

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.032>

氢气对慢性阻塞性肺疾病保护机制的研究进展

郝立姣¹, 李靖¹, 张志华¹, 王润钰¹, 赵一茹¹ 综述 赵卉² 审校

(山西医科大学 1. 第二临床医学院; 2. 第二医院呼吸与危重症医学科, 太原 030001)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病是全球范围内的公共卫生挑战, 同时也是慢性病患者和病死的主要死亡原因。目前的治疗原则主要为戒烟及以支气管扩张剂为主的药物治疗, 肺康复治疗亦可改善症状和生活质量, 但总体疗效并不理想。氢气治疗作为一种新的医学干预方法, 受到越来越多的关注, 近几年已开始应用于呼吸系统疾病。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 氢气; 抗炎; 抗氧化; 抗凋亡

Research progress in the protective mechanism of hydrogen on chronic obstructive pulmonary disease

HAO Lijiao¹, LI Jing¹, ZHANG Zhihua¹, WANG Runyu¹, ZHAO Yiru¹, ZHAO Hui²

(1. Second Clinical Medical College; 2. Pulmonary and Critical Care Medicine, Second Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract Chronic obstructive pulmonary disease is a public health challenge worldwide and a leading cause of death in chronic diseases and deaths. The current treatment principles are mainly smoking cessation and bronchodilator-based drugs. Pulmonary rehabilitation can also improve symptoms and quality of life, but the overall effect is not satisfactory. As a new medical intervention method, hydrogen therapy has received more and more attention and has been applied to respiratory diseases in recent years.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; hydrogen; anti-inflammation; anti-oxidation; anti-apoptosis

随着我国现代化建设的发展, 环境问题日益严峻, 同时我国还面临着人口老龄化的问题, 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、慢性支气管炎等呼吸道疾病正在逐年增多。COPD目前居全球死亡原因的第4位, 到2020年将成为世界第三大死亡原因, 并将位居世

界疾病经济负担的第5位^[1]。我国的COPD患者人数也在急剧增长, 王辰院士团队于2018年4月在*The Lancet*上对中国肺健康研究计划做出的报告^[2]提出: 我国到目前为止已经确诊的COPD患者约有1亿人之多, 占全世界COPD患者总人数的25%, 而且从2002至2012年同年龄组人群COPD患者人数

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-15

通信作者 (Corresponding author): 赵卉, Email: hui_zhao@sxmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 2017年山西省卫生和计划生育委员会科研课题 (2017067); 山西医科大学第二医院医疗新技术项目 (201707)。

This work was supported by the 2017 Shanxi Provincial Health and Family Planning Commission Research Project (2017067) and New Medical Technology Project in the second Hospital of Shanxi Medical University (201707), China.

增长了5.5%, COPD患者总人数增长了约67%。因此, 对于COPD患者的有效治疗迫在眉睫。

1 COPD

COPD简称慢阻肺, 主要特征为持续存在的呼吸系统症状和不可逆性气流受限, 该组慢性疾病严重威胁着人类的健康和生活质量。现已明确的发病原因主要有吸烟、职业粉尘、化学污染、空气污染、感染、基因及年龄, 2019年最新的GOLD指南^[1]中提出室内生物燃料、社会经济地位、人类免疫缺陷病毒感染及基因片段的缺失等亦可能成为新的COPD发病原因。

1.1 发病机制

COPD的发病机制尚未完全明确, 目前较为认同的主要发病机制有“炎症机制”“氧化应激机制”及“弹性蛋白酶-抗弹性蛋白酶失衡机制”等, 最新的医学技术又提出了新的假说“肺炎衣原体慢性感染假说”及“免疫失衡假说”等。COPD是一种气道、肺实质及肺血管慢性炎症改变的疾病, 主要以中性粒细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞(尤其是CD8⁺T淋巴细胞)的激活为主, 其中中性粒细胞的活化和聚集是其炎症过程中的重要环节。当机体遭受有害刺激时, 线粒体呼吸链破坏, ROS、超氧化物($\cdot\text{O}_2^-$)、过氧化氢(H_2O_2)和羟基自由基($\cdot\text{OH}$)等氧化物和自由基增多, 破坏蛋白质、脂质、核酸等生物大分子, 同时抗氧化物的来源减少、灭活增多, 氧化应激的破坏能力超出抗氧化物的清除能力, 氧化和抗氧化失衡, 细胞内环境稳态受到破坏, 机体发生损伤, 此外, 活化的中性粒细胞释放的弹性蛋白酶对结缔组织降解并扩散至周围, 致使肺组织损伤、破坏^[3]。

1.2 治疗原则

治疗COPD的关键是尽早主动戒烟和脱离污染环境。此基础上, 在临床医师的指导下给予患者药物治疗和根据个体差异制订肺康复计划。其中, 支气管扩张剂是治疗COPD患者的基础药物, 可缓解呼吸困难等症状, 长期使用可起到预防和改善症状的作用, 主要包括 β_2 受体激动剂、抗胆碱药物、茶碱等^[4-6]。这些基础药物不同程度地发挥扩张气道、舒张气道平滑肌、抗炎、抗氧化等作用。

关于COPD的药物治疗, 一直在不断地被探索比较, 但大量的病例统计及荟萃分析表明其实际

疗效仍然有一定的局限性, 传统药物治疗措施并不能完全缓解COPD患者的症状^[7-8]。因而目前亟需一种新的治疗方法改善患者的症状, 改变COPD的自然病程。

2 氢

氢气是一种常温下性质相对稳定的气体, 氢元素也是化学元素组成的常见基本组成元素之一, 其来源广泛, 可作为一种清洁燃料使用。近年来氢气作为一种可以用于医学治疗的气体, 逐渐引起学者们的关注。在医学界, 氢氧混合气体(49%:50%:1%)最早用于深海潜水中, 以提高潜水员的精神感应运动能力和对高压环境的敏感性, 防止出现减压病和氮麻醉^[9]。最近, 很多学者将氢气作为一种治疗方式, 进行了多项研究, 氢气已知的治疗机制有抗炎、抗氧化应激、抗凋亡、调节信号转导等, 通过不同形式氢的治疗机制进一步了解其对COPD的影响。

2.1 抗炎作用

2001年, Gharib等^[10]应用氢气治疗血吸虫病相关慢性肝炎动物模型, 测量肝纤维化、NOSII活性、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性、脂质过氧化物浓度等一系列指标, 证明氢气对肝损伤具有显著的保护作用, 首次提出氢气抗炎作用的结论, 并提出氢气可能通过清除羟自由基来防止炎症的。

Chen等^[11]通过用不同浓度的氢气干预由LPS刺激的RAW264.7巨噬细胞, 通过测量TNF- α , IL-1 β , 高迁移率族框-1(high mobility group box 1, HMGB1)和IL-10等炎症细胞因子在不同时间点的水平, 清楚地提供了证据表明氢气通过抑制释放促炎细胞因子和促进抗炎细胞因子的释放而在LPS活化的巨噬细胞中发挥抗炎作用, 并指出氢气的抗炎作用可能由引起血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达和活化介导完成。

Buchholz等^[12]通过氢气治疗小肠移植(small intestinal transplantation, SITx)中缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤, 减少TNF- α , IL-6, IL-10, NF- κB 等炎症因子的产生发挥抗炎作用, 氢气明显改善移植所致的肠移植损伤和受体全身炎症反应。肠壁运动可因移植诱导而受到抑制, 氢气减弱外肌内促炎细胞因子的诱导, 保护黏膜屏障, 降低组织MDA水平, 改善抗氧化状态。此外该研究还证明, 氢气能显著减轻宿主肺

的全身炎症反应。

此外, 氢元素对急性胰腺炎、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等疾病也具有抗炎作用^[13-14]。

2.2 抗氧化应激作用

1975年Science发表的一项研究^[15]给予患有皮肤鳞状细胞癌的白化无毛小鼠高压氢气(氧气2.5%:氢气97.5%)连续治疗2周后, 肿瘤有明显的退行性改变, 提示高压氢气治疗皮肤恶性肿瘤有效, 并提出氢气抗皮肤肿瘤机制可能与氢气抗氧化消除自由基的作用有关。由此猜测高压氢疗法也可能对其他类型的癌症有重要的治疗意义。

尽管医学上已经知晓线粒体损伤对人体的重要意义, 但目前临床中抗氧化剂的治疗效果有限。Ohsawa等^[16]提出氢气可作为一种有效的抗氧化剂, 直接吸入2%的氢气, 可以其极易扩散的物理特性, 快速有效地穿过细胞膜, 到达细胞线粒体内部, 抵抗细胞毒性反应, 通过对抗ROS自由基中的·OH保持线粒体膜电位, 维持ATP合成, 防止DNA损伤, 减少脂质过氧化, 从而发挥抗氧化应激的作用, 显著改善I/R型脑损伤的程度。

研究^[17-23]证实氢(包括它的多种存在形式氢气、富氢水、氢盐水等)对肝、心肌的缺血再灌注损伤、小鼠基因缺陷慢性氧化应激损伤、2型糖尿病、帕金森病、应激引起的神经损伤、化疗药顺铂引起的肾损伤具有抗氧化应激的作用。

2.3 抗细胞凋亡

Chen等^[13]用TUNEL(末端脱氧核苷酸转移酶介导的脱氧尿苷三磷酸缺口末端标记技术)测定胰腺腺泡细胞中的细胞凋亡, 用免疫组织化学法检测增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)和NF-κB的表达, 不仅证实了氢能够抑制中性粒细胞浸润, 脂质氧化和胰腺组织水肿, 而且进一步说明氢处理对急性胰腺炎具有保护作用, 其效果可能是由于其抑制氧化应激, 细胞凋亡, NF-κB活化和促进腺泡细胞增殖的能力。

Kawamura等^[24]的研究中指出在吸入氢气后, 移植肺的脂质过氧化明显降低, 表明氢气对移植肺具有抗氧化作用, 并且2%氢气暴露可明显阻断多种促炎介质的产生, 通过诱导抗凋亡分子B细胞淋巴瘤-2和B细胞淋巴瘤-特大型而减少凋亡。

综上, 氢可同时作用于细胞反应的多个环节, 如氧化应激、中性粒细胞浸润、细胞凋亡、

炎性介质的释放等^[25]。近年来多项研究^[26-31]表明氢气可以用来治疗COPD。

3 氢气与COPD

2011年有学者^[32]首次提出氢气通过消除活性氧自由基毒性发挥抗氧化应激作用, 可能成为一种新型有效的COPD治疗方法, 但缺乏有力的研究证据。

目前认为COPD的主要原因之一是吸烟^[33], 因而多数前沿研究均使用被动吸烟法建立COPD模型。2013年Ning等^[26]利用腹腔注射富氢盐水改善了香烟诱导的大鼠气道黏液分泌和气道上皮损伤, 对烟雾暴露的大鼠肺具有保护作用, 这种保护作用可能通过氢对自由基的清除能力实现, 证明腹腔注射富氢盐水可以保护大鼠气道免受烟雾暴露损伤, 并指出它可能有助于COPD异常气道黏液产生的治疗。耿文叶等^[27]利用被动吸烟法建立大鼠COPD模型, 随后给予氢氧混合气(33.3% O₂+66.7% H₂)治疗, 检测动物体重、身长变化, 肺功能、血清及肺组织中的炎症因子水平, 并观察肺组织学形态。结果提示氢气治疗组大鼠的体重、身长较COPD模型组明显增加; COPD模型组动物肺气道阻力明显增加, 潮气量和肺顺应性明显降低, 氢气治疗组中肺气道阻力、潮气量和肺顺应性较烟熏模型组均有明显改善; 肺组织病理可见肺泡面积/肺实质面积比值, 烟熏模型组明显高于正常组, 氢气治疗组虽高于正常组, 但较烟熏模型组明显降低; 血清及肺组织内MDA, TNF-α, IL-1β水平提示氢气对其升高具有明显的抑制作用。该项研究初步证明吸入性氢气可治疗单纯烟雾引起的COPD大鼠模型。

Liu等^[28]给予香烟诱导的COPD模型大鼠腹腔注射富氢生理盐水, 不仅证实了氢对COPD模型大鼠具有保护作用, 更进一步探讨了其发挥保护作用的潜在机制, 富氢水可能通过减少气管内过多的黏液分泌, 改善肺功能, 减少氧化应激作用, 从而减轻肺部炎症, 缓解肺部形态学损伤。

Suzuki等^[29]研究香烟诱导的SMP30基因敲除小鼠肺气肿模型, 给予富氢水干预后, 肺的平均线性截距、破坏性指数、肺静态顺应性、DNA损伤标志物水平和衰老标志物等均降低, 提示氢可以减少肺气肿模型的肺部氧化性DNA损伤和细胞的早衰。氢可能是COPD的新型预防和治疗策略。

Liu等^[30]给予烟雾暴露法建立的大鼠COPD模型吸入不同浓度的氢气, 随后测量支气管肺泡灌

洗液中炎症细胞总数及分类, 肺组织中TNF- α , IL-6, IL-17, IL-23等炎症因子, 基质金属蛋白酶/金属蛋白酶组织抑制因子(MMP-12/TIMP-1), 凋亡蛋白(caspase-3, caspase-8)等。结果提示氢气吸入可改善肺组织病理形态, 肺功能和心血管功能, 并降低右心室肥厚指数。吸入氢气可有效减缓香烟烟雾诱导的大鼠模型中COPD的进展, 可能是通过抗炎、抗氧化、抗凋亡的方式实现的, 并提出较高浓度的氢可能对COPD大鼠模型治疗效果更好。

Lu等^[31]通过烟熏建立COPD小鼠模型, 给予COPD小鼠雾化吸入氢气后, 小鼠模型气道黏液产生减少, 肺功能得到改善, 消除了慢性支气管炎和小鼠气道的重塑, 抑制了小鼠烟雾诱导的COPD发展, 不仅提示吸入氢气具有抗炎和抗氧化作用, 而且提出氢气的抗炎作用可能与ERK1/2和NF- κ B依赖性炎症反应减少有关, 证明了氢气对小鼠COPD模型的有益作用。

综上, 氢气可能具有抗氧化、抗炎、抗凋亡及调节细胞信号通路的机制, 初步检测其对COPD的疾病模型具有治疗作用。研究氢气的作用机制对COPD患者的治疗具有积极的意义, 目前关于氢气对COPD治疗作用的报道相对较少, 仍需进一步的基础实验及临床前沿研究证实。

4 结语

COPD虽是慢性、需长期干预的疾病, 但是大量研究表明氢气对于COPD具有一定的预防、治疗、延缓病情加重的作用。氢气作为一种天然小分子, 相对容易获取, 且易于通过呼吸通路到达肺底部。另外, 依赖于气体的高度扩散性, 氢气可以自由扩散到细胞内, 作用于线粒体、溶酶体、细胞核等细胞内结构, 从而更好地发挥抗氧化、抗DNA损伤、调节基因表达、调节信号转导通路的作用。值得注意的是, 氢气超过一定浓度易发生爆炸, 吸入氢气比例必须控制低于该浓度, 即4%。

就目前来说, 氢气的生物学机制仍然需要进一步探索, 氢气对COPD的作用机制、抗炎抗氧化、抗凋亡、信号转导、作用靶点等之间的相互作用、相关联系等问题仍不是很明确, 虽然目前有基础研究在探索氢气对COPD大鼠模型的治疗作用, 但对氢气的给予方式、浓度、流量、时间、次数没有明确量度, 缺乏系统性、完整性和规范性, 临床研究更是少之又少, 我们应继续探索氢

气对治疗COPD的机制、最佳应用方案、治疗疗效和长期使用的效果, 并将氢气治疗动物实验成果更好地转化应用于临床治疗。氢气作为COPD的一种新的治疗手段, 将为COPD患者带来新的希望。

参考文献

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report[EB/OL]. [2018-12-02]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
2. Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018; 391(10131): 1706-1717.
3. Ruta A, Edvardas B, Jovile R, et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 995-1013.
4. Culpitt SV, Matos CD, Russell RE, et al. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 165(10): 1371-1376.
5. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(18): 1671-1680.
6. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1919-1929.
7. Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, et al. Phosphodiesterase inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease: what does the future hold?[J]. *Drugs*, 2014, 74(17): 1983-1992.
8. Restrepo MI, Anzueto A. Macrolide antibiotics for prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: are we there yet?[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(1): 1-2.
9. Abbraini JH, Gardettechauffour MC, Martinez E, et al. Psychophysiological reactions in humans during an open sea dive to 500 m with a hydrogen-helium-oxygen mixture[J]. *J Appl Physiol*, 1994, 76(3): 1113-1118.
10. Gharib B, Hanna S, Abdallahi OM, et al. Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasite-induced liver inflammation[J]. *C R Acad Sci III*, 2001, 324(8): 719-724.
11. Chen HG, Xie KL, Han HZ, et al. Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of molecular hydrogen in LPS-stimulated RAW

- 264.7 macrophages[J]. *Int J Surg*, 2013, 11(10): 1060-1066.
12. Buchholz BM, Kaczorowski DJ, Sugimoto R, et al. Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(10): 2015-2024.
13. Chen H, Sun YP, LiY, 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.
14. Kajiya M, Silva MJ, Sato K, et al. Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran sodium sulfate[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386(1): 11-15.
15. Dole M, Wilson F, Fife W. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer[J]. *Science*, 1975, 190(4210): 152-154.
16. 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.
17. Fukuda KI, Asoh S, Ishikawa M, et al. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(3): 670-674.
18. 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.
19. Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, et al. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377(4): 1195-1198.
20. Kajiya S, Hasegawa G, Asano M, et al. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance[J]. *Nutr Res*, 2008, 28(3): 137-143.
21. 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.
22. 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.
23. Nakashima-Kamimura N, Mori T, Ohsawa I, et al. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(4): 753-761.
24. Kawamura T, Huang CS, 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.
25. Ohta S. Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(5): 586-594.
26. Ning Y, Shang Y, Huang H, et al. Attenuation of cigarette smoke-induced airway mucus production by hydrogen-rich saline in rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83429.
27. 耿文叶, 范敏, 管瑞娟, 等. 吸入高浓度氢气对大鼠慢性阻塞性肺病的保护作用[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(18): 3401-3405. GENG Wenye, FAN Min, GUAN Ruijuan, et al. Protective effects of hydrogen inhalation on rat model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2015, 15(18): 3401-3405.
28. Liu Z, Geng W, Jiang C, et al. Hydrogen-rich saline inhibits tobacco smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease by alleviating airway inflammation and mucus hypersecretion in rats[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(15): 1534-1541.
29. Suzuki Y, Sato T, Sugimoto M, et al. Hydrogen-rich pure water prevents cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in SMP30 knockout mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 492(1): 74-81.
30. Liu X, Ma C, Wang X, et al. Hydrogen coadministration slows the development of COPD-like lung disease in a cigarette smoke-induced rat model[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 1309-1324.
31. Lu W, Li D, Hu J, et al. Hydrogen gas inhalation protects against cigarette smoke-induced COPD development in mice[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(6): 3232-3243.
32. Liu SL, Liu K, Sun Q, et al. Hydrogen therapy may be a novel and effective treatment for COPD[J]. *Front Pharmacol*, 2011, 2: 19.
33. Lapperre TS, Sont JK, van Schadewijk A, et al. Smoking cessation and bronchial epithelial remodelling in COPD: a cross-sectional study[J]. *Respir Res*, 2007, 8(1): 85.

本文引用: 郝立姣, 李靖, 张志华, 王润钰, 赵一茹, 赵卉. 氢气对慢性阻塞性肺疾病保护机制的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(9): 2047-2051. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.032

Cite this article as: HAO Lijiao, LI Jing, ZHANG Zhihua, WANG Runyu, ZHAO Yiru, ZHAO Hui. Research progress in the protective mechanism of hydrogen on chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(9): 2047-2051. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.032