

氢氧混合气对健康人皮肤血流灌注的影响

于杨¹, 赵云来^{1,2}, 宋国华¹, 秦树存¹

(1.山东省高校动脉粥样硬化重点实验室 泰山医学院动脉粥样硬化研究所 泰山氢生物医学研究院;

2.泰山医学院附属医院,山东省泰安市 271000)

[关键词] 氢分子; 氢氧混合气; 皮肤血流量; 吸入

[摘要] 目的 测试健康人吸入高浓度氢氧混合气对皮肤循环血流量的影响。方法 应用 MoorFLPI-2 激光散斑血流实时成像系统,检测 12 名健康成人志愿者吸入高浓度氢氧混合气(66.7%氢+33.3%氧)前后面部和手部皮肤循环血流量。结果 吸入氢氧混合气半小时后,面部皮肤血流量较吸气前增加 9.7%($P<0.05$),手背部皮肤血流量较吸气前增加 27.1%($P<0.01$),对指尖等部位血流量增加作用尤其明显。结论 短时吸入氢氧混合气能显著增加健康人面部和手部皮肤血流灌注量。

[中图分类号] R331

[文献标识码] A

The effects of hydrogen-oxygen mixed gas on skin blood flow in healthy adults

YU Yang¹, ZHAO Yun-Lai^{1,2}, SONG Guo-Hua¹, QIN Shu-Cun¹

(1.Key Laboratory of Atherosclerosis in Universities of Shandong & Institute of Atherosclerosis, Taishan Medical University & Taishan Institute for Hydrogen Biomedical Research; 2.Affiliated Hospital of Taishan Medical University)

[KEY WORDS] Molecular hydrogen; Hydrogen-oxygen mixed gas; Skin blood flow; Inhalation

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of high concentration hydrogen-oxygen mixed gas (HCHOG) on skin blood flow. **Methods** Using MoorFLPI-2 Laser Speckle blood stream real-time imaging system, the blood flow amount in facial and hand skin before and after the inhalation of HCHOG (66.7% hydrogen gas + 33.3% oxygen gas) were examined in 12 healthy adult volunteers, respectively. **Results** After 30 minutes of HCHOG inhalation, the facial skin blood flow (FSBF) was increased by 9.7% ($P<0.05$) compared with the FSBF before HCHOG inhalation. The dorsum of hand skin blood flow (DHSBF) was increased significantly by 27.1% ($P<0.01$) compared with the DHSBF before HCHOG inhalation. **Conclusion** A short-time inhalation of HCHOG notably enhanced the FSBF and DHSBF in healthy adults, respectively.

包括动脉粥样硬化性心脏病在内的多种慢性代谢性疾病造成的组织、器官损伤恢复需要通过多方面的、长期的药物干预来改善患处血液循环,来促进受损部位功能恢复和结构重建^[1-3]。长期服用药物产生的毒副作用既是医患双方必须面对的困难,又是当前药物研发领域亟待解决的问题^[4-5]。采用简便易行的方法改善甚至增强局部基础水平血液循环,有可能避免长期用药等干预手段带来的毒副作用,具有广泛的应用前景。

心源性休克和缺血性心脏病等疾病状态下,吸纯氧能有效提高机体心输出量和携氧效率,但越来越多的临床研究表明会引起循环和细胞异常^[6],与大量促炎因子释放、组织局部血流失调、微循环异常以及细胞恶性缺氧等再灌注损伤相关机制有关。因此通过添加具有抗氧化作用的成分可以限制吸氧引起缺血再灌注损伤,可能是一种新辅助治疗手段。

氢分子通过选择性抗氧化等方式改善肝、肾、

[收稿日期] 2018-04-19

[修回日期] 2018-05-30

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81770855,81670422);山东省泰山学者专项基金项目(ts201511057,tsqn20161045)

[作者简介] 于杨,博士,副教授,主要研究方向为动脉粥样硬化与脂质代谢、氢分子生物医学,E-mail 为 thereismywill@hotmail.com。赵云来为共同第一作者。通讯作者宋国华,博士,教授,硕士研究生导师,主要研究方向为氢分子生物医学、动脉粥样硬化与脂质代谢,E-mail 为 girl_sapphire@hotmail.com。通讯作者秦树存,博士,教授,博士研究生导师,主要研究方向为脂质代谢与动脉粥样硬化、氢分子生物医学效应及其机制,E-mail 为 shucunqin@hotmail.com。

肺等重要器官缺血再灌注损伤^[7-9],同时具有抗动脉粥样硬化和稳定斑块的作用^[10-12]。其分子量小、穿透性好、扩散速度快、无毒等理化特性是作为外源性干预手段的主要优势^[9]。以吸入为干预途径可将氢分子在最短时间通过血液循环送到全身各处^[13]。本研究旨在探讨吸入高浓度氢氧混合气对健康人局部血液循环的作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取12例志愿者(男6例,女6例),经泰山医学院附属医院体检中心检查,无心脑血管病、肝肾疾病、癫痫、偏头痛、高血压、糖尿病、雷诺病或雷诺征,无躯体感觉障碍等疾病,检测部位无痤疮、酒糟鼻、湿疹、银屑病、手足癣和甲癣、皮炎等,同时排除近期有口服血管活性药物,排除孕期、月经期女性及使用激素替代治疗患者,测试前均签署知情同意书^[14-15]。本研究已通过泰山医学院医学伦理委员会批准,同意开展本研究。

1.2 仪器

氢氧混合气(66.7%氢气,33.3%氧气)由上海德美医疗科技公司的氢氧混合气体机制备。

血流量检测采用 MoorFLPI-2TM激光散斑血流实时成像系统,吸入气体前后分别检测面部和手背部皮肤血流量,获取侧脸全部血流量图形和全手背血流量图形并定量。

1.3 试验方法

通过鼻导管给志愿者吸入氢氧混合气,流速3 L/min,吸入时间30 min。志愿者采用坐位,在环境

稳定、排风良好的检查室内完成,室温24℃,相对湿度40%。测试前嘱志愿者静坐10 min以消除情绪及运动对检测部位血流量的影响^[16]。

1.4 统计学方法

吸气前后血流量采用 Graphpad Prism 进行统计学分析,统计描述采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计推断采用配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义(单侧检验)。

2 结果

2.1 一般资料

纳入研究对象共12例,男女各6例,平均年龄 27.8 ± 4.4 岁,无吸烟史,1周内无饮酒史。

2.2 吸入氢氧混合气促进面部皮肤血流

吸入氢氧混合气后,志愿者面部皮肤血流明显增加(图1)。从吸气前 141.4 ± 6.8 流量单位(flux unit, FU)^[17] 增加至 154.7 ± 9.3 FU(图2A),氢氧混合气能够提高志愿者面部皮肤血流9.7%(图2B)。

2.3 吸入氢氧混合气促进手部皮肤血流

吸入氢氧混合气后,志愿者手背部皮肤血流明显增加(图3)。从吸气前 67.7 ± 5.0 FU 增加至 84.3 ± 5.8 FU(图4A),氢氧混合气能够提高志愿者手背部皮肤血流27.1%(图4B)。

3 讨论

缺血性心脑血管疾病的主要防治策略之一是恢复患处及远端血供或促进局部血液循环以恢复损伤部位灌流和改善功能恢复^[18]。吸纯氧是临床治疗上述疾病的常规措施^[18]。但再灌注发生后,包

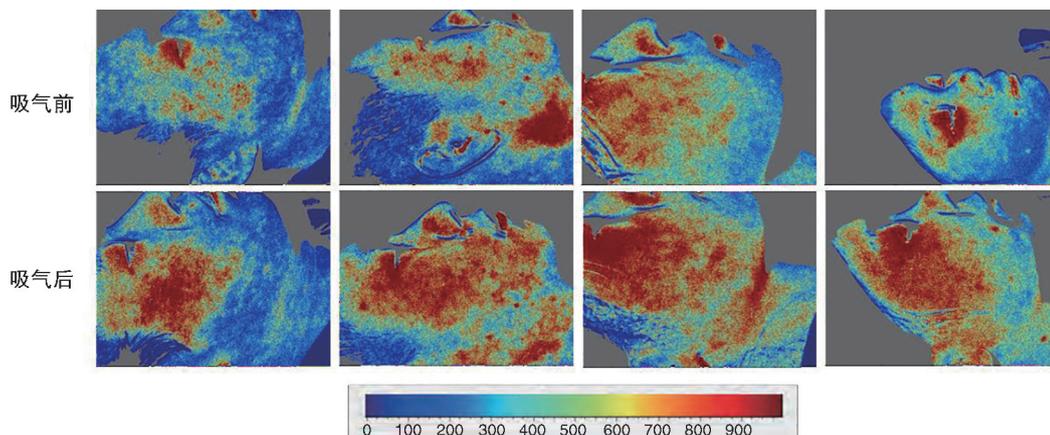


图1. 吸入氢氧混合气对面部皮肤血流的影响 部分志愿者吸气前后面部血流量对比。
Figure 1. Effects of mixed hydrogen and oxygen inhalation on facial blood flow

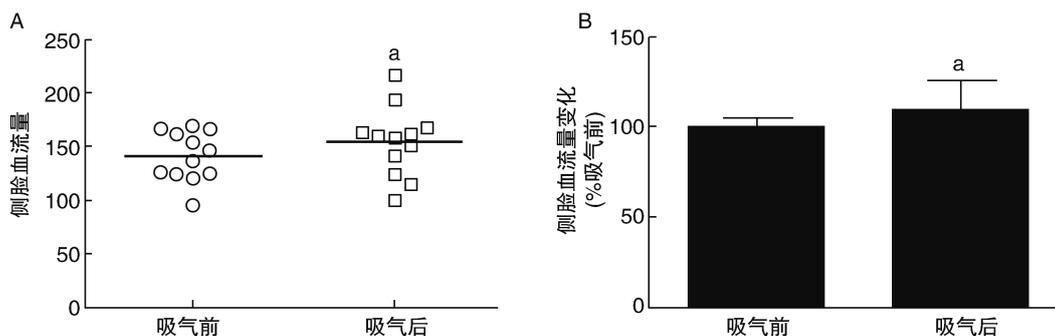


图 2. 吸入氢氧混合气对面部皮肤血流量的影响($n=12$) A 为侧脸血流量统计图;B 为以吸气前为基准,吸气后侧脸血流量变化百分比图。a 为 $P<0.05$,与吸气前比较。

Figure 2. Effects of mixed hydrogen and oxygen inhalation on facial blood flow($n=12$)

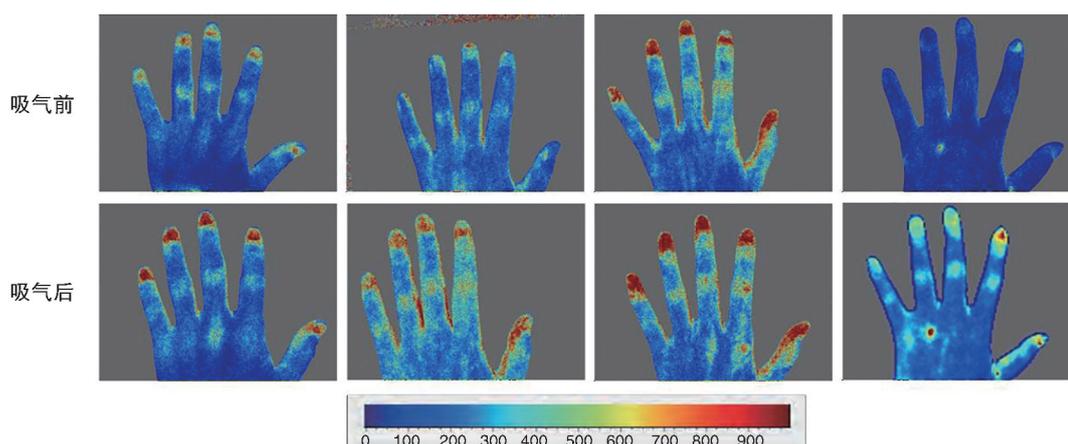


图 3. 吸入氢氧混合气对手背部皮肤血流量的影响 部分志愿者吸气前后手背部皮肤血流量对比。

Figure 3. Effects of mixed hydrogen and oxygen inhalation on hand blood flow

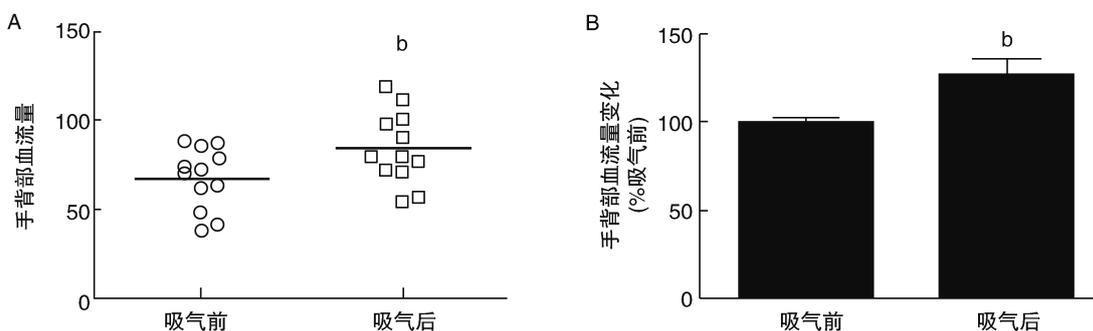


图 4. 吸入氢氧混合气对手背部皮肤血流量的影响($n=12$) A 为全手背血流量统计图;B 为以吸气前为基准,吸气后手背部血流量变化百分比图。a 为 $P<0.01$,与吸气前比较。

Figure 4. Effects of mixed hydrogen and oxygen inhalation on blood flux($n=12$)

括脂质过氧化在内的氧化反应产生大量有害氧自由基,引起再灌注损伤是造成心脑血管疾病预后不良的主要原因^[19-20]。氢分子能选择性清除有害氧自由基^[21],并保护多个器官缺血再灌注损伤^[7-8],在解决安全性问题后,是理想吸氧辅助气体。氢氧混合气对健康人血液循环的作用尚未见报道。本研究首次发现氢氧混合气能有效提升健康人皮肤血

流灌注量,提示氢气可能具有更广泛的生物医学效应,其应用价值值得进一步探讨。

吸氧能增加心输出量,改善氧供给状态,这可能是本研究中吸气半小时后志愿者血流增加的主要原因^[6],氢分子在其中扮演的作用目前尚不明确。虽然有文献提出氢分子可能是新型的气体信号分子,但迄今无实验数据支持。本研究团队正在

开展的研究增加了纯氢气吸入组和氮氧混合气吸入组等对照组,并适当增加受试者数量,希望从多个角度阐明氢分子对机体局部血流量等指标的影响。

本研究采用的氢氧混合气流量较小(3 L/min),设备产生出的混合气体马上被人体吸入,在室内通气良好的情况下,无氢气堆积情况,安全性可靠^[22]。所有志愿者均未出现其它不良反应。本研究采用的激光散斑血流检测仪无创检测皮肤血流量实时变化,适合较大规模的人群试验^[23]。

综上所述,短时吸入氢氧混合气能显著提高健康人面部和手部皮肤循环血量,提示吸入氢氧混合气可作为改善局部血液循环的新治疗手段。

[参考文献]

- [1] Kobayashi Y, Fearon W F, Honda Y, et al. Effect of sex differences on invasive measures of coronary microvascular dysfunction in patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(11): 1 433-441.
- [2] 张健瑜, 梁茜, 许兆延. 冠状动脉微循环障碍的研究现状及性别差异[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(8): 850-855.
- [3] 高永平, 张楠, 周云芝, 等. 慢性阻塞性肺疾病与动脉硬化的研究进展[J]. *心肺血管病杂志*, 2015, 34(7): 68-69.
- [4] 孙龙飞, 安冬青. 炎症信号通路在动脉粥样硬化中的机制与中医药干预作用研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(11): 1 177-181.
- [5] 李曼, 于波. 他汀类药物抗动脉粥样硬化的机制研究进展[J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35(11): 70-73.
- [6] Lim H S. Cardiogenic shock: failure of oxygen delivery and oxygen utilization[J]. *Clin Cardiol*, 2016, 39(8): 477-483.
- [7] Wang F, Yu G, Liu S Y, et al. Hydrogen-rich saline protects against renal ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *J Surg Res*, 2011, 167(2): e339-e344.
- [8] Mao Y F, Zheng X F, Cai J M, et al. Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381(4): 602-605.
- [9] Li H, Chen O, Ye Z, et al. Inhalation of high concentrations of hydrogen ameliorates liver ischemia/reperfusion injury through A2A receptor mediated PI3K-Akt pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 130: 83-92.
- [10] Song G, Zong C, Zhang Z, et al. Molecular hydrogen stabilizes atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor-knockout mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 87: 58-68.
- [11] Song G, Tian H, Qin S, et al. Hydrogen decreases atherosusceptibility in apolipoprotein B-containing lipoproteins and aorta of apolipoprotein E knockout mice [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(1): 55-65.
- [12] Song G, Lin Q, Zhao H, et al. Hydrogen activates ATP-binding cassette transporter A1-dependent efflux ex vivo and improves high-density lipoprotein function in patients with hypercholesterolemia: a double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(7): 2 724-733.
- [13] Shen M, Zhang H, Yu C, et al. A review of experimental studies of hydrogen as a new therapeutic agent in emergency and critical care medicine [J]. *Med Gas Res*, 2014, 4: 17.
- [14] 陈发林, 李乔薇, 黄峰, 等. 福建沿海 30 岁以上人群臂踝脉搏波传导速度与视网膜中央动脉直径的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(11): 1 135-140.
- [15] 吴伯瑜, 吕瑞林. 皮肤微循环检测方法及其新进展[J]. *医学综述*, 2006, 12(2): 124-128.
- [16] 李利, Mac Mary S, St Hillier JM, 等. 不同年龄和部位女性皮肤微循环变化[J]. *中国微循环*, 2004, 8(1): 43-46.
- [17] Aubdool A A, Graepel R, Kodji X, et al. TRPA1 is essential for the vascular response to environmental cold exposure [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5 732.
- [18] Powers W J, Rabinstein A A, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): e46-e110.
- [19] Saeid F, Aniseh J, Reza B, et al. Signaling mediators modulated by cardioprotective interventions in healthy and diabetic myocardium with ischaemia-reperfusion injury [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018; 2047487318756420. doi: 10.1177/2047487318756420.
- [20] Lochner A, Marais E, Huisamen B. Melatonin and cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury: what's new? [J]. *J Pineal Res*, 2018; e12490. doi: 10.1111/jpi.12490.
- [21] 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.
- [22] He Y, Shi J Z, Zhang R J, et al. Effects of hydrogen gas inhalation on endometriosis in rats [J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(2): 324-331.
- [23] Von Bornstadt D, Houben T, Seidel J L, et al. Supply-demand mismatch transients in susceptible peri-infarct hot zones explain the origins of spreading injury depolarizations [J]. *Neuron*, 2015, 85(5): 1 117-131.

(此文编辑 许雪梅)