生物技术进展 2021 年 第 11 卷 第 3 期 353~360
Current Biotechnology ISSN 2095-2341

研究论文
Articles

长期饮用富氢水对正常大鼠生理功能的影响

何晋[1§]， 寻治铭[2§]， 谢飞[1*]， 仪杨[1]， 刘梦昱[1]， 赵鹏翔[1]

1.北京工业大学环境与生命学部，北京 100124；
2.首都医科大学附属北京朝阳医院，北京 100020

摘 要： 大量动物实验和临床试验显示，氢气可能对疾病的预防或治疗有积极作用。尽管目前氢气的安全性已被广泛认可，但是长期氢气干预是否会对机体的生理功能产生影响还缺乏实验数据支持。为了探究长期饮用富氢水（hydrogen-rich water，HRW）对生理功能的影响，测试了长期饮用富氢水大鼠的体重、脏器重量、饮水进食及排泄量、心脏功能、血常规和血清生化指标。研究发现：富氢水对血常规/空腹血糖/肝功能无显著影响；富氢水能够显著提高大鼠血清甘油三酯水平（$P<0.05$），而胆固醇、胆汁酸和尿酸水平无显著变化；富氢水对大鼠心脏功能无显著影响；富氢水能够显著提高大鼠脑组织重量（$P<0.05$）；富氢水对大鼠体重、其他脏器重量、饮食进水量和排泄量无显著影响。对富氢水干预后的长期影响效果的观察具有一定的基础研究价值和临床参考意义。

关键词： 富氢水；长期干预；生理功能；脑；甘油三酯

DOI：10.19586/j.2095-2341.2021.0026

中图分类号： R575 **文献标识码：** A

Effects of Long-term Drinking of Hydrogen-rich Water on the Physiological Function of Normal Rats

HE Jin[1§], XUN Zhiming[2§], XIE Fei[1*], YI Yang[1], LIU Mengyu[1], ZHAO Pengxiang[1]

1.*Faculty of Environment and Life, Beijing University of Technology, Beijing* 100124, *China*;
2.*Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100020, *China*

Abstract: A large number of animal experiments and clinical trials have shown the potential positive effects of hydrogen on the prevention or treatment of diseases. Although the safety of hydrogen has been widely recognized at present, there are still a lack of experimental data supporting whether long-term hydrogen intervention affects the physiological function of the body. In order to explore the effects of long-term drinking of hydrogen-rich water (HRW) on the physiological function, we elaborated the body and organ weight of rats, the changes of water, food intake, feces and urine excretions, and the cardiac function. Besides, the blood indicators were also monitored. The results were as follows: HRW had no significant effects on the blood routine indicators, fasting blood glucose and the liver function index. The serum triglyceride level of rats in HRW group was significantly elevated ($P<0.05$), but there were no significant differences in cholesterol, total bile acid and uric acid between two groups. HRW had no significant effects on the cardiac function of rats. The brain weight of rats increased markedly in HRW group in comparison with the control group ($P<0.05$); HRW had no significant effects on body and other organs weight, water and food intake as well as faeces and urine excretions. We observed the long-term effects of HRW intervention, which is of basic research value and clinical significance.

Key words: hydrogen-rich water; long-term intervention; physiological function; brain; triglyceride

氢气是一种无色无味、在水中溶解度较低、并具有还原性的气体。早在 20 世纪 90 年代就发现人体内肠道菌群可以通过发酵膳食纤维产生氢气，并通过消化系统和呼吸系统排出体外[1]，但

收稿日期：2021-03-03；**接受日期：**2021-03-29
基金项目：军委后勤保障部开放研究重点项目（BHJ17L018）。
联系方式：§何晋与寻治铭为本文共同第一作者。何晋 E-mail：jinhe_science@163.com；寻治铭 E-mail：41132779@qq.com
*通信作者 谢飞 E-mail：xiefei990815@bjut.edu.cn

当时认为氢气是一种生理惰性气体。1975 年，Dole 等[2]首次在小鼠皮肤鳞癌模型中报道了高压下(8 个大气压)呼吸高浓度氢气(97.5%)的抗肿瘤作用。2007 年，Ohsawa 等[3]首次证明了正常大气压下呼吸低浓度氢气(1%~4%)对大鼠脑缺血再灌注损伤具有显著的保护作用，并认为这种保护作用可能是通过选择性清除毒性自由基介导的。由于氢气分子量小，可轻易穿过血脑屏障结构[4]，除脑缺血再灌注损伤外，后续研究发现氢气对帕金森病、阿尔茨海默病、颅脑损伤等中枢神经系统疾病有一定的改善作用[5-7]，氢气对大鼠颅脑损伤后神经功能的恢复具有显著的改善作用，主要表现为减少神经元的丢失，抑制损伤后星形胶质细胞的激活，并促进 M1 型小胶质细胞向 M2 型转化[8]。除中枢神经系统疾病外，目前研究发现氢气在心血管系统疾病[9-13]、免疫系统疾病[14-17]、呼吸系统疾病[18-20]、代谢性疾病[21-23]和肿瘤[24-27]等多种疾病中均表现出正面的改善功能。

目前临床试验和动物实验中氢气的干预方式主要有饮用富氢水(hydrogen-rich water, HRW)、吸氢、氢沐浴、注射富氢生理盐水或食用能促进释放氢气的食物等[28]。饮用富氢水是常见的氢气干预方式，很多研究都采用饮用富氢水的干预方式[29]，但是大多数研究都是在疾病状态下进行的，并且干预时间也相对较短。长期饮用富氢水对正常机体的生理功能是否会产生影响尚不清楚。为获得更多的基础数据，本研究选用健康大鼠饮用富氢水 12 个月，之后由于疫情原因中止饮用富氢水 6 个月(仅饮用正常水)，在第 18 个月检测各种生理指标的变化，以期获得正常机体长期饮用富氢水的数据，为富氢水相关干预研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 富氢水

富氢水购买自北京活力氢源饮品有限公司。

1.2 实验动物与分组

20 只 6 周龄 SD 雄性大鼠，体重 80~100 g，由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。所有实验动物均在清洁级动物房中进行饲养，环境温度控制在 22~25 ℃，空气相对湿度 40%~70%，12 h/12 h 明暗交替。实验前，动物适应实验环境一周，并将其随机分为两组：对照组(CTL)和富氢水组(HRW)，每组 10 只，并用耳钉进行标号。HRW 组大鼠每天上午 8:00 和下午 5:00 各饮用富氢水 1 h，CTL 组大鼠以同样的时间段饮用纯净水，其余时间禁水，两组大鼠自由饮食，共处理 12 个月，之后由于疫情原因中止饮用富氢水 6 个月(仅饮用正常水)。在第 18 个月，对大鼠进行相关指标的检测。

1.3 大鼠体重和脏器重量的称量

实验结束后，对两组大鼠进行活体称重。在做完其他活体指标检测后，最后将其统一麻醉处死，迅速剖开腹腔和胸腔，取出心脏、肝脏、脾脏、肺、肾脏和脑组织，生理盐水清洗脏器表面并用滤纸吸干液体，立即称量。

1.4 代谢笼实验收集实验大鼠的饮水量、进食量、排尿量和排便量

实验结束前一天上午 8:00 点，将两组大鼠放入代谢笼中，分别在食槽内和饮水瓶内加入饲料 50 g 和饮用水 200 mL。次日上午 8:00 取出代谢笼下方的抽屉，收集粪网上的粪便放天平上称量，即为排便量；收集尿盒内的尿液用量筒称量，即为排尿量。并测量大鼠的进食量和饮水量，进食量 = 50 - 剩余饲料量(g)，饮水量 = 200 - 剩余水量(mL)。

1.5 超声心动图检测大鼠的心脏功能

实验结束前一天，应用彩色多普勒超声心动图对两组大鼠进行心脏超声学检查。将大鼠仰卧位固定，异氟烷持续性吸入麻醉，胸部脱毛处理，将探头置于大鼠左胸前，以胸骨旁左室长轴和乳头肌水平短轴切面，调整好角度测定心率(heart rate, HR)、左心室射血分数(ejection fraction, EF)、左心室质量(left ventricular mass, LV Mass)、左心室轴缩短率(left ventricular fractional shortening, FS)、左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左心室收缩末内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)等心脏功能评价指标。连续测 3 次，结果取平均值。

1.6 血液常规指标和血清生化指标检测

1.6.1 *血液采集* 实验结束前一天晚上 8:00 开始,所有大鼠禁食,不禁水。次日采用 3%异氟烷对大鼠进行麻醉,避免动物产生应激反应。从大鼠尾静脉采血,其中约 1 mL 置于含促凝剂的促凝管中,用于血清生化指标的检测;1 mL 置于 EDTA·K_2抗凝管中,用于血液常规指标的检测。

1.6.2 *血液常规指标的检测* 使用全自动血液生理分析仪测定大鼠血液常规指标,严格遵守仪器使用说明书进行操作。测定指标包括白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白浓度(HGB)、血红蛋白平均含量(MCHGB)、血红蛋白平均浓度(MCHC)、血小板浓度(PLT)、中性粒细胞数(neutrophils)、嗜酸性粒细胞(eosnophils)、嗜碱性粒细胞(basophils)、淋巴细胞(lymphocytes)、平均红细胞体积(MCVU)、红细胞压积(HCT)、红细胞分布宽度(RDW-SD)等。

1.6.3 *血清生化指标的检测* 促凝管中的血液样品在室温静置 30 min 后,以 3 000 r·min^{-1}离心 10 min,收集上层血清样品,并采用西门子 2 400 全自动生化分析仪测定血清生化指标,包括空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、甘油三脂(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、尿酸(uric acid, UA)、谷丙转氨酶(glutamic pyruvic transaminase, GPT)、谷草转氨酶(glutamic oxalacetic transaminase, GOT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme-MB, CK-MB)、α-羟丁酸脱氢酶(α-hydroxybutyrate, α-HBDH)等,实验操作严格按照仪器使用说明进行。

1.7 统计分析

实验数据采用 Graphpad Prism 8.0.2 软件进行非配对 *t*-test 统计分析,各项指标数值以 Mean±SEM 表示,以 $P<0.05$ 判定为差异统计学意义标准。

2 结果与分析

2.1 富氢水对大鼠体重和脏器重量的影响

为了探究长期饮用富氢水对大鼠体重和脏器重量的影响,分别对两组大鼠做了体重称量和各脏器的称量。如图 1 所示,和 CTL 相比,HRW 组大鼠脑组织重量显著升高($P<0.05$),而大鼠体重和其他脏器重量,包括心脏、肝脏、脾脏、肺脏和肾脏均无显著性变化($P>0.05$)。

2.2 富氢水对大鼠饮水进食和排泄量的影响

为了探究长期饮用富氢水对大鼠饮食进水和排泄量的影响,代谢笼法测定大鼠进食量、饮水量、排尿量和排便量。如图 2 所示,HRW 组较 CTL 组各项指标无显著性差异($P>0.05$)。

2.3 富氢水对大鼠心脏功能的影响

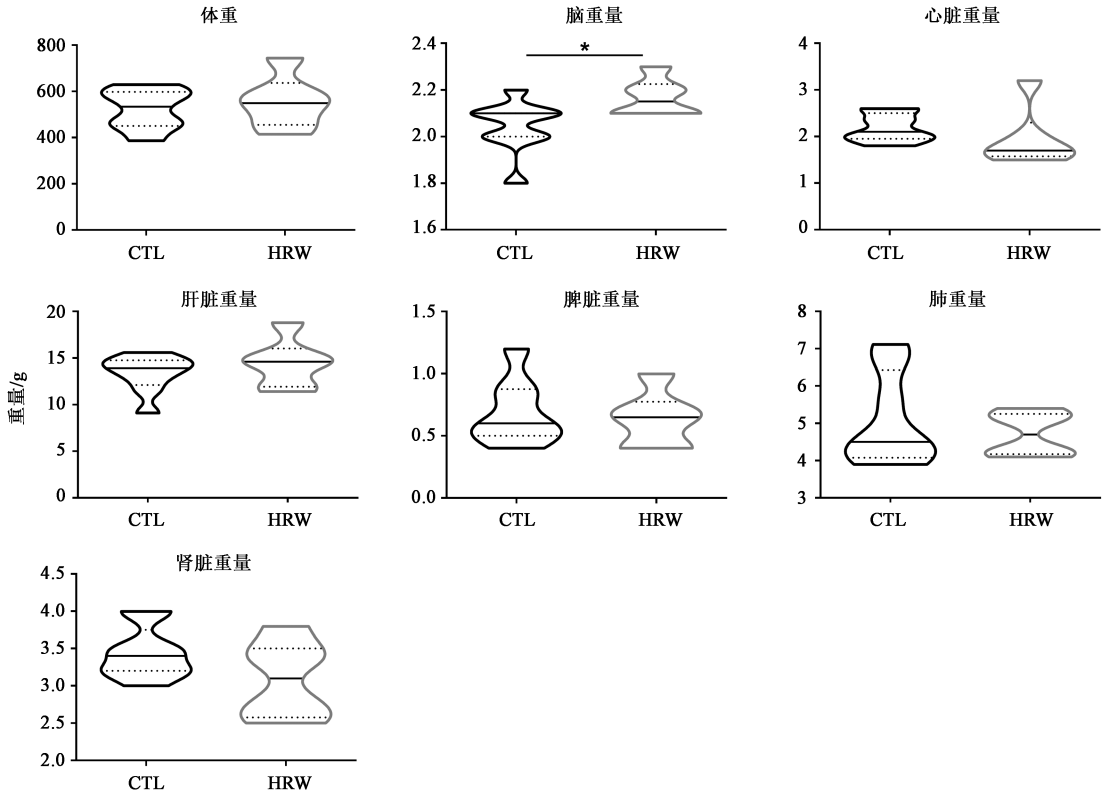
为了探究长期饮用富氢水对大鼠心脏功能是否有显著性影响,应用多普勒超声技术对大鼠做心脏彩超。如图 3 所示,与 CTL 组相比,HRW 组大鼠的心率(HR)、射血分数(EF)、左心室轴缩短率(FS)、左心室质量(LV Mass)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室舒张末期内径(LVEDD)和左心室收缩末期内径(LVESD)均无显著性差异($P>0.05$)。

2.4 富氢水对大鼠血液常规指标和血清生化指标的影响

为了进一步探究长期饮用富氢水对大鼠血液指标的影响,我们对两组大鼠进行了血液常规指标检测和血液生化指标检测。血常规检测结果如表 1 所示,与 CTL 组相比,HRW 组大鼠的各项血常规指标均无显著性差异($P>0.05$)。血清生化指标检测结果如表 2 所示,与 CTL 组相比,HRW 组大鼠血清甘油三酯(TG)水平显著升高($P<0.05$),而其他生化指标较 CTL 组无显著性变化($P>0.05$)。

3 讨论

迄今为止,关于氢气生物学效应的科研论文已发表超过 1 400 篇,动物实验和临床试验证据均表明氢气对各种疾病有预防、治疗或保护作用,因此氢气被普遍认为具有很好的临床应用前景。目前使用氢气的安全性也被广泛认可,其原因主要在于以下几方面:一是由于氢气与体内自由基等物质反应后生成水,并不会生成其他有害副产物;另一个重要证据来自于潜水医学研究,氢气很早就用于人类潜水作业,实践证明持续暴露于



注：*—富氢水组(HRW)和对照组(CTL)间的差异在 $P<0.05$ 水平上具有统计学意义。

图 1　富氢水对大鼠体重和各脏器重量的影响

Fig.1　Effect of HRW on body and organs weight of rats

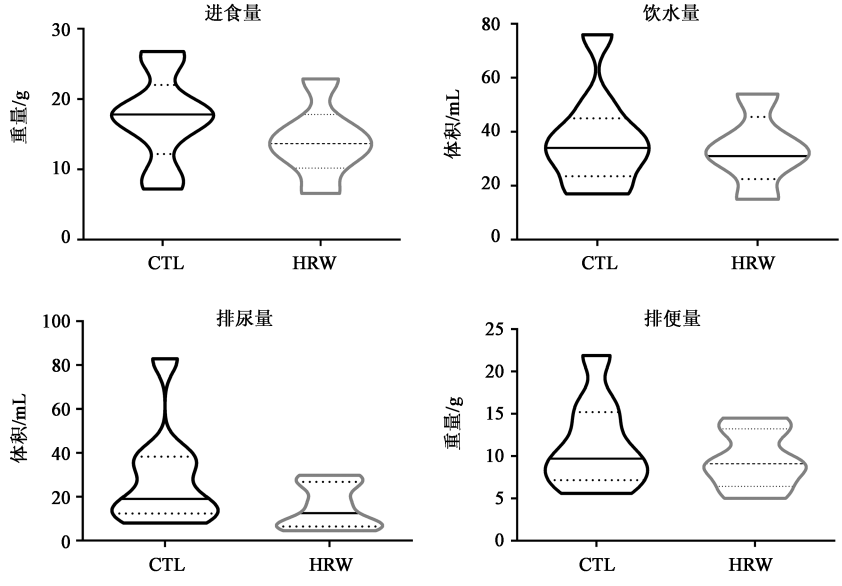


图 2　富氢水对大鼠饮水进食和排泄量的影响

Fig.2　Effect of HRW on the voluntary intake and excretions of rats

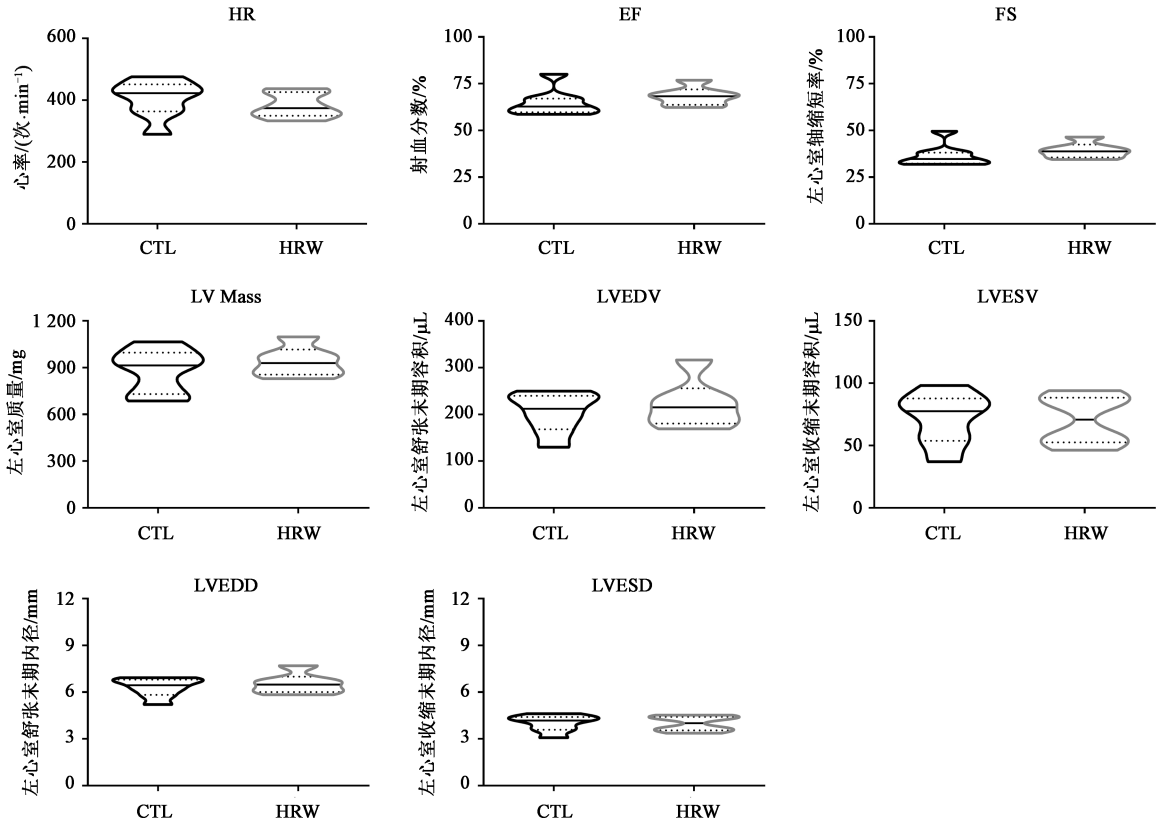


图 3　富氢水对大鼠心脏功能的影响

Fig.3　Effect of HRW on the cardiac function of rats

表 1　富氢水对大鼠血液常规指标的影响

Table **1**　Effect of HRW on the blood routine indexes of rats

指标	CTL（n=9）	HRW（n=6）	P 值
WBC/(10^{-9}·L^{-1})	7.425 0±1.090 0	6.000 0±0.821 6	0.374 0
RBC/(10^{-12}·L^{-1})	8.284 0±0.502 7	8.216 0±0.381 7	0.925 7
HGB/(g·L^{-1})	152.600 0±4.740 0	142.800 0±5.970 0	0.2239
MCHGB/pg	52.500 0±0.982 0	52.800 0±1.530 0	0.865 2
MCHC/(g·L^{-1})	824.300 0±174 400	819.000 0±16.930 0	0.846 9
PLT/(10^{-9}·L^{-1})	768.000 0±56.990 0	812.300 0±53.870 0	0.655 5
中性粒细胞/%	85.050 0±4.893 0	87.480 0±12.340 0	0.848 8
嗜酸性粒细胞/%	5.288 0±0.892 7	3.660 0±0.449 0	0.2019
嗜碱粒细胞/%	0.225 0±0.157 8	0.540 0±0.334 1	0.356 6
淋巴细胞/%	191.200 0±4.497 0	183.300 0±11.890 0	0.5235
单核细胞/%	19.910 0±1.719 0	21.380 0±1.320 0	0.557 5
MCVU/fL	188.100 0±3.324 0	192.000 0±7.287 0	0.646 6
HCT/(10^{-9}·L^{-1})	52.280 0±2.923 0	52.320 0±1.685 0	0.991 2
RDW-SD/fL	108.200 0±5.904 0	103.000 0±5.082 0	0.554 6

表 2　富氢水对大鼠血清生化指标的影响

Table **2**　Effect of HRW on the serum biochemical indexes of rats

指标	CTL（n=9）	HRW（n=6）	P 值
FBG/（mmol·L^{-1}）	6.194 0±0.488 1	6.450 0±0.170 8	0.6872
TG/（mmol·L^{-1}）	0.807 8±0.128 3	1.352 0±0.237 2	0.0469*
TC/（mmol·L^{-1}）	1.924 0±0.056 5	2.063 0±0.128 5	0.284 7
HDL/（mmol·L^{-1}）	1.215 0±0.046 1	1.266 0±0.055 0	0.498 5
LDL/（mmol·L^{-1}）	0.264 4±0.030 0	0.273 3±0.048 4	0.871 1
TBA/（μmol·L^{-1}）	31.170 0±3.500 0	24.520 0±6.277 0	0.332 4
UA/（μmol·L^{-1}）	92.710 0±13.510 0	111.500 0±5.457 0	0.251 6
GPT/（U·L^{-1}）	151.400 0±46.350 0	110.800 0±9.653 0	0.495 8
GOT/（U·L^{-1}）	239.000 0±38.570 0	276.000 0±47.900 0	0.554 3
LDH/（U·L^{-1}）	2 408.000 0±251.500 0	2 096.000 0±379.700 0	0.490 1
CK/（U·L^{-1}）	10 131.000 0±2 007.000 0	11 264.000 0±3 058.000 0	0.751 7
CK-MB/（U·L^{-1}）	1 461.000 0±133.600 0	1 255.000 0±152.200 0	0.343 3
α-HBDH/（U·L^{-1}）	630.000 0±65.580 0	475.500 0±64.750 0	0.143 2

注：*—富氢水组（HRW）和对照组（CTL）间的差异在 P<0.05 水平上具有统计学意义。

20 个大气压的氢气分压环境下并不会对人体产生任何毒性效应。由于这种氢气剂量已经远远超过常压下氢气的使用剂量，这就有力地支持了常压下使用氢气的安全性；此外，目前关于氢气的动物实验和临床试验中也均无氢气毒副作用的报道。然而以上这些证据并不能说明氢气干预就一定没有副作用，尤其是长期氢气干预是否会对机体生理功能产生影响还需要更多的动物实验和临床试验的数据支持。

为了研究长期饮用富氢水的安全性，本研究以 SD 大鼠为研究对象，实验的时间跨度从大鼠 6 周龄开始一直到大鼠 19.5 个月龄，其中饮用富氢水时间 12 个月，然后饮用正常水 6 个月，换算成人的年龄相当于从 10 岁开始饮用富氢水到 35 岁，此后饮用正常水到 50 岁时检测各项生理指标的变化。在我们前期的一项研究发现，饮用富氢水 6 个月对大鼠体重、GLU、UA、ALT（丙氨酸氨基转移酶）、AST（门冬氨酸氨基转移酶）均无显著性影响[30]，这些指标在本研究中也无显著性变化。然而在脏器重量指标中我们发现，长期饮用富氢水后的大鼠脑组织重量有所增加，考虑到本研究的实验周期较长，而随着大鼠年龄的增加，其大脑会逐渐萎缩，重量减轻，因此该结果提示富氢水可能在防护脑组织萎缩方面发挥积极作用。此外，我们还发现，长期饮用富氢水可使血清 TG 水平升高，这与前期研究结果一致，前期研究发现从富氢水干预 4 个月开始 TG 水平就有上升趋势，该结果提示饮用富氢水对血清 TG 水平的影响需要一定时间，同时对 TG 的影响即使在富氢水干预终止后也会持续很久。前期研究中还发现饮用富氢水后胆固醇水平下降，表现为 TC、LDL-C（低密度脂蛋白）和 HDL-C（高密度脂蛋白）在饮用富氢水 2 个月后均有所下降，但是在本研究中发现这些指标与对照均无显著性差异，提示富氢水对胆固醇的影响会随着富氢水干预的终止而消失。结合两项研究来看，富氢水对 TBA 的影响可能在干预的早期（从第 2 周到第 2 个月）出现，从饮用富氢水第 4 个月开始，TBA 水平与对照组已无显著性差异。此外，前期研究还发现，富氢水干预后心肌酶活性的变化最为迅速，从饮用富氢水第 2 周开始直到第 6 个月，LDH、α-HBDH、CK 和 CK-MB 活性均有所下降，而本研究中这些酶的活性与对照组相比均无显著性差异。该结果提示，虽然饮用富氢水很快会对心肌酶活性产生影响，但是这种影响会随着富氢水干预的终止而消失。

需要指出的是，本研究最初拟评估长期饮用

富氢水对大鼠生理指标的影响,但是由于2020年新冠疫情影响,富氢水一共干预了12个月,大鼠在后6个月饮用正常水。虽然疫情对本研究结果会产生一定影响,但是通过与前期研究结果进行比较,我们可以更加深入地评估富氢水对大鼠正常生理指标的影响,尤其是可以评估富氢水对生理指标影响的持久性。综上所述,本研究通过对富氢水干预后长期影响效果的观察发现:①长期饮用富氢水对血常规/血糖/肝功能无显著影响;②血清甘油三酯水平显著升高,而胆固醇、胆汁酸和尿酸水平无显著变化;③对心脏功能无显著影响;④脑组织重量有升高;⑤对体重、饮食进水和排泄量无显著影响。本研究一方面具有一定的基础研究价值,同时对未来的氢气临床研究有一定的参考意义。

参 考 文 献

[1] STROCCHI A, LEVITT M D. Maintaining intestinal H_2 balance: credit the colonic bacteria[J]. Gastroenterology, 1992, 102(4 Pt 1): 1424-1426.

[2] DOLE M, WILSON F R, FIFE W P. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer[J]. Science, 1975, 190(4210): 152-154.

[3] 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.

[4] 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.

[5] ITO M, HIRAYAMA M, YAMAI K, *et al*.. Drinking hydrogen water and intermittent hydrogen gas exposure, but not lactulose or continuous hydrogen gas exposure, prevent 6-hydorxydopamine-induced Parkinson's disease in rats[J/OL]. Med. Gas. Res., 2012, 2(1): 15[2021-05-21]. https://medicalgasresearch.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/2045-9912-2-15.pdf? site = medicalgasresearch. biomedcentral. com. DOI: 10.1186/2045-9912-2-15.

[6] 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.

[7] SHAO A, WU H, HONG Y, *et al*.. Hydrogen-rich saline attenuated subarachnoid hemorrhage-induced early brain injury in rats by suppressing inflammatory response: possible involvement of NF-κB pathway and NLRP3 inflammasome[J]. Mol. Neurobiol., 2016, 53(5): 3462-3476.

[8] ZHAO Q H, XIE F, GUO D Z, *et al*.. Hydrogen inhalation inhibits microglia activation and neuroinflammation in a rat model of traumatic brain injury[J/OL]. Brain Res., 2020, 1748: 147053[2021-05-21]. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147053.

[9] CHI J, LI Z, HONG X, *et al*.. Inhalation of hydrogen attenuates progression of chronic heart failure via suppression of oxidative stress and P53 related to apoptosis pathway in rats[J/OL]. Front. Physiol., 2018, 9: 1026[2021-05-21]. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01026.

[10] QIAN L, CAO F, CUI J, *et al*.. The potential cardioprotective effects of hydrogen in irradiated mice[J]. J. Radiat. Res., 2010, 51(6): 741-747.

[11] 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.

[12] NODA K, TANAKA Y, SHIGEMURA N, *et al*.. Hydrogen-supplemented drinking water protects cardiac allografts from inflammation-associated deterioration[J]. Transpl. Int., 2012, 25(12): 1213-1222.

[13] NODA K, SHIGEMURA N, TANAKA Y, *et al*.. A novel method of preserving cardiac grafts using a hydrogen-rich water bath[J]. J. Heart. Lung Transplant., 2013, 32(2): 241-250.

[14] SHAO A, WU H, HONG Y, *et al*.. Hydrogen-rich saline attenuated subarachnoid hemorrhage-induced early brain injury in rats by suppressing inflammatory response: possible involvement of NF-κB pathway and NLRP3 inflammasome[J]. Mol. Neurobiol., 2016, 53(5): 3462-3476.

[15] CHEN H, SUN Y P, LI Y, *et al*.. Hydrogen-rich saline ameliorates the severity of l-arginine-induced acute pancreatitis in rats[J]. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2010, 393(2): 308-313.

[16] XIE K, YU Y, ZHANG Z, *et al*.. Hydrogen gas improves survival rate and organ damage in zymosan-induced generalized inflammation model[J]. Shock, 2010, 34(5): 495-501.

[17] ZHAO C, YU S, LI J, *et al*.. Changes in IL-4 and IL-13 expression in allergic-rhinitis treated with hydrogen-rich saline in guinea-pig model[J]. Allergol. Immunopathol. (Madr), 2017, 45(4): 350-355.

[18] KAWAMURA T, HUANG C S, TOCHIGI N, *et al*.. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of lung transplant-induced ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Transplantation, 2010, 90(12): 1344-1351.

[19] LI H, ZHOU R, LIU J, *et al*.. Hydrogen-rich saline attenuates lung ischemia-reperfusion injury in rabbits[J]. J. Surg. Res., 2012, 174(1): 11-16.

[20] SHI J, YAO F, ZHONG C, *et al*.. Hydrogen saline is protective for acute lung ischaemia/reperfusion injuries in rats[J]. Heart Lung Circ., 2012, 21(9): 556-563.

[21] NAKAO A, TOYODA Y, SHARMA P, *et al*.. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study[J]. J. Clin. Biochem. Nutr., 2010, 46(2): 140-149.

[22] KAMIMURA N, NISHIMAKI K, OHSAWA I, *et al*.. Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing

hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice[J]. Obesity (Silver Spring), 2011,19(7): 1396-1403.

[23] SONG G, LI M, SANG H, *et al*.. Hydrogen-rich water decreases serum LDL-cholesterol levels and improves HDL function in patients with potential metabolic syndrome[J]. J. Lipid. Res., 2013,54(7): 1884-1893.

[24] RUNTUWENE J, AMITANI H, AMITANI M, *et al*.. Hydrogen-water enhances 5-fluorouracil-induced inhibition of colon cancer[J/OL]. PeerJ, 2015,3: e859[2021-05-21]. https://peerj.com/articles/859.pdf. DOI: 10.7717/peerj.859.

[25] KANG K M, KANG Y N, CHOI I B, *et al*.. Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors[J/OL]. Med. Gas Res., 2011,1(1): 11[2021-05-21]. https://doi.org/10.1186/2045-9912-1-11.

[26] LI F Y, ZHU S X, WANG Z P, *et al*.. Consumption of hydrogen-rich water protects against ferric nitrilotriacetate-induced nephrotoxicity and early tumor promotional events in rats[J]. Food Chem. Toxicol., 2013,61: 248-254.

[27] ZHAO L, ZHOU C, ZHANG J, *et al*.. Hydrogen protects mice from radiation induced thymic lymphoma in BALB/c mice[J]. Int. J. Biol. Sci., 2011,7(3): 297-300.

[28] GE L, YANG M, YANG N N, *et al*.. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases[J]. Oncotarget, 2017,8(60): 102653-102673.

[29] 曹畅, 张晓东. 中国富氢水产业悄然诞生[N]. 科技日报, 2014-03-12.

[30] XUN Z M, ZHAO Q H, ZHANG Y, *et al*.. Effects of long-term hydrogen intervention on the physiological function of rats[J/OL]. Sci. Rep., 2020,10(1): 18509[2021-05-21]. https://doi.org/10.1038/s41598-020-75492-w.