

低氘水的医学研究进展

路娇扬 综述, 王 双 审校

(南华大学心血管疾病研究所, 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 氘; 低氘水; 心血管疾病; 糖尿病; 衰老; 辐射; 肿瘤

[摘要] 自从 1931 年发现氘元素以来, 低氘水对生命体的各种生物学效应备受关注。生物体的生命进程对氘浓度的变化非常敏感, 氘浓度降低可刺激生命体生长, 氘浓度过高可引发各种损伤。本文就低氘水对心血管疾病、糖尿病、氧化应激、生命体的衰老、肿瘤性疾病、辐射等方面的医学研究近况作一简要综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Progress of Deuterium Depleted Water in Medical Research

LU Jiao-Yang, and WANG Shuang

(Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Deuterium; Deuterium Depleted Water; Cardiovascular Disease; Diabetes Mellitus; Aging; Radiation; Tumor

[ABSTRACT] Since 1931 deuterium has been founded, the biological effect of deuterium depleted water has aroused wide concern on all kinds of living organisms. Because biological process of living organisms is very sensitive on concentration changes of the deuterium, reduced deuterium concentration can stimulate growth of living organism. And the high deuterium concentration can cause different kinds of damage. In this paper, advances of deuterium depleted water in medicine are summarized, including cardiovascular disease, diabetes mellitus, oxidative stress, aging, radiation, and tumor.

氢元素因所含中子数不同以致质量有别, 可分为氢(氕 H, 不含中子)、重氢(氘 D, 含 1 个中子)和超重氢(氚 T, 含 2 个中子)三种。氢与氧化合生成的水称为轻水(H_2O), 氘形成的水称为重水(D_2O), 地球上的自然水通常为轻水和重水的混合物。未受污染的河水中 $D/(D+H)$ 大约为 1:6600, 即氘的体积分数 0.015% (150 ppm), 氘体积分数低于 0.015% 的水即称为低氘水(deuterium depleted water, DDW)^[1]。低氘水主要存在于地球两级和高山的冰雪中, 采用特定方法降低自然水中的氘也可获得低氘水。

重水与轻水因密度、沸点、粘度、电离度、粘度、离子迁移率等理化性质的显著差异, 对人体器官细胞的结构和功能代谢的影响具有明显而重要的差别。

1 低氘水与动脉粥样硬化性心血管疾病

DDW 的分子团比自然水小 50%, 能顺利通过细胞膜水通道, 其运动速度快, 渗透力、扩散力、乳化力、洗净力强, 可促进人体微循环加快, 既可更快地把养分带到各个器官, 同时又可将身体积存的脂肪、胆固醇以及细胞内的酸性毒素充分溶解排出体外, 促进新陈代谢。Haulicá 等^[2]在大鼠胸主动脉环平滑肌的研究中观察到, D_2O 可拮抗血管紧张素的作用引发动脉舒张, 而 DDW 则可提高血管的张力并加强肾上腺素和血管紧张素诱发的血管的收缩反应, 说明 DDW 对血管舒缩也有调节作用。Burdeynaya 等^[3]报告, 在 20 名 18~34 岁的健康志愿者实验中发现, 每天饮用 1 升富含氘的水心搏量和心输出量明显增加, 总外周血管阻力降低, 可提高运动过程中的有氧代谢。类春燕等^[4]在高脂血

[收稿日期] 2013-01-17

[作者简介] 路娇扬, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制研究与防治, E-mail 为 498977917@qq.com。通讯作者王双, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制研究与防治, E-mail 为 wangya1105@hotmail.com。

症大鼠模型上的研究结果显示,自由饮用 DDW 的大鼠总胆固醇(total cholesterol, TC)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)含量显著上升,甘油三酯(triglyceride, TG)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)含量呈下降趋势,组织型纤溶酶原激活物的活性显著增加,纤溶酶原激活物抑制剂-1 的活性显著降低。以上结果说明 DDW 可显著降低血脂,促进胆固醇流出,改善高脂血症时的凝血和纤溶系统功能状态,可能具有保护心血管系统的作用。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)导致的心脑血管疾病已成为危害人类健康的主要疾病之一,而 Steinberg 提出的动脉粥样硬化的氧化学说认为,活性氧及其相关氧化产物损伤内皮并诱导内皮细胞释放各种促炎因子是引发动脉粥样硬化炎症反应的始动因素,抗氧化应激可能抑制动脉粥样硬化过程。Olariu 等^[5]观察 DDW 对机体红细胞抗氧化酶类的影响,结果显示饮用 DDW 的大鼠比饮用自然水丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量下降,还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)值显著增高,谷胱甘肽还原酶(glutathione Reductase, GSH-Red)活性、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性显著增高,提示 DDW 可影响机体抗氧化系统,较长时间饮用可能起到抗氧化的作用。Olariu^[6]还在镉中毒大鼠实验中观察到 DDW 可部分中和镉中毒引起的氧化损伤,但是不能完全修复镉中毒引起的机体损害^[7]。Petcu 等^[8]研究表明,DDW 能通过增加嗜中性粒细胞和单核细胞的数量,介导抗氧化酶活性增加,从而显著减轻氧化应激效应和发挥抗氧化作用。由此,我们可以推测,低氘水可能具有一定抗 As 的作用。

2 低氘水与糖尿病

糖尿病发病率逐年攀升,低氘水与糖尿病的关系也引发学界关注。周振宇等^[9]在糖尿病大鼠模型的实验中观察到,DDW 和低氘白酒可显著降低空腹血糖水平,提升空腹胰岛素水平,改善胰岛细胞形态、体积和分布。Molnár 等^[10]报告,低氘水能促进链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病大鼠葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)从胞内易位至细胞膜并增强葡萄糖的摄取。并在 30 名年龄在 18~60 岁之间的糖尿病志愿者中进一步观察到,每天饮用 1.5 L DDW 的 11 名患者(36.6%)胰岛素抵抗减轻,全身葡萄糖摄入量从

0.2 mg/min 增至每公斤 4.2 mg/min,提示 DDW 不但可以降低空腹血糖水平,还具有缓解胰岛素抵抗的作用。Aneta 等^[11]探讨 DDW 对经化疗大鼠血浆总糖蛋白和糖基化水平影响的实验结果显示,DDW 处理组所有大鼠与其对照组相比血浆总糖蛋白和糖基化水平均显著降低。

3 低氘水的抗衰老作用

伴随年龄增长机体清除自由基能力下降,堆积的自由基引发组织细胞损伤促成机体衰老。2010 年王洁在亚急性衰老小鼠模型上观察到,饮用氘体积分数为 0.0050% 的 DDW,血清、心肌和肝组织 SOD 含量显著增高,活力增强;MDA 含量显著下降,心组织匀浆和肝组织单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)含量显著降低,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)活力增高,过氧化脂质(lipid peroxides, LPO)含量显著减低,总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)活力增高,提示 DDW 可通过提高内源性抗衰老物质的活性^[12]。

Avila 等在锰毒性秀丽隐杆线虫衰老模型上研究 DDW 对衰老的影响,结果显示 DDW 处理可恢复寿命调控因子(abnormal dauer formation-16, DAF-16)基因表达和总蛋白激酶 B(total protein kinase B, tAKT)、SOD 的水平,提示 DDW 可能通过抑制活性氧以延缓衰老过程,通过调节 DAF-16 信号通路延长秀丽隐杆线虫寿命^[13,14]。Balint 等^[15,16]等也报道饮用 DDW 喂养老龄猫和狗可整体提高动物的生命力。Seki 等认为可能是低氘水降低细胞内氧含量所致。

4 低氘水的抗辐射损害作用

一定剂量的射线辐射可造成一系列的机体损伤,如贫血、免疫功能降低、及内分泌失调等。高浓度氘可破坏 C-H 键的连接,造成 DNA 双螺旋结构断裂和替换,引起核糖核酸排列混乱,加剧辐射损伤,而低氘水具有防止辐射损伤的作用。

早在 1999 年 Bild 等就在小鼠实验中发现,连续 15 天饮用 DDW 的小鼠 γ 射线照射后存活率从 25% 提高到 60%,并使白细胞,红细胞和血小板数保持在正常范围,血清调理功能和巨噬细胞等免疫学参数显著增高。Bild^[17]根据其实验结果认为 DDW 的抗辐射损伤作用与其提高免疫系统防御功能有关,特别是非特异性免疫防御功能增强,刺激

外周血细胞增殖。Gabriel 等^[18]也在用半数致死量 X 线照射小鼠实验中观察到, DDW 可增强龙牙楸木提取物的抗辐射作用。同年, 连璐等在正常小鼠上观察到 DDW 的免疫调节作用, DDW 可显著提高 IgM, 增加脾脏指数和 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的含量, 表明 DDW 对正常小鼠非特异性免疫和特异性免疫功能也具有一定的增强作用^[19]。免疫系统防御功能加强可能是低氘水抗辐射损害作用的重要途径。

5 低氘水的抑制肿瘤作用

低氘水对肿瘤的作用倍受学界关注, 1990 年匈牙利国立研究所报道 DDW 能诱导宠物猫和狗自发性恶性肿瘤完全或部分消退^[20], 并注册申请其为动物临床抗肿瘤药物^[21]; Somlyai 等^[22] 研究结果显示 DDW 能显著抑制小鼠成纤维细胞和移植瘤小鼠肿瘤生长, 59% 的移植瘤小鼠肿瘤体积缩小直至完全消退。Tyrysov 等^[23] 研究的结果也得出, 饮用氘含量低的水能显著减小小鼠刘易斯肺癌细胞移植瘤体积并延长宫颈癌移植小鼠的寿命。Somlyai 等^[21] 用低氘水处理多种肿瘤细胞株发现, 肿瘤细胞增殖明显延缓, 结果提示 DDW 引起肿瘤衰退的机制可能与干预细胞周期信号转导通路有关。

Virag 等^[24] (2007 年) 用低氘水喂养 Fischer 344 移植瘤大鼠发现, DDW 可显著降低肿瘤生长速度和原癌基因 Ha-ras 的表达, 并建议 DDW 作为饮食疗法用于肿瘤引起的体重减轻。2010 年 Cong 等^[25] 在 BALB/c 裸鼠人肺癌 H460 细胞移植瘤模型上的实验结果显示, 饮用 DDW 可提高抑瘤率达 30.08%, 明显提高裸鼠的生活质量, 并认为可能与诱导肺癌细胞 S 期阻滞和细胞凋亡有关。王宏强等^[26] 比较不同浓度 DDW 对正常细胞和鼻咽癌细胞株生长的影响, 结果发现 DDW 呈浓度依赖性下调核增殖抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 蛋白的表达, 但不影响正常细胞 PCNA 蛋白的表达。Roumyantsev 等^[27] 也观察发现 DDW 可抑制白血病细胞的增殖^[28-30]。

低氘水的抑制肿瘤作用也得到临床资料的支持, 匈牙利 1500 名前前列腺癌患者参与临床 II 期双盲、随机调查实验结果显示, 饮用 DDW 具有显著抑制肿瘤的治疗效果。Krempels 等^[31] 的研究得出 DDW 可延长乳腺癌和和患者存活期, 74.3% 的患者肿瘤停止生长。

6 展望

当前有关氘对人体生理功能的意义以及医学中地位的认识有限, 但有一点已经明确, 体内氘浓度过高将对人体的代谢、遗传等引发不良影响^[32], 并且进入机体内的氘很难排出。因此期待用 DDW 以置换体内累积的氘降低体内氘含量已成为医学界关注的热点。目前有关 DDW 的医学研究较多围绕 DDW 的抑制肿瘤作用, 只有少量文献涉及糖尿病、心脑血管疾病、抗氧化、抗衰老、调节机体免疫功能及抗辐射等作用。DDW 的医学研究还处在实验室工作的早期阶段, 虽然离临床实际还有很长距离, 但坚持进一步深入研究有望为某些疾病的防治开拓一个新领域。

[参考文献]

- [1] Somlyai G. The biological effects of deuterium depletion [M]. Bloomington: 1st Book librarg, 2002: 47-65.
- [2] Haulică I, Peculea M, Stăfănescu I, et al. Effects of heavy and deuterium-depleted water on vascular reactivity [J]. Rom J Physiol, 1998, 35(1-2): 25-32.
- [3] Burdeynaya TN, Chernopyatko AS, Fudin NA. Physiological effects of drinking water enriched with H₂¹⁶O [J]. Eur Chem Bull, 2012, 1(1): 41.
- [4] 类春燕, 沈才洪, 卢中明, 等. 低氘白酒对实验性高血脂血症大鼠凝血及纤溶系统的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(10): 819-824.
- [5] Olariu L, Petcu M, Tulcan C, et al. Deuterium depleted water- antioxidant or prooxidant [J]? Lucrări Stiințifice Medicină Veterinară, 2007, 40: 265-269.
- [6] Olariu L, Petcu M, Pup M, et al. The influence of the deuterium depleted water in the experimental cadmium chloride intoxication on liver function in rats [J]. Lucrări Stiințifice Medicină Veterinară, 2007, 40: 270-274.
- [7] Olariu L, Petcu M, Cuna S, et al. The role of deuterium depleted water (DDW) administration in blood deuterium concentration in cr (vi) intoxicated rats [J]. Lucrari Stiintifice Medicina Veterinara, 2010, 43: 193-196.
- [8] Olariu L, Petcu M, Tulcan C, et al. Comparative studies in cadmium scavenger deuterium depleted water product, in female and male rats [J]. Lucrari Stiintifice Medicina Veterinara, 2008, 41: 733-738.
- [9] 周振宇, 沈才洪, 卢中明, 等. 低氘白酒对糖尿病大鼠糖代谢和胰岛细胞及功能的影响 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2010, 30(10): 1 204-207.
- [10] Molnár M, Horváth K, Dankó T, et al. Effect of reduced deuterium (D) content of drinking water in STZ-induced diabetic rats and in humans with altered glucose metabo-

- lism[J]. *Eur Chem Bull*, 2012, 1(1): 47.
- [11] Aneta Pop, Emilia Balint, Manolescu N, et al. The effect of deuterium depleted water administration on serum glycoproteins of cytostatics treated rats [J]. *Rom Biotech Lett*, 2008, 13(6): supplement 74-77.
- [12] 王洁, 低氘水对 D 一半乳糖致衰老模型小鼠抗氧化作用的研究[D]. 第二军医大学, 硕士论文, 2010, 5.
- [13] Avila DS, Somlyai G, Somlyai I, et al. Anti-aging effects of deuterium depletion on Mn-induced toxicity in a *C. elegans* model [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 211(3): 319-324.
- [14] Avila DS, Somlyai G, Aschner M. Protective effects of DDW in a *C. elegans* model [C] // Abstracts of 1st International Symposium on Deuterium Depletion. Budapest, Hungary: 2010; 13-14.
- [15] Balint E, Manolescu N, Crînganu D, et al. Using deuterium depleted water of 60 ppm in pets [C] // Scientific Papers, University of Agronomic Sciences and Veterinary Medicine Bucharest, (2003-2004), 46-47: 723-728.
- [16] Balint E, Manolescu N, Crînganu D, et al. The employment of 60 ppm deuterium depleted water in companion-ship animals [C] // The 10th ICSI Conference Progress in Cryogenics and Isotopes Separation Proceedings. Caciulata, Romania: 2004; 48-52.
- [17] Bild W, Stefanescu I, Haulica I, et al. Research concerning the radioprotective and immunostimulating effects of deuterium-depleted water [J]. *Rom J Physiol*, 1999, 36(3-4): 205-218.
- [18] Gabriel C. The radioprotective effect of deuterium depleted water and polyphenols [J]. *Environ Eng Manag J*, 2010, 9(11): 1 509-514.
- [19] 连璐, 丛峰松, 蔡东联, 等. 低氘水对小鼠免疫调节作用的研究 [J]. *氨基酸和生物资源*, 2010, 34(3): 59-62.
- [20] Szabó M, Berkényi T, Somlyai G. The effects of administration and local application of deuterium-depleted water on dogs and cats suffering from spontaneous malignancies [C] // Abstracts of 1st International Symposium on Deuterium Depletion. Budapest, Hungary: 2010; 15.
- [21] Somlyai G. Biological significance of naturally occurring deuterium; the antitumor effect of deuterium depletion [J]. *Orv Hetil*, 2010, 151(36): 1 455-460.
- [22] Somlyai G. Naturally occurring deuterium is essential for the normal growth rate of cells [J]. *FEBS Lett*, 1993, 317(1-2): 1-4.
- [23] Tyrysov VS, Siniak IuE, Antoshina EE, et al. The effect of preliminary administration of water with reduced deuterium content on the growth of transplantable tumors in mice [J]. *Vopr Onkol*, 2006, 52(1): 59-62.
- [24] Virag V. The possible role of natural products in the dietotherapy of cancer-related weight loss: an animal model [J]. *Acta Aliment*, 2007, 36(2): 249-256.
- [25] Cong FS, Zhang YR, Sheng HC, et al. Deuterium-depleted water inhibits human lung carcinoma cell growth by apoptosis [J]. *Exp Ther Med*, 2010, 1(2): 277-283.
- [26] 王宏强, 祝葆华, 刘聪, 等. 低氘水可选择性抑制鼻咽癌细胞增殖 [J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(10): 1 394-399.
- [27] Roumyantsev SA, Osipova EY, Kozlitina OV, et al. The effect of DDW on the kinetics of tumor clone in in vitro experiments [J]. *Eur Chem Bull*, 2012, 1(1): 45.
- [28] Azizi E, Akbarzadeh K, Hosseini A. Antiproliferative effects, cell cycle alterations and apoptosis induction of DDW on T47D and HT-29 human carcinoma cell lines [C] // Abstracts of 1st International Symposium on Deuterium Depletion, Budapest, Hungary: 2010; 14.
- [29] ștefănescu I, Nicola T, Mladin C, et al. Studies concerning DDW use for deuterium's depletion in animal organism and for synthesis of new naphthoquinonic antitumoral compounds [C]. Abstracts of 1st International Symposium on Deuterium Depletion. Budapest, Hungary: 2010; 14-15.
- [30] Nagy LI, Fábrián G, Puskás LG. Effects of deuterium depleted water alone and in combination of known chemotherapeutic agents on different tumor cells [J]. *Eur Chem Bull*, 2012, 1(1): 43.
- [31] Krempels K, Somlyai I, Huszár M, et al. A retrospective study to evaluate the effect of deuterium depletion on the survival of metastatic breast cancer patients [C] // Abstracts of 1st International Symposium on Deuterium Depletion. Budapest, Hungary: 2010; 16.
- [32] Stefanescu I, Manolescu N, Titescu G, et al. Studies concerning DDW use for deuterium depletion in the organism of laboratory animals [J]. *Environ Eng Manag J*, 2010, 9(11): 1 473-476.

(此文编辑 李小玲)