

氢气对男性高尿酸血症治疗效果的研究

郑延松, 韩超进, 陈志来, 曾强

(中国人民解放军总医院健康管理研究院健康管理科, 北京 100853)

[摘要] **目的** 探讨氢气对高尿酸血症的疗效。**方法** 采用随机对照双盲法, 将确诊为高尿酸血症的男性患者分为试验组和对照组。试验组: 生活方式干预配合服用溶解了氢气的水(浓度为 1.0~1.5 mg/L)调理, 每次 200 mL, 每日 3 次; 对照组: 生活方式干预配合服用不加氢气的安慰剂水, 剂量相同。干预时间为 3 个月。记录干预前后患者年龄、血压、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、血尿酸、血肌酐和尿素等实验室检查, 自我感觉评定及亚健康状况测评。**结果** 揭盲后, 试验组实际参与 40 例, 完成 37 例, 脱落 3 例(7.50%); 对照组实际参与 40 例, 完成 30 例, 脱落 10 例(25.00%); 合计 67 例完成研究, 平均年龄(40.7±7.5)岁。两组均未出现因为不良反应而退出研究的病例。对照组的脱落率明显高于试验组($\chi^2=4.5006, P=0.03$), 试验组的自我感觉有效率明显高于对照组。两组在调理前的亚健康评分之间, 差异无统计学意义($t=0.4553, P=0.65$), 但是调理后, 试验组的评分明显低于对照组($t=2.9564, P=0.00$)。试验组的舒张压、总胆固醇和尿酸水平出现显著性下降, 尤其是试验组调理前后尿酸的平均水平下降达(66.69±111.38) $\mu\text{mol/L}$ ($t=3.3870, P=0.00$), 而对对照组观察前后无明显变化。**结论** 氢气对高尿酸血症有一定的治疗作用, 同时可改善患者的自我感觉。

[关键词] 高尿酸血症; 男(雄)性; 氢

中图分类号: R589.7 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.02.002

A study on the effect of hydrogen on the hyperuricemia in males Zheng Yansong, Han Chaojin, Chen Zhilai, Zeng Qiang (Healthy Management Institute, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Corresponding author: Zeng Qiang, Email: Zq301@126.com

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of hydrogen on the hyperuricemia. **Methods** A randomized controlled double-blind study was adopted. The patients who had been diagnosed with hyperuricemia between October 2014 and March 2015 were divided into the experimental group and the control group. Experimental group: life style intervention with hydrogen water, 600 mL per day. Control group: life style intervention with placebo water group, 600 mL per day. Age, blood pressure, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting blood glucose, blood uric acid(UA), serum creatinine (Cr) and blood urea nitrogen(BUN) were recorded when they were enrolled and after three months of intervention. By use of the sub-optimal health status evaluation questionnaire (SHSQ-25), self-sensory evaluation was respectively completed at the baseline and within one week after the deadline of three months intervention. **Results** A total of 80 patients were enrolled in the study. After unblinding, the actual participation in experiment group were 40 cases, with 37 cases completed and 3 cases of drop-out(7.50%); while the control group actually involved in 40 cases, and 30 cases completed with 10 cases of drop-out(25.00%). 67 patients completed the study, whose average age was (40.66±7.45) years old. No quit cases due to adverse reactions occurred in both two groups. The drop-out rate of control group was significantly higher than that of the experimental group ($\chi^2=4.5006, P=0.03$). While the effective rate in the experimental group were significantly higher than those in the control group. There was no statistic difference on sub-optimal health status between the two groups prior to conditioning ($t=0.4553, P=0.65$). However, the significant difference of the two groups emerged after 3 months conditioning; the score of the experimental group was significantly lower than that of the control group ($t=2.9564, P=0.00$). The diastolic blood pressure, total cholesterol and uric acid levels in the experimental group were significantly decreased. In the experimental group, the average level of uric acid decreased by (66.69±111.38)

作者简介: 郑延松, 副主任医师, Email: zhengyansong301@126.com

通信作者: 曾强, 主任医师, 博士生导师, Email: Zq301@126.com

$\mu\text{mol/L}$ ($t=3.3870, P=0.002$), while the control group showed no significant change. **Conclusion** Hydrogen has a certain therapeutic effect on hyperuricemia and can improve their self-sensory evaluation.

[Key words] Hyperuricemia; Male; Hydrogen

高尿酸血症是人体嘌呤代谢紊乱,致使血液中尿酸增高而引起的代谢性疾病,多见于男性。体内尿酸每日的生成量和排泄量大约是相等。越来越多的研究证实高尿酸血症也是心血管疾病的危险因素之一。临床上纠正高尿酸血症的药物选择少,且副作用大,往往通过饮食控制和改善生活习惯进行调节。近年来的研究发现氧自由基导致的氧化损害与机体代谢功能障碍形成、加重有密切关系;氢气溶解在水中可选择性中和羟自由基和亚硝酸阴离子,从而产生抗氧化作用。氢气水即溶解了氢气的水。研究表明氢气水对代谢综合征患者有治疗作用^[1],高尿酸血症属于典型的代谢障碍性疾病,与代谢综合征的发病机制和病因相似。本研究对男性高尿酸人群进行随机对照双盲研究,旨在证实氢气对高尿酸血症具有调理作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入标准:于2014年10月至2015年3月在我院诊断为高尿酸血症者(按照中国专家共识的诊断标准^[2]: $\geq 420 \mu\text{mol/L}$);受检者自愿签署知情同意书(因研究应用的材料属于食品范畴,伦理委员会不受理审批,仅要求签署知情同意书);未服用任何药物。排除标准:服用降尿酸药物,合并严重的肝肾功能障碍、心血管疾病,或者肿瘤需要常规服药可能影响尿酸水平者;不愿意接受氢气水调理者。未按照研究设计要求完成研究步骤者或者未接受复查者视为脱失;出现不良反应且不能耐受者视为退出。

1.2 方法 应用氢气水溶液(浓度为 $1.0 \sim 1.5 \text{ mg/L}$),安慰剂水为同样品质的水,不含氢气。两种水的包装完全一致,由北京铭成嘉业科技发展有限公司提供。

研究对象按照入组顺序编号,通过医用研究随机分组系统 Rand 1.0 软件完成随机分组。试验组:生活方式干预配合氢气水溶液调理,每次 200 mL,每日 3 次;对照组:生活方式干预配合安慰剂水组,每次 200 mL,每日 3 次。两组均给予生活方式指导,包括健康教育,督促改变生活方式,比如限酒、低嘌呤饮食、适当运动等。开始氢气水溶液调理之前

一周之内完成基线资料的收集以及相关血液指标的检测;入组后 4 周、8 周分别进行电话随访,记录饮水情况和不良反应。满 3 个月,在停止用水干预 1 周内复测问卷及相关指标。

1.2.1 临床资料 详细记录受试者的年龄、吸烟嗜好、饮酒嗜好。测量身高、体质量,血压,计算体质量指数($\text{BMI} = \text{体质量}/\text{身高}^2$)。吸烟定义为:每日吸烟 ≥ 10 支,连续 1 年以上^[3]。饮酒习惯分为:从不饮酒、偶尔饮酒(每周 < 1 次,男性一次饮酒,折合酒精量超过 30 g,女性超过 15 g^[4])、经常饮酒(每周 ≥ 1 次)。面询或者电话随访受试者的自我感觉,包括饮食、睡眠、痛风发作频次以及饮用水之后是否发生不良的反应等情况。

1.2.2 血液指标 在研究开始及结束 1 周内,禁食 12 h 于次日晨空腹采集静脉血,检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)、血尿酸(UA)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、肌酐(Cr)和尿素氮(Bun)^[5-6]。

1.2.3 亚健康状况测评 亚健康状况测评采用亚健康状况调查问卷(SHSQ-25)^[7],内容包括疲劳症状、心血管症状、胃肠道症状、免疫力症状和精神症状等 5 个维度 25 个问题,询问最近 3 个月内各不适症状出现的频率;每个问题按备选答案的递增(完全没有,很少有,有,经常有,几乎总是)分别赋值 0~4 分,将 25 个问题的合计得分作为亚健康状态评分值^[8]。调查对象通过触屏系统录入,在经过统一培训的调查员的指导下完成问卷填写,然后,计算机根据评分程序自动打分。入组前及研究结束后 1 周内分别进行评估。

1.3 统计学处理 调查表数据编码、量化后输入计算机,用 Stata 11.0 软件进行统计分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 方法进行正态性检验。组间采用成组 t 检验,组内前后比较采用配对 t 检验,两组差值比较用秩和检验;分类资料用频数和率描述,采用 χ^2 检验进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 根据研究设计,80 例进入研究,

13例脱落,0例退出;合计67例完成研究。年龄21~62岁,平均年龄(40.7±7.5)岁。揭盲后,试验组实际参与40例,完成37例,脱落3例(7.50%);对照组实际参与40例,完成30例,脱落10例(25.00%)。两组的脱落率差异有统计学意义($\chi^2 = 4.5006, P = 0.034$)。脱落的原因主要包括感觉无效,不愿继续服用;因工作或者生活场所变更未按时服用试验用水;或者由于各种原因未能按照要求复查。两组均未出现因为不良反应而退出研究的病例。两组基线资料的对比,开始调理前,两组各项指标均差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组自我感觉的对比 试验组3例(8.11%)自我感觉无效,自我感觉有效为34例(91.89%);对照组19例(63.33%)自我感觉无效,自我感觉有效11例(36.67%)。试验组自我感觉有效的比例明显高于对照组;对照组自我感觉无效比例显著高于试验组($\chi^2 = 22.9107, P = 0.000$)。

2.3 两组亚健康评估结果的对比 两组在调理前的亚健康评分之间差异无统计学意义,但是调理后,试验组的评分明显低于对照组($P < 0.05$)。试验组的前后差值平均达到8.16分,前后自身对照差异有统计学意义。对照组前后的平均差值仅0.81分,前后自身对照差异无统计学意义。两组评分变化的差值对比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组亚健康评估结果的对比($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	调理前分值	调理后分值	差值	t值	P值
对照组	30	37.66±12.93	36.85±14.53	0.81±0.02	0.525	0.608
试验组	37	36.13±14.25	27.97±9.99	8.16±0.61	4.627	0.000
t值		0.455	2.846	73.244		
P值		0.650	0.006	0.000		

2.4 两组调理前后观察指标的变化情况 将基线的指标值与3个月后的复查值进行自身前后对比,可见对照组的各项指标均无显著变化。但是,试验组的舒张压、总胆固醇和尿酸水平出现显著下降($P < 0.05$),与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。对两组各种指标的变化差值进行对比,发现试验组LDL-C下降的水平略高于对照组;试验组尿酸的下降水平明显大于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组调理前后研究指标的变化情况

项目	对照组(n=30)		试验组(n=37)		两组差值比较的P值
	治疗前后差值	P值	治疗前后差值	P值	
收缩压(mm Hg)	0.69±11.58	0.741	1.57±9.13	0.452	0.757
舒张压(mm Hg)	2.28±11.04	0.250	3.09±6.56	0.041	0.764
体质量(kg)	-0.42±2.96	0.301	0.01±1.83	0.989	0.552
TC(mmol/L)	-0.05±0.76	0.858	0.38±1.33	0.013	0.141
TG(mmol/L)	-0.39±1.04	0.474	-0.24±2.48	0.192	0.763
HDL-C(mmol/L)	-0.13±0.44	0.290	0.04±0.56	0.645	0.231
LDL-C(mmol/L)	-0.21±0.84	0.289	0.23±0.89	0.144	0.040
肌酐(mmol/L)	-1.64±23.08	0.503	-2.61±10.93	0.531	0.857
Bun(mmol/L)	-3.11±1.45	0.311	0.43±13.66	0.111	0.151
空腹血糖(mmol/L)	0.39±1.51	0.087	-0.16±1.01	0.556	0.072
HbA _{1c} (%)	0.16±1.05	0.142	0.08±0.47	0.675	0.752
UA(μ mol/L)	-1.14±49.77	0.920	66.69±111.38	0.002	0.013

注:组内前后比较为配对t检验,两组差值比较为秩和检验

3 讨论

自2007年,Ohsawa等^[9]指出吸入2%的氢气可明显降低脑缺血再灌注损伤,并提出了氢气具有选择性抗氧化作用的观点。近年来,大量的研究发现氢气可以通过多种作用方式保护机体,对多种疾病具有显著的预防和治疗作用,被认为是一种新型的具有生物活性的气体分子^[10],甚至被称为“第四个气体信号分子”^[11]。例如Liu等^[12]的研究结果显示,采用腹腔注射氢盐水,可明显使大鼠脑梗死面积减小,水肿减轻,缺血脑区8-羟基脱氧鸟昔、白细胞介素-1 β 、TNF- α 表达量明显降低。还有研究发现氢分子在减轻体质量^[13-14]、减轻胰岛素抵抗、控制血糖^[15-16]、改善脂代谢紊乱和控制血压、预防肝损伤等方面的功效非常明显。氢气作为一种新型抗氧化剂具有其独特的优点:首先,氢气的还原性比较弱,具有选择性,只与活性强和毒性强的活性氧反应,不与具有重要信号作用的活性氧反应;其次,氢分子本身结构简单,与自由基反应的产物也简单,例如与羟自由基反应生成水,多余的氢气可通过呼吸和皮肤排除体外,不会有任何残留,对身体无毒副作用;再者,氢分子体积小,分子量低,可以通过血脑屏障,也可自由扩散到细胞的任何位置,甚至是细胞核和线粒体;最后,氢气的制备容易,价格低廉。因此作为一种有选择性、无毒、无残留、价格便宜的抗氧化物质,使其具有良好的临床应用前景。然而,氢气极易扩散,使得难以控制氢气浓度,不易保存。氢气水是在天然饮用水的基础上溶入了氢气,采用特殊的罐

装材料,能保证氢气的浓度为1.0~1.5 mg/L。

本研究中两组最初纳入的研究人数是相同的,但是对照组的脱失率明显高于试验组。从而,反映出安慰剂水由于缺乏疗效而导致依从性差。这从两组的主观疗效对比可以得到进一步证实。亚健康是处于疾病与健康之间的一种中间状态,尚无公认判定标准^[17]。大量的研究发现亚健康状态与氧化应激损伤有关。本研究利用目前国际认可的SHSQ-25。通过对个体调理前后评判分值的对比,可以比较客观地反映自我感觉症状的变化情况。研究结果显示在基线水平试验组和对照组的亚健康评估分值是相同的,但经过调理之后,试验组分值出现显著下降,而对照组前后无明显变化,两组差值比较,差异有统计学意义。因此,认为饮用氢气水溶液3个月受试者的自我感觉症状好转。

开始试验前,两组各项指标的差异均无统计学意义。在相同生活方式干预的基础上,经服用3个月的氢气水之后,试验组的舒张压、总胆固醇和尿酸水平出现显著性下降;而对照组各项指标均无明显变化。从而提示氢气水可产生降压、降胆固醇、降尿酸的作用。大量的研究已经证实血压、血脂和尿酸是动脉粥样硬化的危险因素,氢气可通过影响这些危险因素而预防动脉粥样硬化。

本研究的局限性在于是单中心研究,样本量少,且由于主动干预尿酸水平,超早期预防疾病的理念尚未被广泛接受,患者依从性差,脱失率高。本研究的结果显示氢气水不但能够改善自我感觉,具有较好的降尿酸效果,且对血压、血脂也可产生较好的影响。服用氢气水也为改善亚健康状态提供了一条新的途径。

参考文献

[1] NAKAO A, TOYADA 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*, 46(2):140-149.

[2] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识[EB/OL]. [2013-08-24]. <http://guide.medlive.cn/guideline/4695>.

[3] SMITH PM, BURGESS E. Smoking cessation initiated during hospital stay for patients with coronary artery disease a randomized controlled trial[J]. *CMAJ*, 2009, 180(13):1297-1303.

[4] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指

南2010[J]. *中国医学前沿杂志:电子版*, 2011, 3(5):42-93.

- [5] 门莎莎,文婷,董振南,等. 4043名健康查体者生化指标异常率分布调查[J]. *军医进修学院学报*, 2011, 32(12):1237-1238.
- [6] 丛玉隆. GB/T22586:2008-/ISO15189:2007对检验医学学科建设的作用[J]. *中国医疗器械信息*, 2009, 15(10):1-3.
- [7] YAN YX, DONG J, LIU YQ, et al. Association of suboptimal health status and cardiovascular risk factors in urban chinese workers[J]. *J Urban Health*, 2012, 89(2):329-338.
- [8] WANG W, YAN YX. Suboptimal health: a new health dimension for translational medicine[J]. *Clin Transl Med*, 2012, 1(1):28.
- [9] OHSAWA I, ISHIKAWA M, TAKAHASHI K, et al. Hydrogen acts as atherapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals[J]. *Nat Med*, 2007, 13(6):688-694.
- [10] CHUAI YH, GAO F, LI BL, et al. Hydrogen-rich saline attenuates radiation-induced male germ cell loss in mice through reducing hydroxyl radicals[J]. *Biochem J*, 2012, 442(1):49-56.
- [11] GEORGE JF, AGARWAL A. Hydrogen: another gas with therapeutic potential[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(1):85-87.
- [12] LIU Y, LIU W, SUN X, et al. Hydrogen saline offer neuroprotection by reducing oxidative stress in a focal cerebral ischemia-reperfusion rat model[J]. *Med Gas Res*, 2011, 1(1):15.
- [13] 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.
- [14] IGNAEIO RM, KANG TY, KIM CS, et al. Anti-obesity effect of alkaline reduced water in high fat-fed obese mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(7):1052-1059.
- [15] WESSELLS H. Insights and interventions in diabetes associated erectile dysfunction[J]. *J Urol*, 2013, 190(1):15-16.
- [16] WANG QJ, ZHA XJ, KANG ZM, et al. Therapeutic effects of hydrogen saturated saline on rat diabetic model and insulin resistant model via reduction of oxidative stress[J]. *Chin Med J (En)*, 2012, 125(9):1633-1637.
- [17] 闫宇翔,王嵬. 亚健康状态研究进展[J]. *中国公共卫生*, 2008, 24(9):50-52.