

氢气改善脂质代谢的多层次作用机制

谢光杭, 孙嘉

南方医科大学珠江医院, 广东 广州 510280

DOI:10.61369/MRP.2025070018

摘要 : 流行病学调查显示, 由遗传与环境因素引发的脂代谢紊乱伴随 ASCVD、肥胖、糖尿病等已成为全球健康挑战。在临床策略方面, 学界已形成系统管理框架: 基础防治以膳食调节和运动疗法等生活方式干预为核心, 结合阶梯式药物干预, 开展分子靶向疗法等新手段的研究。氢气在很长一段时间内被视为一种能源, 而近年来的研究发现氢气的生物学应用, 打开了氢医学的新局面。氢气在生物学上发挥多维度作用, 从选择性抗氧化剂、抗炎剂到代谢调节、菌群调节等, 具有多方面的独特优势。本文主要关注氢气在脂代谢调控中的多靶点机制及其临床转化潜力。

关键词 : 氢气; 血脂异常; 脂代谢; 肠道菌群; 动脉粥样硬化心血管疾病

Multilevel Mechanism of Action of Hydrogen in Improving Dyslipidemia

Xie Guanghang, Sun Jia

Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510280

Abstract : Epidemiological surveys show that lipid metabolism disorders caused by genetic and environmental factors, accompanied by ASCVD, obesity, diabetes, etc., have become a global health challenge. In terms of clinical strategies, the academic community has formed a systematic management framework: basic prevention and treatment focuses on lifestyle interventions such as dietary adjustment and exercise therapy, combined with step-by-step drug intervention, and research on new methods such as molecular targeted therapy. Hydrogen has been regarded as an energy source for a long time, and recent studies have found the biological application of hydrogen, opening up a new situation for hydrogen medicine. Hydrogen plays a multi-dimensional role in biology, from selective antioxidants, anti-inflammatory agents to metabolic regulation, microbiome regulation, etc., and has many unique advantages. This article focuses on the multi-target mechanism of hydrogen in lipid metabolism regulation and its clinical transformation potential.

Keywords : hydrogen; dyslipidemia; lipid metabolism; intestinal flora; ASCVD

前言

脂代谢紊乱由遗传与环境因素共作用导致, 表现为脂质动态平衡破坏。致病因素包括饮食异常、久坐、胰岛素抵抗及脂蛋白转运障碍, 机制涉及脂质合成、分解及转运, 临床常见低 HDL-C 和高 TG, 而高 LDL-C 与心血管事件密切相关。该病已成为全球公共卫生挑战。生活方式干预是基础, 其中饮食调节尤为重要。近年研究发现, 氢气具有抗氧化^[1]及多靶点调节作用^[2]。其降脂效应成为研究热点, 但具体机制仍需阐明。本文回顾性总结了氢气调控机体脂代谢的多层次作用机理。

一、氢气的物理学性质

氢气作为一种简单、分子量最小的分子, 在宏观层面与微观层面展现出独特的物理特性。氢是宇宙丰度最高的元素, 在恒星及行星形成中占核心地位。其丰度与稳定性使其在生命起源假说

中具有重要价值。氢气的极低分子质量使其具备卓越的扩散力与渗透性。氢气的自扩散系数约为氧气 (O₂) 的两倍、氮气 (N₂) 的三倍, 可在毫秒级穿透生物屏障。这种物理特性为氢气超越传统药物分子的局限性提供了理论基础——在脂代谢调控中, 氢气可通过快速分布至靶器官 (如肝脏、血管内皮、肠道及脂肪), 实

作者简介:

谢光杭 (1996.11-), 男, 汉族, 医学博士, 研究方向是内科学 (内分泌代谢病), 现任职于南方医科大学珠江医院内分泌代谢科。

孙嘉 (1980.02-), 女, 汉族, 党员, 医学博士, 主任医师, 研究方向是内科学 (内分泌代谢病), 现任职于南方医科大学珠江医院内分泌代谢科。

现对细胞、菌群的直接干预。氢气的水溶性较低，为1.57 ppm。氢气在有机溶剂内溶解度高于水，因此更易在细胞膜和脂肪组织内发挥效应，这在一项通过喂养非消化糖类使大鼠结肠产氢的实验中得到证实。氢气爆炸浓度范围为4.0% ~ 75%体积比，气态给药浓度通常可控制 \leq 4%，氧气稀释可进一步规避爆燃。氢气燃烧产物仅为水，代谢剩余物通过呼吸系统排出体外，无残留代谢物或有害副产物。

二、氢气干预的生物学基础

氢气的还原电位略强于抗坏血酸，具有选择性氧化特性，仅与羟基自由基等强氧化物反应，不与超氧阴离子、一氧化氮等分子发生非特异性反应^[1]。氢气在体内既可精准抑制过度氧化损伤，又避免扰乱氧化还原稳态，为长期用药的安全性奠定基础。

(一) 氢气的递送

氢气的递送给药途径呈多元化，目前实践中已形成多种形式。具体主要包含以下路径：气态吸入为基础干预，通过呼吸系统实现全身性递送；液态摄取则采用HRW的消化道吸收方式；静脉输注富氢生理盐水作为侵入性给药方式。此外，通过渗透机制的局部外用用在体表和眼科疾病中具有独特优势。固态释氢材料的应用以及口服产氢制剂促进内源性生成构成了重要补充，细胞实验中还会应用富氢培养基。

(二) 氢气的代谢动力学

氢气扩散力强且不参与大部分生物反应，但实验证实其可被生物体吸收并代谢。Shimouchi^[2]等发现，饮用HRW后呼出氢气10分钟达峰值，59%通过呼吸排出，其余被代谢或蓄积，60分钟后恢复基线。氢分子在各器官滞留时间及分布因摄入途径而异：吸入时，大脑、肝脏、肾脏最快达饱和（分别为6.3、7.8、8.2分钟）。口服HRW时，脾脏、小肠、胰腺氢浓度显著高于其他器官，而静脉输注含氢盐水无显著变化，吸入则骨骼肌富集最明显。循环系统中，吸入3%-4%氢气30分钟后，动静脉血氢约20分钟达平衡。

三、氢气降脂作用的分子机制

(一) 选择性抗氧化和线粒体保护

氧化应激是脂代谢紊乱及ASCVD的核心机制。氢气在缺血再灌注模型中显示选择性抗氧化作用^[1]，ApoE-/-小鼠实验证实16周HRW干预可降低主动脉氧化损伤标志物，并减少ox-LDL水平。NAFLD模型研究显示，富氢珊瑚钙干预13周能激活肝细胞II期酶、改善线粒体功能并减轻脂肪变性。HRW还可改善线粒体肌病患者的线粒体功能障碍。这些研究多方面证实了氢气的抗氧化和线粒体保护能力。

(二) 抗炎作用与免疫调节

促炎因子和炎症水平与血脂异常密切相关。氢气可改善炎症相关血脂异常。血吸虫病模型显示，0.7MPa氢气干预2周可减轻肝纤维化并降低TNF- α 。氢纳米气泡能抑制脂肪细胞IL-6分泌，而TNF- α 和IL-6可影响脂代谢。氢气还能增强巨噬细胞功

能：提高哮喘小鼠肺泡巨噬细胞吞噬能力，并促进ApoE-/-小鼠M2型极化、减少M1型^[4]。这表明氢气具有调控炎症因子和巨噬细胞极化的潜力，并通过免疫调节改善血脂异常及其并发症。

(三) 调控脂代谢相关信号通路

氢气还可以通过调控脂代谢信号通路改善血脂异常。研究表明，氢预处理可抑制HepG2细胞JNK激活，降低CD36表达，减少脂质积累。氢气吸入能减轻HFD大鼠NAFLD症状，下调SREBP-1c表达。AMPK/mTOR信号通路在血脂异常中具有重要作用，有研究发现氢气吸入可通过该途径激活自噬，从而保护多柔比星诱导的大鼠心肌损伤。值得注意的是，上述信号通路与氢分子之间的潜在直接关联仍需验证。

(四) 对脂蛋白代谢的影响

氢气可以通过影响脂蛋白相关代谢改善血脂水平。研究表明氢气可降低T-CHO和LDL-C水平，并且改善HDL-C功能，临床研究显示氢气虽未改变HDL-C水平，但可提高 β -HDL-C^[5,6]。一项基于大鼠的实验表明，氢气能调节脂蛋白相关酶活性，降低氧化磷脂水平。

四、氢气与肠道菌群的互作用

微生物代谢依赖发酵途径，释放二氧化碳作为主要产物。然而在复杂微生态系统中，氢气既是高丰度次级产物，又具有代谢底物和终产物的双重特性。健康结肠中，生理浓度氢气可保护粘膜免受氧化损伤，其不足则可能促进炎症甚至癌变。菌群通过调节胆汁酸循环、炎症信号及免疫应答等多途径参与脂代谢平衡，其代谢产物可双向调节肠道屏障功能，影响外周器官^[7,8]。菌群代谢物能刺激胃肠激素分泌，通过迷走神经通路调节摄食中枢，或活化小胶质细胞引发神经炎症影响食欲。脂代谢紊乱会改变肠道环境，导致菌群失调，而健康血脂水平（如高HDL-C）与菌群多样性正相关，高脂饮食可增加肠道通透性，破坏菌群平衡。

约70%肠道菌群可代谢氢气，包括产氢菌（如厚壁菌门、拟杆菌门）和耗氢菌（如甲烷菌、硫还原菌）。氢气作为细菌发酵副产物，能够利用它作为底物的微生物在肠道生态系统中有生存优势。甲烷菌利用氢气产生甲烷，硫还原菌利用氢气产生硫化氢，还有氢气与二氧化碳作为底物代谢生成乙酸的第三途径。乙酸可保护肠道粘膜，并增加菌群多样性。HRW可提供外源氢促进耗氢菌生长，猪模型显示HRW干预能逆转霉菌毒素导致的产甲烷菌、硫还原菌减少及SCFA降低。氢气还通过抗氧化机制减轻上皮氧化损伤，调节菌群平衡，保护肠黏膜屏障^[9]。

氢分子扩散特性与菌群氢代谢形成动态网络，影响微生物结构和代谢途径。氢气调节胆汁酸代谢：高氢水平促进次级胆汁酸生成，低氢水平则增加异型和氧化胆汁酸产生，改变胆汁酸池平衡。这可能与氢气通过NADH/NAD⁺比值调节菌群氧化还原状态有关，如迟缓埃格特菌在低氢条件下可将CO₂还原为乙酸^[10]。此

外，氢气通过调节菌群多种氢化酶活性调控菌群能量代谢，间接影响宿主的脂质代谢。

五、总结与展望

氢气通过抗氧化、抗炎、调节脂代谢通路和脂蛋白功能等多靶点机制改善血脂异常，并形成氢气-菌群-代谢轴的协同作

用。尽管在代谢性疾病干预中具有潜力，但现有研究存在局限：个体差异，缺乏长期干预数据，机制研究多集中于表型层面。未来需结合动态示踪和多组学技术，解析氢气作用网络，建立生物标志物体系以评估其个体化医疗价值。

参考文献

- [1]OHSAWA I, ISHIKAWA M, TAKAHASHI K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals [J]. *Nature medicine*, 2007, 13(6): 688-94.
- [2]JOHNSEN H M, HIORTH M, KLAIVENESS J. Molecular Hydrogen Therapy-A Review on Clinical Studies and Outcomes [J]. *Molecules*, 2023, 28(23):
- [3]SHIMOUCHI A, NOSE K, SHIRAI M, et al. Estimation of molecular hydrogen consumption in the human whole body after the ingestion of hydrogen-rich water [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 737(245-50).
- [4]QIU Z, HUANG A, LI Z, et al. Hydrogen-rich water ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions and regulates macrophage polarization in dyslipidemic ApoE-deficient mice [J]. *European journal of pharmacology*, 2025, 992(177363).
- [5]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]. *Journal of lipid research*, 2013, 54(7): 1884-93.
- [6]LEBARON T W, SINGH R B, FATIMA G, et al. The Effects of 24-Week, High-Concentration Hydrogen-Rich Water on Body Composition, Blood Lipid Profiles and Inflammation Biomarkers in Men and Women with Metabolic Syndrome: A Randomized Controlled Trial [J]. 2020, 13(889-96).
- [7]MICHELS N, ZOUIOUCH S, VANDERBAUWHEDE B, et al. Human microbiome and metabolic health: An overview of systematic reviews [J]. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2022, 23(4): e13409.
- [8]JIA X, XU W, ZHANG L, et al. Impact of Gut Microbiota and Microbiota-Related Metabolites on Hyperlipidemia [J]. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2021, 11(634780).
- [9]LI J, HUANG G, WANG J, et al. Hydrogen Regulates Ulcerative Colitis by Affecting the Intestinal Redox Environment [J]. 2024, 17(933-45).
- [10]HYLEMON P B, HARRIS S C, RIDLON J M. Metabolism of hydrogen gases and bile acids in the gut microbiome [J]. *FEBS Letters*, 2018, 592(12): 2070-82.