gemzar | 吉西他滨 |
| L-OHP | Eloxatin | 奥沙利铂 |
| DDP | cisplatin | 顺铂 |
| S-1 | | 替吉奥 |
| TXT | Taxotere | 多西他赛 |
| LDH | Lactate dehydrogenase | 乳酸脱氢酶 |
| CK-MB | Creatine kinase isoenzyme | 肌酸激酶同工酶 |
| EF | Ejection fraction | 射血分数 |
| ALP | Alkaline <u>phosphatase</u> | 碱性磷酸酶 |
| TBIL | Total bilirubin | 总胆红素 |
| ALB | Albumin | 白蛋白 |
| BNP | B type natriuretic peptide | B 型脑利钠肽 |

前 言

肿瘤是一类古老的疾病之一，在人类出现前地球上已经有了肿瘤的存在。业已证明埃及木乃伊曾经有过度增殖而形成的组织。肿瘤是一种由于多种外因和生物长期作用发生了质的改变组织。这种增殖既不符合生理的要求，也不符合正常调控等机制的控制。传统的放疗和化疗基本是应用放射线或者细胞毒类药物进行杀伤膀胱癌以及骨肿瘤^[3]等。

恶性肿瘤在当今疾病谱中危害日增，是危害健康的重要的一类疾病。其防治成为当今世界非常关注的重要课题。我们可以将肿瘤的治疗手段大致的分为以下6类：1.手术治疗2.放射治疗 放射治疗简称放疗3.化学治疗4.肿瘤生物治疗5. 靶向治疗6.介入性治疗例如射频消融、微波消融、粒子植入、血管介入栓塞化疗等。其中化疗是目前现代医学防治恶性肿瘤的重要手段。化疗药物针对性弱，对肿瘤细胞杀伤的同时，对正常组织也有一定的杀伤，导致轻重不一的不良反应。但是由于化疗存在着较多的副作用。常见的有骨髓抑制、胃肠道反应、心肝肾损伤、体质状况的损害。给病人带来了巨大的痛苦，严重限制了化疗的临床应用。应用中药联合化疗治疗恶性肿瘤是临床医生选择用于减轻化疗毒副作用^[4]、提高肿瘤治疗效果的一个重要途径。曾经做过的研究很多例如康艾注射液，艾迪注射液，复方阿胶浆等等，均可以对肿瘤化疗起到减毒增效作用。目前文献已经很多。但是除了中药以外简单、经济、有效的手段还很少。

富氢水的问世给肿瘤患者带来了福音。富氢水，又名水素水（Hydrogen Water）。水中溶入适量氢气，在日本称呼氢水为水素水。味道很中性，跟喝开水或纯净水无分别，无色无味无气。氢气本身就是一种最佳天然抗氧化剂，所以加入氢气的水具有很强的还原功能，可以中和身体血液和细胞里的活性氧（自由基），是最好的抗氧化物，可有效防止多种疾病。富氢水很容易进入细胞通道，参与新陈代谢，从而促进细胞排毒，增加了细胞的水合作用，提升人脑血管、脑动脉硬化、高血压、糖尿病、癌症、改善女性生理周期、肠胃循环、便秘、消除女性更年期症状、排除身体毒素等均有显著的治疗和预防的作用。每天饮用1.5-2升“富氢水”，可以轻松排除毒素，恢复体力，预防多种疾病的发生。

现在经过试验发现富氢水具有很强的还原性，可以抗氧化、中和身体血液和细胞里的活性氧（自由基）轻松排除毒素、恢复体力、预防多种疾病的发生。日本林秀光著的《生命之水.富氢水排毒》^[5]中提到了很多关于富氢水对于疾病的防治方面的知识。夏照帆，朱世辉、 郑兴峰等在富氢水对大鼠肠缺血再灌注损伤以及四氯化碳诱导的肝损伤

的保护作用以及其机制中研究^[6]出它有明确的保肝作用。张威、蔡建美等在氢分子医学研究进展^[7]中也提到了富氢水的保护作用。有研究已经证实短期给予富氢水，顺铂对试验用鼠所产生的副作用减轻。若不给予会令氧化应激反应上升，从而造成对肾的伤害。让摄取顺铂的实验用鼠饮用氢水，可在形态及功能上减轻对肾脏造成的伤害，降低死亡率，从而看出氢水有一定的保护肾脏的作用。

我们常广泛用于临床的抗肿瘤药物顺铂就具有一定的肾毒性，这一毒性非常有可能是由于氧化应激引起的。研究发现小鼠吸入氢气或饮用氢水后能够抑制顺铂引起的体重下降，减轻肾毒性，降低死亡的作用，且不会影响顺铂的抗肿瘤作用^[8]。另外韩国的临床试验显示，接受放疗的肝癌患者饮用含氢水6周后能降低血液中的活性氧代谢产物，明显提高病人的生活质量评分（KPS评分），且不影响放疗的抗肿瘤效果^[2]。但对肿瘤化疗引起的毒副作用的研究还很少，现决定对此进行观察研究。1975年的Dole等就报道^[12]，高压氢气可通过抗氧化作用抑制动物皮肤肿瘤的形成，但当时并未引起学术界的重视。但对肿瘤化疗引起的毒副作用的研究还很少，我们常广泛用于临床的抗肿瘤药物顺铂就具有一定的肾毒性，这一毒性非常有可能是由于氧化应激引起的。^[9]。研究发现，小鼠吸入氢气或饮用氢水后能够抑制顺铂引起的体重下降，减轻肾毒性，降低死亡的作用，且不会影响顺铂的抗肿瘤的作用。^[10]。另外韩国的临床试验显示，接受放疗的肝癌患者饮用6周后含氢水能降低血液中的活性氧代谢产物，明显提高病人的生活质量评分（KPS评分），且不影响放疗的抗肿瘤效果。现就氢水对肿瘤患者化疗后的不良反应进行观察研究。

体内必需的活性氧化物不会被还原。近几年来，抗氧化的保健药品由于摄取过量而造成的弊害被不断报道。根据医学调查发现摄取了某种工业合成保健品的人反而变得短命。因为超氧化物歧化酶，过氧化氢和一氧化氮会将体内起到指示作用的活性氧物种还原，与「除害」相比，更多的是「除益」。如前所述，氢分子不会将必需的活性氧物质还原，可以断定所造成的伤害与以往的抗氧化物质相比会明显的减少。

下面，终于要进入到关于氢水的饮用效果议论中了。如果长期摄取氢分子，相对于吸取氢气饮用氢水将更加方便。通过动物自由摄取方式饮用氢水产生的效果。关于氢水可以减轻氧化应激反应的论文已经很多了。动物实验时全部是通过自愿饮用方式来进行，并没有采用强制饮用的方式来验证效果，因此推测适用于人体的可能性也很高。

如今已经查明了多数的生活习惯病与老年病的原因是与氧化应激反应有关。氢水没有副作用，十分希望作为有效的抗氧化剂被预防医学所采用。激烈的氧化应激反应被氢

气所吸引，认为饮用氫水可以起到预防作用。现在，从世界各地聚集了很多的信息，在不久的将来应该还会发表新的论文。富氫水棒自问世以来不仅在亚洲、欧洲、美洲等地赢得广泛人气，其卓越功效更已成功取得美国·日本·韩国的专利认可，氫水生成器充气泡产生氫气溶液是气体溶液研究中最经典的手段，过去氫气生物学领域一直认为，这样的方法可能不能制备出符合浓度要求的氫气液体，但最近有一些研究先后发现，这样的土方法，仍可以制备出具有治疗效果的氫气溶液，这也给学者甚至普通的消费者们提供了一种制备氫气水的“技术”，就是简单地把氫气用管子通入水中吹泡，大概只需要 10 分钟，就可以制备出一瓶可以对身体有好处的保健水。富氫水棒 非常易于携带，清洗极其方便，重量也很轻，不像其他杯子无法清洗，即使矿芯失去作用甚至产生有毒物质还在使用。可以随时装在塑料瓶或矿泉水瓶里，有饮用水的地方就会随时制备富氫水，及时补充身体抗氧化元素，驱除身体自由基，对身体 24 小时呵护，永远保持年轻态。

氫水棒的作用：可以制出富含氫分子的水，中和人体的“健康杀手”氧自由基，最后生成水排出体外！它有三大优势：1、氫分子含量是普通弱碱性离子水的20倍，清除体内酸性废物的能力却可以增强20倍。 2、集高氫量，弱碱性，负电位以及水分子水于一体，平衡人身体的酸碱度，有效防治多种疾病。 3、体积小，方便携带，出差，旅游更方便，随时都可以喝到最理想的健康好水。一般认为有效果的物质也会存在副作用。但是，这里面存在必须对副作用注意的药物，也存在副作用很轻可以忽视的药物。产生明显副作用的理由，一般为摄取过量，体内蓄积，在体内转变为有害物质等。但是，氫水可被认为基本上不产生副作用。首先，人的饮水量有限，以饮用氫水的方式来摄取氫分子不可能出现摄取过量。如果是片剂的保健药品可能会吃下一碗，而饮用10L氫水首先是不可能的。并且，多余的氫分子会以氫气的形式被排出体外，不会蓄积于体内，氫分子与羟自由基发生反应后会变成水分子，不会变成有害物质。

目前对氫水的研究已经很多了，孙学军教授对曾经做过的实验进行了以下总结。目前已经研究的主要有以下疾病：脑干缺血帕金森病、乙肝、褥疮、皮肤病、血透以及腹透、肿瘤放疗副作用、糖尿病和代谢综合征、间质性膀胱炎、类风湿关节炎等。我们常广泛用于临床的抗肿瘤药物顺铂就具有一定的肾毒性，这一毒性非常有可能是由于氧化应激引起的。研究发现小鼠吸入氫气或饮用氫水后能够抑制顺铂引起的体重下降，减轻肾毒性，降低死亡的作用，且不会影响顺铂的抗肿瘤作用^[10]。另外韩国的临床试验显示，接受放疗的肝癌患者饮用含氫水6周后能降低血液中的活性氧代谢产物，明显提高病人的生活质量评分（KPS评分），且不影响放疗的抗肿瘤效果^[11]。但对肿瘤化疗引起的毒

副作用的研究还很少，现决定对此进行观察研究。

本研究目的主要在于：1.探讨富氢水在恶性肿瘤病人化疗中的减毒增效作用。2.探讨氢水应用后对骨髓抑制、心肌损害、心功能、肝功能、肾功能胃肠道反应、以及体能状态的影响。3.探讨氢水对于肿瘤患者化疗后相关指标评估中的应用。

材料与方法

一、材料

(一) 一般资料

收集 2013 年 11 月至 2014 年 2 月在山东省泰山医院肿瘤科病房收诊为恶性肿瘤患者共 80 例进行系统性回顾分析。

对以下下标准进行系统性记录：

(1) 记录以下所有入组患者的一般资料，包括病人的年龄、性别、身高、体重、体表面积、既往病史以及既往用药史。

(2) 入选 80 例患者常规化疗前 5 天以及每一周期化疗后的第 10 天抽取外周静脉血，测血常规以及肝肾功能

(3) 记录所有患者术后病理诊断结果，记录其手术方式-病理分期、组织分级。

(4) 恶性肿瘤患者 80 例，其中男性 48 例，女性 32 例。其中 最大年龄 76 岁，最小年龄 35 岁，平均的年龄为 56.5 岁 其中肺癌 40 例，胃癌 20 例，大肠癌 10 例，乳腺癌 10 例。所有入组的病人都是经过细胞学证实病理组织确诊的恶性肿瘤。且患者的主要脏器（心、肝、肾、胃肠道，骨髓）功能均正常。所有病例均使用化疗。所有的入组病人均满足以下条件：1.神志清，精神可，KPS 评分均大于等于 70 分。2.血常规检查示：血红蛋白（Hb）均在（ $>110\text{g/L}$ ），白细胞（WBC）均大于等于 $4\times 10^9/\text{L}$ ，中性粒细胞数（NEUT）大于等于 $2\times 10^9/\text{L}$ ，血小板（PLT）大于等于 $100\times 10^9/\text{L}$ ，3.无血尿，无发热，无脱发，无便秘，无恶心呕吐症状，无脱发现象出血 4.肝功检查示：谷丙转氨酶 ALT 大于等于 40U/L,谷草转氨酶 ALT 大于等于 40U/L,胆红素，5.尿素氮（BUN），肌酐（Cr）6.心电图均在大致正常心电图，心率均在 60-100 次/分之间，无 ST,T 波改变，心脏彩超检查：心功能正常，射血分数（EF） $>50\%$ 。两组在临床资料方面无显著性差异（ $P>0.05$ ），具有可行性。以上患者无肿瘤家族史，在半年内均未接受过任何激素类或免疫抑制剂类药物的治疗，标本的采集均取得研究对象的知情同意。

(5) 向患者交代实验的意义，注意事项和检查步骤，以及化疗过程中的可能出现的不良反应，征得病人同意。

(二) 主要仪器

(1) 医用离心机 BY-150C（北京白洋医疗器械有限公司）

(2) 电子天平（AX205 型）（METTLER-TOLEDO）

(3) 日立 7080 型全自动生化分析仪（HITACHI.Japan）

- (4) 意大利全血成分分析记录仪 (Italy)
- (5) 自动分析心电图机 (北京福田电子医疗仪器有限公司)
- (6) ATL-3000 型彩超 (ALT 公司)
- (7) 氫水检测仪 (深圳吉顺安科)
- (8) 量杯、吸管等

(三) 主要试剂

血常规试剂: 稀释液, 全血成分分析溶血剂。

肝功肾功: ALT,AST,ALP,BUN,CRE 试剂盒。

二、方法

(一) 氫水的制备过程:

(1) 打开包装, 用矿泉水瓶 (500 毫升) 放入食醋和水的混合液 (1: 1 比例), 将氫水棒放入瓶中, 盖上盖子, 摇晃 10 秒钟, 打开盖子, 放置 5 分钟, 用清水洗净瓶子和发生器就可以使用了。(2) 用普通空矿泉水瓶 (塑料瓶, 不可使用玻璃瓶, 因发生器要产生氫气, 以免击碎玻璃), 把氫气生成器放入瓶中, 接饮水机的纯净水或矿泉水 500 毫升, 盖上盖子 5 分钟, 一瓶具有全功能抗氧化能力最强的还原氫水就产生了。

(二) 所有病例均使用化疗。随机分为两组。

其中治疗组 40 例, 对照组 40 例, 给予常规化疗。

化疗按照常规方案给药, 非小细胞肺癌 (NSCLC) 选择吉西他滨 (GEM)+顺铂 (DDP) 方案。具体的剂量以及用法吉西他滨: $1000\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第一天和第八天给予, 顺铂: $60\text{-}80\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第二天给予。每 21 天重复。胃癌选择奥沙利铂 (L-OHP) +替吉奥 (S-1) 方案。具体如下: 奥沙利铂 (L-OHP) $130\text{mg}/\text{m}^2$ +5%葡萄糖 500ml 静脉点滴 3 小时, 第一天, 替吉奥 (S-1) 40mg bid , 连续服用 14 天, 停用 1 周, 然后重复, 每 21 天重复。大肠癌选择奥沙利铂 (L-OHP) +替吉奥 (S-1)。具体如下: 奥沙利铂 (L-OHP) $130\text{mg}/\text{m}^2$ +5%葡萄糖 500ml 静脉点滴 3 小时, 第一天, 替吉奥 (S-1) 40mg bid , 连续服用 14 天, 停用 1 周, 然后重复, 每 21 天重复。乳腺癌选择多西他塞 (TXT)+顺铂 (DDP) 具体如下: 多西他塞 (TXT) $75\text{ mg}/\text{m}^2$, 第一天, 顺铂: $60\text{-}80\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第一天, 每 21 天重复。

治疗组:

所有治疗组病人化疗前 5 天, 开始饮用氫水, 每日共饮用 2L, (应用天平精确测量或者量杯测量), 饮用时用氫水检测仪对氫水进行检测, 浓度在 $0.45\text{-}0.57\text{ mM}$ 方可饮

用，直到化疗结束后 10 天为止。

对照组：

所有对照组病人化疗前 5 天开始给予口服利血生 20mg/次，一日三次,维生素 B6 10mg/次，一日三次,肌昔片 200mg/次，一日三次,直到化疗结束后 10 天。

三、检查结果诊断标准

所有病人化疗周期均为四周期，21 天为一周期。所有病人用药前 5 天，化疗结束后第 10 天以及停药时，均测血常规、心电图、心脏超声，肝肾功能 1 次并进行体能状况评分。

血常规抽取静脉血 2ml，肝功肾功抽静脉血 5ml。

两组病人疗效评估均参照 WHO 抗癌药物急性亚急性毒性反应分度标准,KPS 评分以及 NYHA 分级。

WBC：正常范围 $(4.0\sim 10.0)\times 10^9/L$ ， $<4.0\times 10^9/L$ 为异常；

RBC：正常范围 1100~150g/L， $<110g/L$ 为异常；

PLT：正常范围， $(10\sim 30.0)\times 10^9/L$ ， $<10\times 10^9/L$ 为异常；

ALT：正常范围 0~40U/L， $>40U/L$ 为异常；

AST：正常范围 0~40U U/L， $>40U/L$ 为异常；

GGT：正常范围 0~40U U/L， $>40U/L$ 为异常；

BUN：正常范围 2~7.1mmol/L， $>7.1mmol/L$ 为异常；

CCR：正常范围 40~96 umol/L， $>96\text{ umol/L}$ 为异常；

四、统计学方法

比较两组受试者每一疗程（共四疗程）在饮用氢水前后血常规、心电图、心脏超声，肝肾功能 1 次并进行体能状况指标。数据采用 SPSS12.0 统计软件处理，计量资料以均数±标准差表示 ($\bar{x}\pm s$)，患者治疗前后各指标比较采用配对样本的 t 检验分析，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 对骨髓抑制的研究主要依据抗癌药物急性与亚急性毒副反应的表现及分度标准来进行处理对照研究所有治疗组病人化疗前 5 天, 直到化疗结束后 10 天为均查血常规。观察骨髓抑制情况, 治疗组的 38 人 (总共 40 人, 其中 2 人因不能耐受化疗出组) 人中出现 I 度骨髓抑制的病人 7 人占 18.4%, II 度髓抑制的病人 4 人, 占 10.5%, III 髓抑制的病人 2 人, 占 5.25%。IV 度髓抑制的病人无。

对照组 37 人 (总共 40 人, 其中 3 人未坚持化疗出组) 出现骨髓抑制的人数为 33 人其中一度, 有 4 人未出现骨髓抑制。33 人中 I 度骨髓抑制的病人 12 人, 占 32.4%, II 度髓抑制的病人 16 人占 43.2%, III 骨髓抑制的病人 4 人占 10.9%。IV 度骨髓抑制的病人 2 人占 5.4%。两组比较有显著差异 ($P < 0.05$), 其中二度以上白细胞减低发生率两组比较有极显著差异 ($P < 0.01$), 对照组有两人发生 IV 度骨髓抑制, 而治疗组未发生。

附表 1

两组化疗后骨髓抑制情况以及完成率

| 骨髓抑制 | 0 度 | 1 度 | II 度 | III 度 | IV 度 | 完成率 |
|----------|------|------|------|-------|------|-------|
| 治疗组 38 人 | 25 人 | 7 人 | 4 人 | 2 人 | 0 人 | 95% |
| 对照组 37 人 | 3 人 | 12 人 | 16 人 | 4 人 | 2 人 | 92.5% |

附表 2

| 组别 | n | 骨髓抑制 | 所占比例 | 完成率 |
|------------------|----|------|----------|--------|
| 治疗组 | 38 | 13 | (34.20%) | 95% |
| 对照组 | 37 | 34 | (91.89%) | 92.5% |
| X ² 值 | | | | 26.66 |
| P 值 | | | | 0.0000 |

2. 对肝功能的影响

对肝功能的影响主要依据以下血液化验指标: N 代表正常值高线, 谷丙转氨酶在 40U/L 以内, 谷草转氨酶在 40U/L 以内。治疗组的 38 人 (总共 40 人, 其中 2 人因不能耐受化疗出组) 人中出现 I 度肝功能损伤的病人 12 人占 31.57%, II 度肝功能损伤病人 3 人, 占 7.89%, III 的度肝功能损伤病人 1 人, 占 2.63%。IV 度肝功能损伤的病人无。

对照组 37 人 (总共 40 人, 其中 3 人未坚持化疗出组) 出现的肝功能损伤人数为 26 人, 有 11 人未出现肝功能损害。26 人中 I 度肝功能损害的病人 11 人, 占 29.7%, II 度肝功能损害的病人 12 人占 32.4%, III 肝功能损害的病人 3 人占 8.1%。IV 度肝功能损害

的病人无。两组比较有显著差异 ($P<0.05$)，对照组有两人发生 IV 度肝功能损害，而治疗组未发生。

附表 3

| 肝功能损害 | 0 度 | 1 度 | II 度 | III 度 | IV 度 | 完成率 |
|----------|------|------|------|-------|------|-------|
| 治疗组 38 人 | 27 人 | 7 人 | 3 人 | 1 人 | 0 人 | 95% |
| 对照组 37 人 | 11 人 | 11 人 | 12 人 | 3 人 | 0 人 | 92.5% |

通过对照研究可以看出氫水有明显的保肝作用，对于化疗后的肝脏保护起到了很大的作用。

统计学分析（见表 5），计数资料的比较用 t 检验，率的比较用 χ^2 检验，得出结论。

3. 对肾功能的影响主要依据以下血液化验指标：

治疗组的 38 人（总共 40 人，其中 2 人因不能耐受化疗出组）人中出现 I 度肾功能损伤的病人 6 人占 15.7%，II 度肾功能损伤病人 5 人，占 13.1%，III 的度肾功能损伤病人 0 人。IV 度肾功能损伤的病人无。

对照组 37 人（总共 40 人，其中 3 人未坚持化疗出组）出现肾功能损害的人数为 16 人，有 21 人未出现肾功能损害。16 人中 I 度肾功能损害的病人 8 人，占 29.7%，II 度肾功能损害的病人 6 人占 32.4%，III 肾功能损害的病人 2 人占 8.1%。IV 度肾功能损害的病人无。两组比较有显著差异 ($P<0.05$)，对照组有两人发生 III 度肾功能损害，而治疗组未发生。

附表 4

| 肾功能损害 | 0 度 | I 度 | II 度 | III 度 | IV 度 | 完成率 |
|----------|------|-----|------|-------|------|-------|
| 治疗组 38 人 | 27 人 | 7 人 | 3 人 | 1 人 | 0 人 | 95% |
| 对照组 37 人 | 21 人 | 8 人 | 6 人 | 2 人 | 0 人 | 92.5% |

现就肝功以及肾功一起进行检验

附表 5

| 组别 | n | 肝功能 | 肾功能 | 完成率 |
|------------------|----|-------------|-------------|-------|
| 治疗组 | 38 | 16 (42.15%) | 11 (28.94%) | 95% |
| 对照组 | 37 | 26 (70.2%) | 16 (43.24%) | 92.5% |
| X ² 值 | | 6.03 | 1.66 | |
| P 值 | | 0.014 | 0.019 | |

4. 对心肌细胞的影响主要依据以下相关指标:

1928 年美国纽约心脏病学会 (NYHA) 提出的一项分级方案这是目前主要采用的。根据病人活动能力划分为四级, 主要是根据患者自觉来定义的: I 级 活动量不受任何限制, 无疲乏症状、心悸以及憋喘或心绞痛症状。并且一般活动不引起, 前提是患者有心脏病。II 级 患者也是必须有心脏病前提。患者的体力活动受到轻度的限制, 患者休息时没有自觉症状, 但一般体力活动下可出现疲乏症状、心悸以及憋喘或心绞痛症状 III 级 心脏病患者的体力活动明显受到受限, 在低于平时活动时就会产生心悸, 胸闷或者呼吸困难等症状。IV 级 在休息时就可以出现心衰的症状, 稍微体力活动就可以加重心脏病。患者不能从事任何体力活动。

通过两组比较得出了以下结果: 心率方面: 治疗组的 38 人 (总共 40 人, 其中 2 人因不能耐受化疗出组) 人中出现窦性心动过速病人 11 人占 10.5%, 出现单灶性 PVC 病人 6 人, 占 5.26%, 多灶型 PVC 病人 2 人。出现窦性心律不齐病人 0 人。

对照组 37 人 (总共 40 人, 其中 3 人未坚持化疗出组) 出现窦性心动过速病人 14 人占 18.9%, 出现单灶性 PVC 病人 13 人, 占 16.2%, 多灶型 PVC 病人 4 人占 10.8%, 出现窦性心律不齐病人 0 人。

附表 6

| 节律 | 0 度 | I 度 | II 度 | III 度 | IV 度 | 完成率 |
|----------|------|------|------|-------|------|-------|
| 治疗组 38 人 | 19 人 | 11 人 | 6 人 | 2 人 | 0 人 | 95% |
| 对照组 37 人 | 6 人 | 14 人 | 13 人 | 4 人 | 0 人 | 92.5% |

5. 对心功能的影响

方面检测指标除了美国纽约心脏病学会 (NYHA) 1928 年提出的一项分级方案, 还包括心电图以及心脏彩超所测得 EF 值。心肌缺血以及心电图方面进行对照研究后得出以下结论: 治疗组与对照组分别在化疗前后行心电图检查。治疗组化疗后出现心肌缺血的人数是 11 人, 而对照组是 21 人。心电图发生改变的人数分别为 16 人和 25 人。具体心功能的影响结果如下: 治疗组的 38 人 (总共 40 人, 其中 2 人因不能耐受化疗出组) 人中出现心功能的 I 级病人 3 人占 7.89%, 出现心功能 II 级病人 2 人, 占 5.26%, 心功能 III 级病人 1 人占 2.63%。心功能 IV 级的病人未出现。对照组 37 人 (总共 40 人, 其中 3 人未坚持化疗出组)。33 人中出现心功能 I 级的病人 8 人, 占 21.62%, 心功能 II 级的病人 6 人占 16.21%, 心功能 III 级的病人 3 人, 占 8.1%。心功能 IV 级的病人无。两组比较有显著差异 ($P < 0.05$), 对照组有 3 人发生心功能 III 级, 而治疗组未发生。

附表 7

| 心功能 | 0 度 | I 度 | II 度 | III 度 | IV 度 | 完成率 |
|----------|------|------|------|-------|------|-------|
| 治疗组 38 人 | 6 人 | 11 人 | 6 人 | 2 人 | 0 人 | 95% |
| 对照组 37 人 | 19 人 | 14 人 | 13 人 | 4 人 | 0 人 | 92.5% |

附表 8

两组病例心脏损害情况的比较

| 组别 | n | 心电图改变 | 心律失常 | 心急缺血 | 心衰 |
|------------------|----|-------------|------------|-------------|-------------|
| 治疗组 | 38 | 16 (42.15%) | 19 (50.0%) | 11 (28.94%) | 6 (15.7%) |
| 对照组 | 37 | 25 (67.56%) | 31 (83.7%) | 21 (56.75%) | 17 (45.94%) |
| X ² 值 | | 4.90 | 9.63 | 5.92 | 8.02 |
| P 值 | | 0.02 | 0.019 | 0.0149 | 0.046 |

治疗组与对照组心脏异常情况的出现的比例数比较有显著性差别 ($P < 0.05$)，心电图改变比较 ($P < 0.05$)，提示氢水可以减轻化疗药对心脏的毒害作用。

表 9 两组病例对左室射血分数的影响 (%， $X \pm S$)

| 组别 | n | 化疗前 | 化疗后 | t 值 | P 值 |
|-----|----|-------------|-------------|-------|---------|
| 治疗组 | 38 | 62.73±16.40 | 56.10±17.33 | 17.04 | 0.00000 |
| 对照组 | 37 | 61.90±14.79 | 45.29±13.61 | 59.70 | 0.00000 |
| t 值 | | 2.31 | 30.03 | | |
| P 值 | | 0.0243 | 0.0000 | | |

化疗后治疗组与对照组超生心动图左室射血分数有显著性差别 ($P < 0.05$)，提示氢水可以减轻化疗药对心脏收缩功能的影响。

6. 现就两组引起的胃肠道反应进行

治疗组的 38 人（总共 40 人，其中 2 人因不能耐受化疗出组）人中出现 I 度胃肠道反应的病人 6 人占 15.7%，II 度胃肠道反应的病人 2 人，占 7.89%，III 度胃肠道反应的病人 0 人。IV 度胃肠道反应的病人 0 人。

对照组 37 人（总共 40 人，其中 3 人未坚持化疗出组）出现胃肠道反应的的人数为 31 人其中一度胃肠道反应的有 19 人出现胃肠道反应的，II 度胃肠道反应的病人 6 人占 32.4%，III 度胃肠道反应的病人 6 人占 8.1%。IV 度胃肠道反应的病人无。两组比较有显著差异 ($P < 0.01$)，对照组有 6 人发生 III 度胃肠道反应的，而治疗组未发生。

附表 10

| 组别 | n | 胃肠道反应 | 所占比例 | 完成率 |
|------------------|----|-------|----------|-------|
| 治疗组 | 38 | 8 | (21.05%) | 95% |
| 对照组 | 37 | 31 | (81.08%) | 92.5% |
| X ² 值 | | | 29.56 | 3.24 |
| P 值 | | | 0.0000 | 0.04 |

7. 功能状态方面

治疗组的 38 人（总共 40 人，其中 2 人因不能耐受化疗出组）中化疗后的功能状态评分 70-80 分的病人 6 人占 15.7%，功能状态评分 60-70 分的病人 2 人占 7.89%，功能状态评分 50-60 分的病人 0 人。50 分以下的病人 0 人。

对照组 37 人（总共 40 人，其中 3 人未坚持化疗出组）中化疗后的功能状态评分 70-80 分的病人 14 人占 15.7%，功能状态评分 60-70 分的病人 10 人占 7.89%，功能状态评分 50-60 分的病人 6 人。50 分以下的病人 1 人。两组比较有显著差异（ $P < 0.01$ ），对照组有 6 人功能状态评分 50-60 分，无法继续化疗，50 分以下的病人 1 人，而治疗组未发生。

附表 11

| 组别 | n | KPS 评分 (<80) | 所占比例 | 完成率 |
|------------------|----|--------------|----------|---------|
| 治疗组 | 38 | 8 | (21.05%) | 95% |
| 对照组 | 37 | 31 | (83.78%) | 92.5% |
| X ² 值 | | | | 29.56 |
| P 值 | | | | 0.00000 |

把具体的数据统一分析以下：

| 组别 | n | 骨髓抑制 | 心律失常 | 胃肠道反应 | 肝功能 | 肾功能 | KPS 评分 |
|------------------|----|------------|-----------|-------------|-----------|-----------|-------------|
| 治疗组 | 38 | 13(34.2%) | 19(50.0%) | 8 (21.05%) | 16(42.2%) | 11(28.9%) | 8(21.1%) |
| 对照组 | 37 | 34(91.89%) | 31(83.7%) | 30 (81.08%) | 26(70.2%) | 16(43.2%) | 31 (83.78%) |
| X ² 值 | | 26.66 | 9.63 | 27.03 | 6.04 | 2.54 | 29.56 |
| P 值 | | 0.0000 | 0.0019 | 0.0000 | 0.014 | 0.04 | 0.0000 |

氢气本身就是一种最佳天然抗氧化剂，所以加入氢气的水具有很强的还原功能，可以中和身体血液和细胞里的活性氧（自由基）。是最好的抗氧化物，可有效防止多种疾病。每天饮用 1.5-2 升“富氢水”，可以轻松排除毒素，恢复体力，预防多种疾病的发生。

通过以上试验发现富氢水具有很强的还原性，可以抗氧化，中和身体血液和细胞里的活性氧（自由基）可以轻松排除毒素，恢复体力，预防多种疾病的发生。对于化疗导致的常见的有骨髓抑制，胃肠道反应，心肝肾，体质状况都有极大的改善。氢水是减轻化疗毒副作用，提高肿瘤治疗效果的一个重要途径之一。它是一个简单、经济、有效的手段。

讨 论

恶性肿瘤在当今疾病谱中危害日增，是危害健康的重要的一类疾病。其防治成为当今世界非常关注的重要课题。依据世界卫生组织的报道，2000年一年全球因为癌症死亡的病例数已经超过了700万大关，占全部死亡人数的13%，在我们发展中国家死亡率占9%，在发达国家占了22%。如果这个趋势不得到充分控制，预期2020年每年新发病例数会到达1500万。这在很大程度上是人口老龄化的原因。肿瘤的具体定义可以概括为以下：它是生物机体内的正常细胞在众多因素（包括遗传、内分泌失调、营养差、以及长期处于紧张的状态下）和外部因素（包括物理性、化学性、生物性等等因素）长期作用下发生了质的改变，从而具抑制肿瘤细胞的过度增殖^[1]。

恶性肿瘤的治疗方法很多具体包括以下六种：我们可以将肿瘤的治疗手段大致的分为以下6类：1.手术治疗 手术治疗始终是排在第一位。具体有以下几种，具体包括探查性手术，姑息性手术，除此以外还有根治性手术等等。2.放射治疗 放疗是放射性治疗的一个简称，生命体接受到高能电磁辐射线作用后，生物分子结构，以及化学构象均会发生变化，这是一种破坏癌细胞的方法。我们现在目前主要应用两种射线进行放疗，它们是X线治疗和r线治疗两种，放疗对肿瘤细胞有效地原因是肿瘤细胞对放射线较为敏感的原因。许多因素可以影响放疗的效果，比方说（1）.患者肿瘤临床分期、（2）肿瘤病理组织学类型（3）肿瘤是不是对放疗敏感、（4）肿瘤周围情况（4）患者体力状况等等。3.化学治疗 化学治疗是我们比较常见的，它是把药物通过我们的外周血管或者中心静脉导管输送到全身各处，对身体所有细胞，包括正常细胞都有一定的毒性作用。“胞毒疗法”也是化疗的另一个称谓。化学药物并非特异性的只针肿瘤细胞，它对正常的组织细胞也有杀伤作用。常见的化疗四种方式主要包括：1、全身化疗适用于晚期或播散性肿瘤、辅助化疗是指术后进行的化疗方式、新辅助化疗是指术前为了缩小肿块，便于切除干净的化疗方式，除次以外还有特殊途径的化疗方式，例如化疗药椎管内给药、动脉插管给予化疗药，还有腔内治疗，例如胸腔以及腹腔注入化疗药。4.一种自身免疫抗癌的新型治疗方法就是我们目前比较推崇的肿瘤生物治疗，它是是一种最近几十年研究的、它是具有有效地肿瘤治疗模式，主要针对的多是实体瘤。它的操作流程主要是：运用生物技术从患者体内采集的免疫细胞大约80毫升。然后在体外进行培养和倍增后回输到病人体内的一种治疗手段，从而刺激机体产生自身免疫功能，从而起到一定的治疗肿瘤的目的。肿瘤生物治疗是第四大肿瘤治疗技术。它是继手术、放疗和化疗之后的。我们目前常用有CIK细胞。5.靶向治疗被归为第五类抗肿瘤的手段。它的作用靶点是在细

胞分子水平上。根据肿瘤细胞的一个蛋白分子或者是一个基因片段而特异性结合，来设计相应的治疗药物，而发挥抗肿瘤，杀伤肿瘤的作用。靶向药物有特异性，只针对肿瘤细胞进行杀伤，使肿瘤细胞特异性死亡，而不会波及肿瘤周围的正常组织细胞，所以有“生物导弹”的美誉。6.介入性治疗例如射频消融、微波消融、粒子植入、血管介入栓塞化疗等。

下面介绍一下肿瘤化疗的副作用。 肿瘤患者化疗常见副作用：

1、消化道反应：腹痛、恶心、呕吐、便秘、腹胀、饮食量减少、消化道反应：食欲下降、腹泄等。许多化疗药物通过刺激肠胃道黏膜引发上述症状。抗代谢药常造成全消化道黏膜反应，如口腔炎、胃汤炎等。

2、心脏毒性： 化疗药种类繁多，部分的化疗药有一定的心脏毒性，可以损害心肌细胞。症状主要是患者出现心悸、胸闷、气短，心前区不适等。严重的可以出现心衰。心电图检查主要表现为 S-T 段压低，也可以可出现 T 波改变等。如阿霉素（ADM）,表阿霉素（Epirubicin, EPI）、甲氨蝶呤（Methotrexat, MTX）环磷酰（Cytosan CTX）氟尿嘧啶（Fluorouracil, Fu）博莱霉素（Bleomycin, BLM）、阿糖胞苷（Cytarabine, Ara-C）、丝裂霉素（Mitomycin, MMC）长春新碱（Vincristine, VCR）等。阿霉素（ADM）在上述化疗药中毒性最严重，它对心脏有很强的选择性以及毒性反应，所以应用时应该对心肌做好保护。常见的心电图变化有以下几种：如心律失常如心动过速、期前收缩等，心肌缺血表现如 T 波异常（低平或者倒置），S-T 抬高或者压低，重者病人，可以出现为急性的心力衰竭，甚至出现死亡。

3、神经系统毒性：引起周围神经末梢毒性反应的化疗药常见的有：长春酰胺（Vindesine VDS）、长春碱（Vinorelbine, VLB）、长春瑞滨、VCR 等。病人应用后会出現肢端感觉迟钝以及肢端麻木等症状。可以出现神经毒副反应程度不等。

4、骨髓抑制：应用化疗药后 7 天，首先表现为白血球的下降，然后进展为血小板的下降，最后是出现红细胞、血红蛋白的下降等。在大部分化疗药物均可以见到，几乎均有骨髓抑制。

5、肝脏损害：、化疗药对肝功能的损伤主要表现为中毒性肝炎和肝纤维化两个方面。MTX、嘌呤类、美法化等药物，可以导致中毒性肝炎以及胆汁淤积。引起过敏性反应的药物以及使肝细胞损害造成肝坏死的有甲氨蝶呤，患者可以表现为出现肝肿大、皮疹、黄疸、使胆汁液积而出现黄疸。MTX 除了可以引起肝损害外还可以引起肝纤维化，甲氨蝶呤长期的应用最终可以导致肝硬化。引起肝功能损害的化疗药比较多，几乎遍布所

有的化疗药。

6、肾脏损害：造成肾脏损伤的药物也是比较多的。我们比较常见的有顺铂，大剂量的甲氨蝶呤，链脲霉素等，其中顺铂引起肾损害比较常见。肾功能损害主要表现为出现肾区不适、腰痛等，使细胞空泡化，损害近端肾小管，致使管腔扩张是顺铂引起肾功能损害造成的机理，尿中可以出现透明管型，血中肌酐以及尿素氮升高提示已经有了肾功能损害了。

7、过敏反应：变态反应也叫过敏反应，它是不少细胞毒类药物会造成的反应之一。①1%~2%是 DDP 造成过敏反应的发生率，如果顺铂与 VCR 或者 BLM 联合应用，约 5% 的病人可以出现过敏反应，应该加以注意；②可致严重的过敏反应发生率比较高的药物是左旋门冬酰胺酶（L-ASP），大约为 6%~43%，随着药物剂量的增强剂量增加过敏反应也会增强。过敏反应发生的时间多是在用药后的 2 周至数周内。③烷化剂也会造成过敏反应，局部应用的主要副作用是荨麻疹和接触性皮炎；其中美法仑的发生率为 2.4%，发生率高，可见皮疹发生。④抗生素类抗癌药：阿霉素，放线菌素 D、和博莱霉素等很少有造成过敏反应的现象。出现呼吸困难，发热还有寒战、和低血压等是博莱霉素造成的主要反应。发生的时间多是在用药后 1~4 小时。⑤抗代谢类药物如氟尿嘧啶和依托泊苷：也是很少出现过敏反应，常见的症状是皮疹瘙痒等。

8.静脉炎：通过静脉给药是最常见的给药方式，包括浅静脉以及深静脉。浅静脉滴注，可以出现静脉炎，有轻有重。轻的静脉炎主要表现为沿着静脉走行处呈现暗红色或者暗黄色，呈条索状，局部疼痛。栓塞性静脉炎甚至发生血流受阻主要见于重者，深静脉置管化疗还是比较安全的，可以预防静脉炎的发生。

9、远期反应：出现第二癌症：患者在连续化疗后，患者会引发白血病。近年来有报道，鬼臼乙叉甙应用后会发生白血病。远期反应中心功能不全很常见：主要见于蒽环类药物积蓄而造成；未成年妇女如果长期化疗会造成生殖器官的损害：例如女性会造成不育、会造成女性闭经；会造成神经细胞变性；化疗对肿瘤细胞选择性差，也就是说化疗药在杀伤癌细胞的同时还会造成正常细胞杀伤。化疗药可以阻止癌细胞 DNA 的复制，诱导肿瘤细胞的死亡。

富氢水的问世给肿瘤患者带来了希望以及福音。日本人所说的水素水也就是我们说的富氢水。它具体的意思是指将氢气溶解于水之中。水素水的味道是中性的，部分人尝着味道稍甜。氢气是天然抗氧化剂，是由它本身的性质决定的，所以氢水有很强的还原性。富氢水是一种很好的抗氧化物，能够清除体内的自由基。可有效防止多种疾病。

富氢水很容易进入细胞通道，参与新陈代谢，从而促进细胞排毒，增加了细胞的水合作用，提升人脑血管、脑动脉硬化、高血压、糖尿病、癌症、改善女性生理周期、肠胃循环、便秘、消除女性更年期症状、排除身体毒素等均有显著的治疗和预防的作用。每天饮用 1.5-2 升“富氢水”，可以轻松排除毒素，恢复体力，预防多种疾病的发生。人体利用氢气的方法之一就是將氢气溶入高纯度的水中，借助饮用氢水而以水为载体进入人的身体，在人体内散发，从而对人体有害的自由基产生的足够的氧化，而起到一个强大的还原作用。最近几年，国际上医学领域和生物领域都在积极研究。其中具有代表性的研究者是上海第二军医大学的孙学军教授和日本东京大学的太田教授。目前比较流行的观点认为氢气具有选择性抗氧化作用，它能够清除生物体内有害的自由基，氢气能主动性选择与其结合生成水。医学领域普遍认为自由基学说是疾病的和衰老的根本原因之一。氢气选择性中和体内有害自由基，为机体氧化损伤产生的疾病提供了一种治疗方法，更重要的氢水是对人体预防疾病的发生和衰老提供了一种预防措施。氢气是所有化学元素中质量最轻的元素，它常温常压下以气体形式存在。氢气在水中的溶解度很低并且非常难以保存，如何将氢气尽量多地溶解于水中并能很好地保存就成为衡量氢水的一个重要指标。目前发现对糖尿病，过敏，高血压，皮膚疾患，呼吸器疾患，消化器疾患愛滋病，神经疾患，癌症，各种病毒都有很好的疗效。在日本已经被广泛运用于医疗，医院的治病治疗，辅助治疗，养生，保健，美容等行业，日本国家为 2008 奥运运动员 提供的饮用水就是水素水，在日本已是家喻户晓，目前中国刚刚开始导入。

现在经过试验发现富氢水能够清除人体内多余的自由基，有很强的还原性，可以抗氧化。轻松排除毒素、恢复体力、预防多种疾病的发生。目前比较流行的观点认为氢气具有选择性抗氧化作用，它能够清除生物体内有害的自由基，氢气能主动性选择与其结合生成水。医学领域普遍认为自由基学说是疾病的和衰老的根本原因之一。氢气选择性中和体内有害自由基，为机体氧化损伤产生的疾病提供了一种治疗方法，更重要的氢水是对人体预防疾病的发生和衰老提供了一种预防措施。氢气是所有化学元素中质量最轻的元素，它常温常压下以气体形式存在。人体利用氢气的方法之一就是將氢气溶入高纯度的水中，借助饮用氢水而以水为载体进入人的身体，在人体内散发，从而对人体有害的自由基产生的足够的氧化，而起到一个强大的还原作用。氢气在水中的溶解度很低并且非常难以保存，如何将氢气尽量多地溶解于水中并能很好地保存就成为衡量氢水的一个重要指标。目前发现对糖尿病，过敏，高血压，皮膚疾患，呼吸器疾患，消化器疾患愛滋病，神经疾患，癌症，各种病毒都有很好的疗效。

不言而喻，化学治疗由于选择性不高、不强，必然对机体正常细胞尤其是增殖旺盛的正常组织也有杀伤作用，也就是我们常说的毒性作用。对于癌症患者来说，化疗是最常见的治疗方式，对于化疗很多患者已经有所了解，它在杀死肿瘤细胞的同时也杀死了正常细胞，患者在化疗期间会出现一系列的副作用。本研究就是针对化疗减毒增效做的研究

现就本研究进行讨论：

一、氫水对骨髓抑制的影响

化学治疗是肿瘤治疗的一个很常用的方法。化疗通常会导致骨髓抑制，而骨髓抑制有会导致很多并发症。化疗后骨髓抑制具有一定规律。我们要重视化疗后的骨髓抑制，因为骨髓抑制会导致以下问题：（1）延缓化疗：降低治疗效果；（2）导致并发症：致命性感染、致命性出血；我们目前采用的仍然是 WHO 的标准，将骨髓抑制程度分为四度（见评价标准）。化疗后骨髓抑制的一般规律。总体来说，我们认为化疗后的白细胞的抑制是从化疗停药 7 天开始，10-14 天降到最低，14 天开始逐渐恢复正常到达 21 天，到 28 天左右恢复正常。而血小板比白细胞下降稍微缓慢，但是下降时迅速，在谷底停留很短的时间后迅速回升，也是到 21-28 天左右达到正常值。白细胞下降规律可以看成 U 型，而血小板的规律是 V 形。了解骨髓抑制的一般规律至少有以下几点意义：限定了化疗疗程的间隔时间为 21-28 天。从理论上说我们化疗是要用最短的疗程，最密集的炮火来把肿瘤细胞消灭掉，但实际上不可能，为什么不可能，就是因为，化疗以后骨髓抑制需要一定的时间，有的需要 21 天，也有的需要 28 天。下面我们就骨髓抑制的药物进行一下说明。常见的药物有以下这些：烷化剂（CTX）、丝裂霉素、铂类（顺铂，卡铂）、紫杉醇（泰素、紫素）、VP16（足叶乙甙）、托泊替康（和美新）。

肿瘤患者应用化疗药后对骨髓抑制是肯定的，这是化疗药的不良反应，但是有轻有重。轻的病人血象不会显示出来，而重的骨髓抑制会出现一系甚至三系的白细胞数目减少，甚至导致全身感染而死亡，像这样的病人也是屡见不鲜。常规的预防化疗后导致的骨髓抑制方式有很多，其中包括中药，西药以及一些中成药，它们都可以达到减轻化疗的毒副作用。曾经研究过的艾迪注射用，参附注射液等等^[12]，常用的西药有肌苷，维生素 B6 利血生等。

氫水对放疗引起的不良反应的保护作用这已经确定，氫水对化疗引起的骨髓抑制不是有效通过了以上实验研究可以证实。氫气是一种强氧化剂，它的给予主要包括以下几种：吸入法，注射法，饮用法^[13]等。相对来说饮用氫水较为方便快捷简单易行。通过

上述研究我们可以轻松发现，服用氢气组与对照组在治疗化疗后骨髓抑制方面有显著性差异（ $P<0.05$ ）。

二、氢气对肝肾功能的影响

我们都知道肝脏为解毒器官、许多抗肿瘤药物在肝内代谢转换，导致不同程度的肝损害。多数以谷丙转氨酶和谷草转氨酶升高为主，有时可出现胆红素升高，一般为一过性，发生于化疗后 7~14 天，停药并给与保肝治疗后很快恢复，关键在于及时发现。因此在化疗前、中、后应定期作肝功能检查，肝功能异常病人应该慎用或禁用对肝损害大的药物，并根据损伤情况调整用药剂量。多数抗肿瘤药物及其代谢产物经肾脏排出体外，所以肾脏容易受到伤害。临床上可表现为无症状性血清肌酐和/或尿素氮升高，轻度蛋白尿，严重者可无尿和急性肾功能衰竭。易导致肾功能损伤的药物有顺铂、卡铂、大剂量甲氨蝶呤、亚硝脲类、丝裂霉素等，以顺铂为最明显。大剂量甲氨蝶呤治疗时，由于其代谢产物沉积于肾小管而引起肾损害，故在化疗期间应定期检查肾功能。采用顺铂或大剂量甲氨蝶呤治疗时应给予水化、利尿等保护性措施，如发现肾损害，应立即停药。

化疗药诱发的肾衰竭和肝衰竭也是时常发生，引起肾功能不全的主要化疗药以顺铂，环磷酰胺，以及羟基喜树碱最常见。引起肝功能损害的药物包括：环磷酰胺，甲氨蝶呤等。夏照帆，朱世辉 郑兴峰等曾经研究富氢气对大鼠肠缺血再灌注损伤以及四氯化碳诱导的肝损伤的保护作用以及其机制。^[14]实验结果告诉我们，氢气可以有效地保护肝脏，降低谷丙转氨酶以及谷草转氨酶。氢气可以透过机体的各个脏器对肾脏也有一定的保护作用。我们常广泛用于临床的抗肿瘤药物顺铂就具有一定的肾毒性，这一毒性非常有可能是由于氧化应激引起的。研究发现，小鼠吸入氢气或饮用氢气后能够抑制顺铂引起的体质量下降，减轻肾毒性，降低死亡的作用，且不会影响顺铂的抗肿瘤的作用。^[15]谭桂梗也曾经报道了氢气有 5 保护肾小管上皮细胞的作用。也已证明^[16]呼吸 2%氢气可以抑制肝缺血再灌注损伤造成的细胞死亡、血清转氨酶以及应激性损伤。^[17]呼吸 1%氢气可以明显减轻化疗药顺铂引起的肾脏氧化应激反应，动物的死亡率以及体重下降情况。

通过上述研究我们可以从中发现，服用氢气组与对照组在治疗化疗后肝肾功能副反应方面有明显的优势，较对照组有显著性差异（ $P<0.05$ ）。

三、氢气对胃以及肠道功能方面的作用

化疗药对骨髓抑制出现的稍微晚些，而消化道反应出现得比较早。很多药物都可引起不同程度、不同类型的消化道反应，可直接由药物刺激引起，也可由于药物对消化

道粘膜修补增生抑制引起；还有一部分是通过非自主神经系统而引起。胃肠道不良反应可以是口干、恶心、呕吐腹痛、腹泻、甚至是血性腹泻。胃肠道的不良反应较严重的为剥脱性肠炎伴感染，治疗较困难，甚至会引起死亡。大剂量应用巯嘌呤或长期口服甲氨蝶呤易引起这种类型的胃肠道严重反应。口服针剂的氟尿嘧啶可引起顽固性腹泻，个别病例引起胃穿孔。胃肠道的健康状况与化疗药物吸收有密切关系，有些特别敏感的病人，胃肠道并没有疾病，应用抗癌药后可出现很严重的胃肠道反应，有极少数病人应用长春新碱数小时可出现剧烈的腹痛，腹部柔软。烷化剂和抗癌抗生素引起的上消化道反应出现在用药数小时内。抗代谢药物则引起全消化道粘膜反应，包括口腔炎、胃炎和肠炎，少数还有食管炎。如氟尿嘧啶和甲氨蝶呤可引起频繁的腹泻、弥漫性腹痛。长春花碱类可引起腹胀痛和肠麻痹，主要通过非自主神经系统引起。

(一) 呕吐恶心 我们最常见的早期毒性反应中，恶心呕吐可以算是化疗后最早出现的。严重的恶心呕吐可以导致以下呕吐可导致以下后果：例如电解质紊乱，脱水甚至休克、体重减轻以及衰弱，体质状况下降明显造成氮负平衡，免疫力下降不能耐受化疗而拒绝进一步化疗。

(二) 粘膜炎 胃肠道粘膜细胞和骨髓细胞同属生型细胞，具有不断生长功能，肠粘膜细胞的生命只有3—5天，随后这些细胞死亡并从肠壁上脱落下来，被新生长的粘膜细胞修补。所以胃肠道粘膜细胞对细胞周期性药物如阿糖胞苷、羟基脲、甲氨蝶呤、长春新碱等均敏感，在用药数小时内即可出现毒性反应，出现粘膜炎或溃疡。粘膜炎包括口腔粘膜、舌粘膜、唇粘膜、食管粘膜及胃肠道粘膜的炎症及溃疡，导致疼痛和进食减少。粘膜炎一旦发生，抗体第一道防御屏障即被破坏，细菌从破损处进入血液而造成败血症。

(三) 腹泻 最常引起腹泻的化疗药物包括5—氟尿嘧啶、氮杂胞苷、阿糖胞苷、放线菌素D、羟基脲、亚硝基脲类、甲氨蝶呤、丙咪胍等。引起的腹泻最常见的药物是5—氟尿嘧啶，少量的剂量极少产生腹泻，粘膜炎甚至血性腹泻主要见于大剂量的5—氟尿嘧啶。如果患者长时间的腹泻可以导致脱水、休克。可以导致患者电解质紊乱，热量摄取不足，需要积极处理对待。如果出现上述现象我们应该做到以下几点，第一避免刺激性饮食。第二进食高热量少渣以及富含钾的食物。第三每天饮用的水在3升左右。

(四) 便秘：长春碱类尤其是长春新碱可影响肠道的运动功能，产生便秘和麻痹性肠梗阻。患者应用高剂量的长春碱或者长春新碱较易发生便秘，对于老年人则更易发生。出现便秘时间多是在用药后3天左右，病人可以出现周围神经病变，也可以不发生。像这种情况，我们可以多饮水，多运动，促进肠道蠕动，多进食维生素食物，减少长春碱的用量。如果上述方法不能奏效我们可以嘱病人服用通便剂，例如通便灵，乳果糖以及麻仁丸等等。用保

守治疗，症状可在2周内缓解。（五）胰腺损伤：近年来发现链脲霉素可选择性地破坏胰腺B细胞修补，用来治疗胰腺癌，使用时注意血糖和淀粉酶的活性，防止过度损伤；皮质激素和睾酮引起的血糖变化与代谢有关，与胰腺关系不大。环磷酰胺与降糖胰岛素、磺胺丁脲联用可引起低血糖，环磷酰胺可使与抗体结合的胰岛素释放出来。

氢气饮用的人体试验也证明氢气是非常安全的，无明显的不良反应。氢气的制备非常容易，此次试验我们应用的是氢气棒产生的氢气。价格低廉，应用方便，无毒，无残留。^[18]有人曾经测定了小老鼠内不同器官氢气的水平，结果发现，小鼠大肠以及肝脏胃的非常高肝脏可以达到42u,大肠的水平更高。发现氢气可以改善胃肠循环，可以改善胃肠缺血情况，显示出明显的抗氧化作用。氢气可以减轻小肠抑制造成的损伤，减轻肠缺血再灌注损伤。

通过上述研究我们可以从中发现，服用氢气组与对照组在治疗化疗后肝胃肠功能副反应方面有明显的优势，较对照组有显著性差异（ $P<0.05$ ）

四、氢气对心肌损伤以及心功能的影响

肿瘤化疗药物具有不同的化学结构，对人体可造成不同程度的损伤。药物性心脏毒性可分为急性、慢性和迟发性3种。临床主要表现为：心电图改变、心律失常、非特异性ST-T异常、局部缺血、心力衰竭（心衰）等。急性毒性可能是心肌损害或电生理紊乱的结果，患者可以发生传导的障碍（如传导阻滞）或心律失常（如室性心动过速）。急性心肌损伤常以心肌酶升高、局部缺血等心电图改变为特征，而慢性毒性则主要表现为心衰的症状和体征。传统抗肿瘤药物主要分为烷化剂类（环磷酰胺和顺铂）、抗代谢药（如5-氟尿嘧啶）、抗肿瘤抗生素（如蒽环类）、抗肿瘤植物成分药（如紫杉类、长春碱类）、抗肿瘤激素类，近年来还大量涌现出一批靶向治疗药物。化疗药物心脏毒性首推蒽环类药物。蒽环类药物是一类对造血系统肿瘤和实体肿瘤具有高效作用的抗癌药物，包括阿霉素、表柔比星、阿克拉霉素、柔红霉素、米托蒽醌等。抗代谢类药物5-氟尿嘧啶、烷化剂顺铂和环磷酰胺、抗微管类药物紫杉醇和长春瑞滨、靶向药物赫赛汀和贝伐单抗等多种常用化疗药物也有一些心脏毒性报道。所以有必要在化疗前后对心脏进行一个系统的检查，例如心电图，心脏超声等。现在关于对化疗引起心脏损伤的文章已经很多。例如黄芪注射液，参麦注射液，参附注射液等，都有一定的效果。

何雁飞 赵嘉华 孙强 氢饱和生理盐水对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]。中华航海医学与高气压医学杂志2012，19（3）。文章中指出目前血管再通、恢复血流是临床上治疗急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)最有效和最普遍的手段之

一。尽管恢复血液流动非常重要，但是血液流动可以激发活性氧簇^[19]的产生，而活性氧簇的产生将进一步会激动细胞坏死和凋亡相关信号通路的开放，从而引起对细胞产生毒害作用，导致再灌注伤。急性心肌梗死后一半以上的梗死面积来源于再灌注损伤，所以减少再灌注损伤是非常重要的。通过抑制线粒体呼吸链酶复合体的活性^[20]来预防ROS的产生并且可以增加细胞活力。然而，目前没有公认有效的法可通过减少自由基来减轻再灌注引起的氧化损伤。通过研究表明，氢气能够作为一种抗氧化剂来保护局部心肌，减少因为缺血而造成的再灌注损伤^[21]。

这篇文章中提到含氢盐水可以减轻大鼠心肌因为缺血而造成的再灌注损伤，它能够快速到达濒临死亡的心肌细胞部位，减少心肌梗死面积，可以增强离体灌流心脏低氧—复氧后的左心室功能的恢复。可以减少心肌损害，降低心肌酶等。使用越早，所起的作用也就早，疗效更加明显。通过以上数据我们可以从中得出，服用氢水组与对照组在治疗化疗后所引起的心肌损伤，心功能下降情况有明显疗效，较对照组有显著性差异（ $P<0.05$ ）。

五、氢水对化疗后病人的功能状态的影响。

化疗药物对病人体质是一个极大的损伤，它在杀伤肿瘤细胞的同时，对正常组织细胞也有损伤。^[22]韩国的临床试验显示，接受放疗的肝癌患者饮用6周后含氢水能降低血液中的活性氧代谢产物，明显提高病人的生活质量评分（KPS评分），且不影响放疗的抗肿瘤效果。氢水对于不同组织和细胞都有一定的保护作用，它的抗氧化作用可能是主要的机制。氢水能够清除自由基。氢气可以结合羟自由基和过氧化亚硝酸盐，以上两种都有较强的氧化毒性，可以导致DNA，蛋白质以及核酸过氧化损伤以及蛋白质的破坏。它对肺脏纤维化以及肝肾功能均有保护作用^[23]。最近，有报道称氢饱和饮用水口服可以通过减少氧化应激来改善被试者脂质和糖代谢^[24]。还有报道称饮用氢水可以减少大脑缺血再灌注损伤后超氧化物的形成^[25]。对神经细胞亦有保护作用。通过以上数据我们可以从中得出，服用氢水组与对照组在治疗化疗后所引起的功能状态是有效地，较对照组有显著性差异（ $P<0.05$ ）

1. 应用富氢水(Hydrogen Water)是对恶性肿瘤病人的减毒增效作用有效，并明显优于对照组。
2. 通过对照研究能够发现氢水对骨髓抑制的保护作用，不论白细胞红细胞以及血小板数值与对照组比较有显著差异（ $P<0.05$ ），有统计学意义。
3. 通过对照研究能够发现氢水对肝肾功能有保护作用，主要体现在治疗组病人的

转氨酶以及尿素氮肌酐水平都优于对照组，与对照组比较有显著差异（ $P<0.05$ ），有统计学意义。

4. 通过对照研究能够发现氢水对心脏有保护作用，治疗组心电图的缺血指标以及心脏超声中的心功能指标与对照组比较有显著差异（ $P<0.05$ ），有统计学意义。

5. 依据 WHO 抗癌药物急性亚急性毒性反应分度标准通过对照研究能够发现氢水对胃肠道有保护作用，与对照组比较有显著差异（ $P<0.05$ ），有统计学意义。

6. 根据功能状态评分（KPS 评分）标准，通过对照研究能够发现氢水对体能状况保护作用，与对照组比较有显著差异（ $P<0.05$ ），有统计学意义。

结 论

通过在化疗前后以及化疗过程中每日饮用氢水的患者与服用利血生 20mg tid、维生素 B6 10mg tid、肌昔片 200mg tid 的患者相比较, 可以得出: 富氢水(Hydrogen Water)在恶性肿瘤病人患者化疗中的能够起到减毒增效作用, 能够保护骨髓, 保护胃肠道功能, 保护肝肾功能, 保护心肌、心功能, 改善化疗后引起的体能的下降情况。

论文特色与创新

(1) 通过以口服氢水的方式给氢, 给药方式比吸入氢气简单方便快捷。

(2) 研究了氢水对于化疗后病人不同脏器的保护作用, 为减轻氢水在以后肿瘤化疗病人副反应提供了进一步的理论依据, 减轻了病人痛苦。

附图



图 1 氢水棒



图 2 氢水棒



图 3 氢水棒产生大量氢气



图 4 可以饮用的氢水



图 5 氢水检测仪



图 6 量杯



图 7 电子天枰

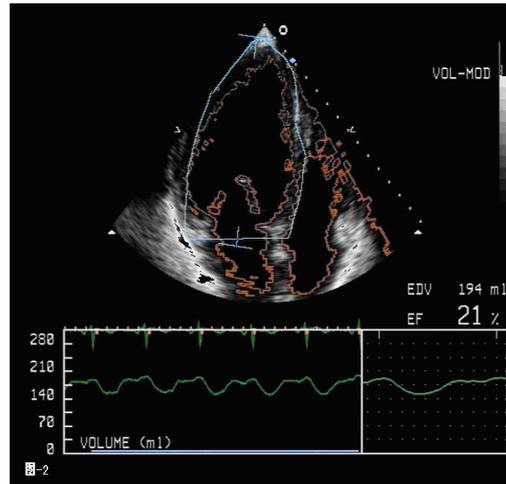


图 8 左室射血分数测定

参考文献

- [1] 博莱霉素和替尼泊苷内化疗治疗脑胶质瘤的临床观察 苏州大学 2013 R739.41.
- [2] DC-CIK细胞免疫治疗对胆管癌术后患者免疫功能影响的研究苏州大学2013 R735.8
- [3] 孙燕主编,《临床肿瘤内科手册》[M]北京:人民卫生出版社,2007.
- [4] 费国新,冯文忠扶正升白汤在恶性肿瘤放化疗中的减毒增效作用临床观察[J]中华中西医杂志 2008 11 21 (5) .
- [5] (日)林秀光著,《生命之水.富氢水排毒》[M].北京市 人民卫生出版社 2009.04.
- [6] 夏照帆,朱世辉 郑兴峰等.富氢水对大鼠肠缺血再灌注损伤以及四氯化碳诱导的肝损伤的保护作用以及其机制。2013.03.01.
- [7] 张威 蔡建美等,氢分子医学研究进展[J].第二军医大学学报 2009 年 10 月第 30 卷第 10 期.
- [8] 董文斌,郑高利。氢气医学研究进展[J],中国药理学与毒理学杂志。2012,26(5) .
- [9] 何雁飞 赵嘉华 孙强 氢饱和生理盐水对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]。中华航海医学与高气压医学杂志 2012 , 19 (3) .
- [10] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et . al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. Nat Med. 2008; 13: 668-94.
- [11] Buchholz BM, Kaczorowski DJ, Sugimoto R, et al. Hydrogen inhalation ameliorates oxidat stress in transplantation induced intestinal graft injury. Am J Transplant.2008; 8:2014-24.
- [12] Fukuda K, Asoh S, Yamamoto Y, Ohsawa Ishikawa M, I, Ohta S. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing-oxidative stress. Biochem Biophys Res Commun.2007; 361: 670-4.
- [13] DC-CIK细胞免疫治疗对胆管癌术后患者免疫功能影响的研究苏州大学2013 R735.8
- [14] Cai J, Liu WW Kang Z, , et al. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model. Neurosci Lett. 2008; 441: 167-72.
- [15] Han C, Zhang W Lin L, , et al. Hyperbaric oxygen preconditioning alleviates myocardial ischemic injury in rats. Exp Biol Med (Maywood. 2010; 233: 1448-53.
- [16] Di Pierro D, Tavazzi B, Lazzarino G, Giardina B. Malondialdehyde is a biochemical-marker of peroxidative damage in the isolated reperfused rat heart.Mol Cell Biochem. 2010; 116: 193-6.
- [17] Labiche LA,. Clinical Grotta JC trials for cytoprotection in stroke. Neuro Rx. 2008; 1:46-70.

- [18] Zweier JL, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 84:1404-7.
- [19] Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, Lai EK, McCay PB. Demonstration of free radical generation in "stunned" myocardium of intact dogs with the use of the spin trap α -phenyl N-tert-butyl nitron. *J Clin Invest*. 2011; 82: 476-85.
- [20] Vanden Hoek T, Shao ZH, Li CQ, , Becker LB Schumacker PT. Preconditioning in cardiomyocytes protects by attenuating oxidant stress at reperfusion. *Circ Res*. 2009; 86: 541-8.
- [21] Maher P, Salgado KF, Zivin JA, Lapchak PA. A novel approach to screening for new neuroprotective compounds for the treatment of stroke. *Brain Res*. 2007; 1173: 117-25.
- [22] Kasai H. Analysis of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutat Res*. 2012; 387:147-63.
- [23] Javadov S, Karmazyn M. Mitochondrial permeability transition pore opening as an endpoint to initiate cell death and as a putative target for cardioprotection. *Cell Physiol Biochem* 2009; 20: 1-22.
- [24] Griffiths EJ, Halestrap AP. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem J*. 2010 307 (Pt 1): 93-8.
- [25] Zhao ZQ, Morris CD, Budde JM, et al. Inhibition of myocardial apoptosis reduces infarct size and improves regional contractile dysfunction during reperfusion. *Cardiovasc Res*. 2011; 59: 132-42.

综述

氢气在医疗领域的研究进展

杨庆玺 综述 张本华 审校

摘要: 氢气具有抗氧化, 抗炎和抗凋亡作用, 无论是基础研究还是临床研究均已经证实。氢气是器官以及细胞的重要的生理调节因子。注射氢饱和生理盐水, 呼吸、口服富氢水是氢气治疗的三种主要方式。不论哪种方式, 它的作用是明显的。本文综述主要是针对目前氢气作为治疗性气体的在医学领域的最新研究进展。现已经研究的包括脑干缺血帕金森病, 乙肝, 褥疮, 皮肤病, 血透以及腹透, 肿瘤放疗副作用, 糖尿病和代谢综合征, 间质性膀胱炎, 类风湿关节炎等。有可能在将来的几十年里, 氢气的应用将会更加广泛。

关键词: 肿瘤, 分子氢; 氧自由基; 抗氧化; 骨髓抑制, 肝肾功能。

背景介绍

在介绍氢气之前我们先了解什么是氧化应激。当机体收到外界刺激后, 机体就会产生很多的氧, 然过多的氧气是对机体有害的, 会导致机体的氧化还原失去平衡, 这就是我们所说的氧化应激。神经系统疾病, 人类的衰老, 心脏病, 高血压, 关节炎以及糖尿病均可以由于氧化应激引起, 它的主要机理就是可以损伤人体基因, 导致蛋白质以及人体脂肪的变化。以前的前辈曾经开发了很多的抗氧化剂, 但是没有找到比较好的。所以一种新的抗氧化剂的出炉迫在眉睫。临床或者基础研究已经开发了很多的抗氧化剂, 结果并不尽人意, 能否寻找一种新的物质来治疗各类氧化损伤是我们面临的巨大挑战。^[1]Ohsawa等人2007年, 发现在改善脑缺血再灌注损伤方面吸入2%的氢气就可以起到很好的效果, 为氢气在医学界的。用做了一个坚实的铺垫。

氢气在空气中质量最轻、要比氧气轻很多, 不但轻并且含量最丰富。氢气具有抗氧化抗凋亡的特点被Ohsawa等人发现了。主要机制就是可以通过中和羟自由基来抗休克以及保护缺血再灌注损伤。从此氢气成为了研究的一个新热点。通过动物实验和生物医学临床, 不管氢气是通过何种途径进入人体, 它都能起到很好的疗效。它可以产生细胞保护作用作为ROS的选择性清除剂。本综述的是以讨论氢气的保护作用为目的的。。

因为人的体内没有氢化酶, 所以人体本身不能够产生氢气。但是, 在正常情况下, 大肠内含有大量的的细菌, 它们可以分解我们体内的碳水化合物, 这样12升的氢气^[2]就可以在人的体内产生了。大肠中的的细菌以厌氧菌居多。植物以及淀粉中未消化的多糖片段通过厌氧菌而被分解, 再通过氢化酶就把氢气产生了。氢气进入人体后主要是首先

进入血液循环，离开人体^[3]的主要方式是通过呼吸作用排除体外。因此，评估小肠中的细菌过度增殖^[4]以及检测胃肠道蠕动的方式就可以通过呼气试验来检测。人体清除氢气有3种方法。它们是为（1）氢气通过反应形成甲烷（2）化学反应后形成硫化氢（3）氢气与亚硝酸生成硝酸盐。^[5] 人体中的信号分子比较多，例如NO、CO、H₂S^[10]，最近研究表明氢气可能作为第四种气体信号分子^[6]而出现，这是极有可能的。氢气的最大的作用主要体现在它的抗氧化特点，它可以是人的自由基的清除剂。通过结合过氧化亚硝酸盐和羟自由基，可以造成核酸、DNA和脂质的过氧化损伤以及蛋白质功能的破坏^[7]。提高抗氧化酶的活性是氢气的其中一个特点。这些主要的氧化酶主要有1.过氧化氢酶2.超氧化物歧化酶3.血红素加氧酶1活性等^{[8][9]}。这可能是氢气的另一种保护细胞的机制。第三种推测Caspase-3的活性是氢气可以控制，从而发挥抗凋亡的特性。抑制组织炎症^[10]^[11]反应是通过氢气下调促炎因子来实现的。

林秀光博士提出的富氢水健康法，是利用活性氢中和、消除氧自由基的原理，为人类长期以来梦寐以求地追求健康长寿开辟了一条崭新的自由之路。氢水顾名思义即是含有氢气的水，氢水以其强大的抗氧化作用而著称，最早进行研究的国家是日本。水素水又名富氢水，氢水棒的发明者是日本著名医学博士：林秀光，22年的临床医学证明的氢对人体的作用，并多次在“国际统合医学会”上发表关于活性氢和“富氢水”的演讲，现在已经得到了广泛的认可。^[12]自从发现氢气的生物学效应和医学效应以来，最近几年，国际上医学领域和生物领域都在积极研究。^[12]其中具有代表性的研究者是上海第二军医大学的孙学军教授和日本东京大学的太田教授。目前比较流行的观点认为氢气具有选择性抗氧化作用，它能够清除生物体内有害的自由基，氢气能主动性选择与其结合生成水。医学领域普遍认为自由基学说是疾病的和衰老的根本原因之一。氢气选择性中和体内有害自由基，为机体氧化损伤产生的疾病提供了一种治疗方法，更重要的氢水是对人体预防疾病的发生和衰老提供了一种预防措施。^[13]氢气是所有化学元素中质量最轻的元素，它常温常压下以气体形式存在。人体利用氢气的方法之一就是将其溶于高纯度的水中，借助饮用氢水而以水为载体进入人的身体，在人体内散发，从而对人体有害的自由基产生的足够的氧化，而起到一个强大的还原作用。氢气在水中的溶解度很低并且非常难以保存，如何将氢气尽量多地溶解于水中并能很好地保存就成为衡量氢水的一个重要指标。

氢气治疗有它的优势：最重要的是氢气比较安全，在低浓度下不会发生爆炸。第二比较高效、起效迅速。最后一个是它非常有潜力，以后发展前景乐观。氢气的渗透力

比一般气体强，比普通药物更强。线粒体以及细胞核是人体的次级细胞器。氢气可以很容易的到达人，这是一般药物无法相比的。例如说明了氢气的渗透能力很强。线粒体以及细胞核恰恰是产生 DNA 损伤和 ROS^[4]的部位。然而大部分气体以及药物都很难通过这么精细的部位。其次，氢气不减少稳定情况下的 NO^[15]水平，反而可以清除羟自由基，以及亚硝酸阴离子。氢气对于治疗寄生虫感染和脓毒败血症也有很好的疗效^[16]，现在已经被很多实验证实。

目前世界对氢水研究已经很多了，孙学军教授对各个国家包括中国做过的实验进行了以下总结。目前已经研究的主要有以下疾病：脑干缺血帕金森病，乙肝，褥疮，皮肤病，血透以及腹透，肿瘤放疗副作用，糖尿病和代谢综合征，间质性膀胱炎，类风湿关节炎等。对肿瘤放疗引起的=毒副作用

氢气的给药方式有这么几种：

注射含氢气的溶液

通过注射的方法给予氢气溶液就可以精确的控制氢气的给药浓度^[18]。但是此类方法操作繁琐需要行静脉穿刺。不适合于大众人群，应用范围较为狭窄。

氢气吸入法：

呼吸氢气的方法可以用鼻导管也可以用面罩。这是一种非常易行的的给药方法。在氢气在浓度低于 4%时，一般不会爆炸。如果超过这个数值就有可能爆炸。所以，氢气的安全性必须得到保证。在给予氢气治疗的同时应该对氢气的浓度进行检测，避免意外发生，以免发生危险^[20]。

饮用氢水

呼吸氢气起效非常的快，但是这种持续性的给药方式不能作为疾病治疗的方法。日常生活中不能很好的吸入氢气，因为不方便。与之相比，氢气溶液也就是氢水，有一定的优势。原因是其便携方便、方便使用和安全性比较高^[17]。吸氢气与饮用富氢水在疗效方面大体相当。氢水的生成方法比较多，我们本实验主要研究的是氢棒产氢。其他的还有电解水、用高压的方式将氢溶解入水等。

在疾病的预防和治疗方面的作用

1. 动脉粥样硬化

严重危害人类健康的常见病之一就是动脉粥样硬化（atherosclerosis）。最近几年来，动脉粥样硬化的发病率在最近几十年来有明显增多。在40岁至50岁的尸检结果中可以发现，主动脉粥样硬化病变发生率为88.31%，冠状动脉的检出率是58.36%，随着年龄的增长发病率也逐渐增加。饮用含氢水可以预防动脉粥样硬化形成，可以降低大动脉的氧

化应激的发生，从而说明饮用含氢水可能预防动脉硬化的速度。有实验为实验动物为小鼠，^[19]结果发现氢气能够抑制肿瘤坏死因子基因表达和蛋白水平上调，“对NF—KB活性同样具有抑制作用，从中可以得出氢水发挥抗动脉粥样硬化，并可以延缓动脉硬化的发生。

2. 对器官移植的影响

缺血再灌注损伤是器官移植早期损伤的主要原因之一。对肾移植术后病人的肾萎缩以及肾间质纤维化方面发挥很大的作用。^[20]Nokao教授已经证明了饮用氢水可以改善移植后的肾功能，包括肌酐以及尿素氮水平，导致移植性肾病的进展减慢，减少了炎症介质的产生，动物的存活率以及生存期最终提高了。从中发现它还有一定的抗炎活性。^[21]氢气对肺移植同样具有显著的保护作用，这也是Nokao等团队证明了的。

3. 对神经系统疾病方面

神经系统疾病发生发展的关键原因就是氧化应激反应。氢气可以对多种神经系统疾病起到了良好的预防和治疗作用^[22]。它主要通过抗氧化、促进神经再生，通过抗炎作用保护神经细胞。

4. 器官缺血再灌注损伤

不饱和脂肪酸和胆固醇在脑组织中比较丰富，在脑组织中非常缺乏抗氧化酶系统。Ohsawa教授发现，在脑梗死模型中如果给予吸入2%氢气，就可以显著减少脑梗死面积。除此以外可以预防动物体质量下降并能够改善运动能力。对缺血再灌注损伤早期及晚期都有非常显著地改善作用。上海第二军医大学的孙学军教授第一个发现，脑缺血缺氧损伤的新生大鼠^[23]在吸入2%氢气可以得到很好的治疗。对新生大鼠的学习、记忆能力、改善神经功能方面都有一定意义。

5. 对代谢综合征方面的影响

泰山医学院秦树存教授对动脉粥样硬化研究多年。在中华医学杂志主办的“2013年氢分子医学应用研究论坛”上公布了饮用氢水对代谢综合征的临床效果。答案是肯定的“20名入组病人，应用10周的氢水（每天不到1升）。复查血清发现它可以总胆固醇的同时把载脂蛋白也减少了。”这是临床研究的一大突破，证明了饮用氢水对代谢综合征是有一定治疗效果的。这种治疗效果的机制可以通过多种角度进行分析。^[24]研究业已说明，饮用氢水能显著降低糖尿病患者的异构前列腺素，可以降低血液中的低密度脂蛋白（LDH）的水平。除此之外不管是空腹血糖还是餐后血糖都有所减低；它能够提高高密度脂蛋白水平，预防了动脉硬化的发展。从中我们可以得出以下结论：氢水对代谢综

合征疗效确切。

6. 对减轻放疗、化疗毒性反应方面

化疗药种类很多，其中以铂类应用最为广泛。对肾有毒性主要是顺铂，这个机制有可能是由氧化应激所引起的。曾经做过以下实验，不管小鼠是吸入的是氢气还是采用饮用氢气的方法，都能够减轻肾毒性。氢气应用后发现可以抑制顺铂所导致的化疗病人的体质状况情况。并且在不影响顺铂抗肿瘤作用的同时，可以降低小鼠的死亡率。饮用6周氢气就可以降低化疗患者体内的活性氧代谢产物，可以明显提高小鼠的生活质量。

7. 变态反应以及炎症方面

氢气具有明显的抗炎、抗过敏作用是在实验中已经证实了的，例如^[25]有实验研究氢气可以对小鼠牙周炎有明显减轻作用。它能够降低肿瘤坏死因子以及干扰素和IL-1水平，对磷酸化信号通路有抑制作用等。氢气可以降低促炎因子的释放。这些促炎因子主要包括血清和组织中的IL-6和肿瘤坏死因子等。通过实验发现它可以显著改善器官的损伤，降低脓毒症导致的小鼠死亡率。表明氢气有抗炎作用。^[26]抑制NADPH氧化酶活性并减少过氧化氢的生成是依据Itoh等人做的研究证实的。氢气可以减轻超敏反应的发生，说明氢是一种自由基清除剂，还在某些信号通路中发挥调节作用。

展望

氢气的副作用：

氢气的正作用是相当多的，很多例子已经列举过了。氢气难道有可能没有副作用吗？为了检测对氢水的安全性。Saitoh等人在以浓度在0.45-0.57 mM进行了研究，对象是大鼠。每天按照20 ml/Kg给予大鼠饮用，连续的给予共28天。对大鼠血液学结果进行统计学分析。在雄鼠中下降的是天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶。然而被试中仅仅发生于单一性别，且所发生的变化未超出正常值。所以没有统计学意义。通过对人体实验可以发现，天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶在应用氢气后都有下降，虽然总胆红素升高和γ谷胱甘肽转移酶有所升高，但是亦没有超出正常值，说明氢水的保肝作用是肯定的。氢气到底有没有副作用呢？经过实验发现6例副作用（20%）可能与氢气暴露有关。这些副作用包括，肠蠕动增加（1人），烧心（1人）以及头痛（1人）大便稀疏（20人中有3人）^[26]。

展望

氢气的优势

氢气的优势显而易见，主要表现在它的还原作用以及减轻氧化应激反应的作用。羟

自由基和过氧亚硝酸阴离子毒性强，过氧化氢和一氧化氮是活性氧中的一部分。它们是非常重要的信号，并且他们的毒性不强，细胞氧化损伤的主要介质就是过氧化氢和一氧化氮。目前的还原性过强抗氧化剂主要包括维生素C,维生素E、褪黑素等。应用它们以后，人体氧化还原状态的平衡可能会被破坏，信号传递系统也会受到影响。维生素C,维生素E、褪黑素等具有以下特点：1.它们的穿透力很弱，难以到达线粒体以及细胞核。2、它们不能中和毒性强的自由基因为它们的浓度比较低；3、人体无法降解维生素C导致体内的蓄积。氢气具有多种优点：①还原性比较高，具有选择性的抗氧化作用，可以特异性选择清除羟自由基及过氧亚硝酸离子。氢气的临床前景很大。②相对分子密度低，质量轻，所以穿透力非常的强，有脂溶性和水溶性特点。氢气能自由扩散到线粒体等靶点部位而发挥作用。

需要进一步解决的问题

许多成果已经在氢气研究中取得，但没有解决的问题还很多。下面具体谈谈：①氢气到底有没有毒性呢？目前还不能得出明确的答案。原因氢与自由基的产物比较简单，不复杂。目前氢气的毒理研究还比较少，所以至今未发现它的毒性作用。其他气体与氢气可以相互结合而产生相应的产物。任何事物都有两面性，所以氢气不可能没有副作用，只是目前还没有得到答案而以。②在体外人们利用实验证实了氢气能选择性地中和羟自由基和过氧亚硝酸阴离子，但并不能代表它可以与体内自由基或者其他分子结合。氢气的抗氧化作用的证据至今不明朗。其次氢气的选择性抗氧化作用与强大生物学效应不符合，如果氢气发挥选择性抗氧化起作用，影响氢气其效应的重要因素可能是在体内的作用时间。氢气的生物学效应很强大，但事实上氢气在体内维持的时间很短暂。因此，关于氢气治疗疾病的具体机制仍需深入研究。氢气在许多动物模型中得出了它作为抗氧化剂，优点鲜明，治疗疾病种类广泛，但在人体中还没有得出具体结果。临床效果尚不能完全确定，所以氢气的研究还需要进一步开发。

氢气的下一步治疗作用是一个全新的研究方向，不论是任何一种途径，包括吸入，饮用，注射等等。目前对氢气分子体内的作用方式和通路调节的研究资料缺乏。通过其自由基清除特性来实现可能是氢气的作用最可能机制，然而此机制需要深入研究。然而，自由基清除特性不能完全解释氢气已有的广泛作用，氢气作为信号分子的机制需要进一步的证实。未来的研究需要着眼于氢气作为生物分子其具体的作用机制上。基于基础研究的结果，需要进行合理设计大规模的临床前瞻性研究来验证和确定氢气的使用浓度、应用方式，何时给药给予非常关键。这些都需要我们的进一步努力和探索。

参考文献

- [1] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant byselectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 2007; 13: 688-94.
- [2] Strocchi A, Levitt MD. Maintaining intestinal H₂ balance: credit the colonic bacteria. *Gastroenterology*. 2008; 102: 1424-6.
- [3] Levitt MD, Bond JH, Jr. Volume, composition, and source of intestinal gas. *Gastroenterology*.2009; 59: 921-9.
- [4] Schneider AR, Jepp K, Murczynski L, Biniek U, Stein J. The inulin hydrogen breath test accurately reflects oro-caecal transit time[†]. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37: 802-7.
- [5] Di Camillo M, Marinaro V, Argnani F, Foglietta T, Vernia P. Hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption: the importance of timing and the number of breath samples. *Can J Gastroenterol*. 2006; 20: 265-8.
- [6] Lembcke B, Honig M, Caspary WF. Different actions of neomycin and metronidazole on breath hydrogen (H₂) exhalation. *Z Gastroenterol* 2007; 18: 155-60.
- [7] Sahakian AB, Jee SR, Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*.2010; 55: 2135-43.
- [8] Thauer RK, Jungermann K, Decker K. Energy conservation in chemotrophic anaerobic bacteria. *Bacteriol Rev*. 2008; 41: 100-8.
- [9] Blaut M. Metabolism of methanogens. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1994; 66: 187-208.
- [10] Nakao A, Sugimoto R, Billiar TR, McCurry KR. Therapeutic antioxidant medical gas. *J Clin Biochem Nutr*2009; 44: 1-13.
- [11] George JF, Agarwal A. Hydrogen: another gas with therapeutic potential. *Kidney Int*. 2010; 77: 85-7.
- [12] Sun Q, Kang Z, Cai J, et al. Hydrogen-rich saline protects myocardium against ischemia/reperfusion injury in ratso. *Exp Biol Med (Maywood)*.2009; 234: 1212-9.
- [13] Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, et al. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Nutr Res*. 2008; 28: 137-43.
- [14] Xie K, Yu Y, Pei Y, et al. Protective Effects of Hydrogen Gas on Murine Polymicrobial Sepsis via Reducing Oxidative Stress and HMGB1 Release. *Shock*. 2009.
- [15] Mao YF, Zheng XF, Cai JM, et al. Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Biochem Biophys Res Commun*.2009; 381: 602-5.
- [16] Chen XL, Zhang Q, Zhao R, Medford RM. Superoxide, H₂O₂, and iron are required for TNF- α -induced MCP-1 gene expression in endothelial cells: role of Rac1 and

- NADPHo oxidase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 286: H1001-7.
- [17] Pinsky DJ, Naka Y, Chowdhury NC, et al. The nitric oxide/cyclic GMP pathway in organ transplantation: critical role in successful lung preservation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;91: 12086-90.
- [18] Nakao A, Kaczorowski DJ, Wang Y, et al. Amelioration of rat cardiac cold ischemia/reperfusion with inhaled hydrogen or carbon monoxide, or both. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 544-53.
- [19] Gharib B, Hanna S, Abdollahi OM, Lepidi H, Gardette B, De Reggi M. Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasite-induced liver inflammation. *C R Acad Sci III.* 2011; 324: 719-24.
- [20] Suzuki Y, Sano M, Hayashida K, Ohsawa I, Ohta S, Fukuda K. Are the effects of alpha-glucosidase inhibitors on cardiovascular events related to elevated levels of hydrogen gas in the gastrointestinal tract? *FEBS Lett.* 2009; 583: 2157-9.
- [21] Abraini JH, Gardette-Chauffour MC, Martinez E, Rostain JC, Lemaire C. Psychophysiological reactions in humans during an open sea dive to 500 m with a hydrogen-helium-oxygen mixture. *J Appl Physiol.* 2008; 76: 1113-8.
- [22] Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, et al. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats. *Kidney Int.* 2010; 77: 101-9.
- [23] Nakashima-Kamimura N, Mori T, Ohsawa I, Asoh S, Ohta S. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009; 64: 753-61.
- [24] Cai J, Kang Z, Liu K, et al. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Brain Res.* 2009; 1256: 129-37.
- [25] Saitoh Y, Harata Y, Mizuhashi F, Nakajima M, Miwa N. Biological safety of neutral-pH hydrogen-enriched electrolyzed water: mutagenicity, genotoxicity and subchronic oral toxicity. *Toxicol Ind Health.* 2010; 26: 203-16.
- [26] Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, Evans M, Guthrie N. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study. *J Clin Biochem Nutr.* 2010; 46: 140-9.

致 谢

时光飞逝，岁月如梭。三年的研究生生活即将走过。在这三年里有过酸甜苦辣。如今在即将毕业，在毕业论文完成之际，在这三年里对我帮助的人很多。他们是我的老师、同学以及父母兄弟，我在这里向你们表示由衷的感谢。

张本华教授，主任医师，肿瘤专业，是我的导师。三年期间，他对我的关心是无微不至的。不管在学习、生活、临床实践、课题研究方面，他传授我经验和教诲。张本华导师有丰富的临床经验，有渊博的专业知识、有高超技术水平，还有一切为了病人的高度责任心这都是值得我学习的方面。医德是一个医生的灵魂。张主任就有这一点。它是我事业前进的方向和目标。导师一丝不苟的作风，态度严谨，工作上踏踏实实，不仅传授给我文化，而且教我如何做人，如何做一个合格的医生，使我终生受益。张主任乐于助人的处事原则是我以后做人以及做事的榜样。他学而不厌，诲人不倦。老师的关怀将一直温暖和照耀我以后的人生之路。他使我勇于克服困难、迎接挑战，在此我向您鞠躬致谢！

由衷的感谢我的老师吕方啟教授，这个课题在选题方面、实验设计方面，都凝聚了您的辛勤劳动和汗水，让我终生受益，在此表示真挚的感谢。

真诚感谢感谢泰山医学院附属医院穆玉恕，张树鹏主任，在实验技术上的精心指导和生活中的热心关照，您们精湛胡技术以及一丝不苟的工作态度让我受益匪浅，在课题的研究方面指导颇多。

谢谢泰山医院肿瘤科姬光东主任在科研上的大力支持。感谢泰医的赵英会老师。感谢你们在临床实践阶段在临床实践阶段给予我的指导和帮助。

感谢山东省泰山医院和泰山医学院附属医院。全体老师为我提供优越的学习和科研条件。

感谢张圣明，罗光采，徐琳等同学在生活 and 实验中给予的帮助和支持！

感谢研究生部，感谢泰山医学院所有老师和本级硕士研究生全体同学的关照！

深情感谢家人一直以来对我的理解、支持和关爱，没有家人的支持我将一事无成，谢谢你们。我的每一点进步都是家人的巨大帮助和无私奉献的结果！特别的感谢送给生我养我的父母，和我所有的亲人朋友，他们的支持和鼓励是我最大的动力！

最后，再次感谢所有关心帮助过我的人们！我将终生铭记这段美好时光！

攻读学位期间发表的学术论文

1. (第一位)重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子致超敏性血管炎一例 J.山东医药, 2012年 49 卷, 13 期
2. (第三位) 全身麻醉手术患者体温降低的原因分析及护理对策泰山医学院学报, 2012, VOL.33
3. (第三位) 幽门螺杆菌外膜蛋白 Omp18 表达载体构建及其多克隆抗体的制备。中国病原生物学杂志, 2013 vol.8,No 7
4. (第三位) 幽门螺杆菌诱导胃粘膜细胞 AGS 产生 IFN-r 的研究。中国病原生物学杂志, August 2012 vol.7,No.8

参与课题

1. (第六位) 幽门螺杆菌 CagA 上调新发现原癌蛋白 CIP2A 表达诱发胃癌的机制研究 山东省自然科学基金项目 项目编号 ZR2013HM033. 2013

