

· 论著 ·

氢气改善冠状动脉旁路移植术患者血中氧化应激和炎症因子水平

王子成¹ 张野¹ 王刚² 谢克亮¹ 于泳浩¹ 王国林¹

¹ 天津医科大学总医院麻醉科 300070; ² 天津市泰达医院麻醉科 300457

通信作者: 王国林, Email: wgl202@qq.com

【摘要】 目的 观察氢气对 CPB 下冠状动脉旁路移植术患者血中氧化应激及炎症反应的调控作用, 为 CPB 术中心肌保护提供新的方法。 **方法** 选取择期全身麻醉下行 CPB 冠状动脉旁路移植术患者 30 例, 采用随机数字表法分为两组: 氢气组和对照组, 每组 15 例。氢气组在 CPB 开始时给予 2% 氢气联合氧气转机 1 h, 对照组只给予氧气。在麻醉诱导后切皮前 (T_0)、CPB 开始 5 min (T_1)、CPB 结束时 (T_2)、术后 4 h (T_3)、术后 24 h (T_4) 采集桡动脉血标本测定血浆中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性以及氧化产物丙二醛 (malonaldehyde, MDA)、IL-6、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 的水平。术中监测血流动力学指标 (心率、CVP、MAP) 并进行血气分析。 **结果** 两组患者血浆 MDA 水平于 T_0 时差异无统计学意义 ($P>0.05$), 氢气组于 T_1 ~ T_3 时明显低于对照组 ($P<0.05$)。两组患者血浆 SOD 活性于 T_0 时差异无统计学意义 ($P>0.05$), 氢气组 SOD 活性在 T_1 ~ T_3 时明显高于对照组 ($P<0.05$)。氢气组患者 T_1 ~ T_3 时血浆中炎症因子 IL-6 水平低于对照组 ($P<0.05$), T_1 ~ T_4 时 HMGB-1 水平低于对照组 ($P<0.05$)。同时 2% 氢气应用于 CPB 对患者体内氧合作用和血流动力学的稳定性无明显影响。 **结论** 氢气能够降低 CPB 下冠状动脉旁路移植术患者的氧化应激及炎症反应, 为 CPB 术中心肌提供保护。

【关键词】 氢气; 体外循环; 炎症反应; 氧化应激

基金项目: 国家自然科学基金(81772043); 天津市自然科学基金面上项目(17JCYBJC24800)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.08.003

Hydrogen improved blood levels of oxidative stress and inflammatory cytokines in patients with coronary artery bypass grafting

Wang Zicheng¹, Zhang Ye¹, Wang Gang², Xie Kelian¹, Yu Yonghao¹, Wang Guolin¹

¹Department of Anesthesiology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; ²Department of Anesthesiology, Tianjin Teda Hospital, Tianjin 300457, China

Corresponding author: Wang Guolin, Email: wgl202@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the regulatory effect of hydrogen on oxidative stress and inflammatory reaction in blood of patients with cardiopulmonary bypass (CPB) grafting under extracorporeal circulation, and to provide a new way for myocardial protection during extracorporeal circulation. **Methods** Thirty patients undergoing CPB grafting under elective general anesthesia were randomly divided into the hydrogen group ($n=15$) and the control group ($n=15$). Hydrogen group, 2% hydrogen combined with oxygen was given at the beginning of extracorporeal circulation for 1 h, while oxygen was given to the control group. Radial artery blood samples were collected just before the beginning of skin incision (T_0), 5 min after CPB (T_1), the end of CPB (T_2), 4 h after surgery (T_3), and 24 h after surgery (T_4) to determine the activity of superoxide dismutase (SOD) and the level of malonaldehyde (MDA), interleukin (IL)-6 and high mobility group box-1 protein (HMGB1) in plasma. Intraoperative hemodynamic indexes [heart rate, central venous pressure (CVP), mean arterial pressure (MAP)] were monitored and blood gas analysis was performed. **Results** There was no significant difference in plasma MDA level between the two groups at T_0 ($P>0.05$), but plasma MDA levels at T_1 ~ T_3 in the hydrogen group were significantly lower than those levels in the control group ($P<0.05$). Similarly, there was no significant difference in plasma SOD activity at T_0 between the two groups ($P>0.05$), but the SOD activities at T_1 ~ T_3 in the hydrogen group were significantly higher than those activities in the control group ($P<0.05$). The plasma levels of the inflammatory factors IL-6 (T_1 ~ T_3) and HMGB1 (T_1 ~ T_4) in the hydrogen group were lower than those in the control group ($P<0.05$). At the same time, the application of 2% hydrogen in extracorporeal circulation had no significant effect on the stability of oxygen and hemodynamics. **Conclusions**

Hydrogen can reduce oxidative stress and inflammatory reaction in patients undergoing CPB grafting under external circulation, providing a method for myocardial protection during extracorporeal circulation.

[Key words] Hydrogen; Cardiopulmonary bypass; Inflammatory response; Oxidative stress

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81772043); Tianjin Natural Science Foundation (General Program)(17JCYBJC24800)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.08.003

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD) 是危害人类健康的常见疾病。随着生活水平的不断提高, 我国 CHD 的发病率呈逐年上升趋势, 且患者越来越年轻化。目前冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 仍是国际上公认的 CHD 最有效的治疗手段, 且大部分手术需要 CPB 技术的支持来完成。然而, CPB 引起的组织损伤的相关并发症影响心脏术后的病死率和发病率。CPB 导致心肌损伤的发病机制尚未完全明确, 但目前多认为 CPB 引起的全身炎症反应和缺血/再灌注损伤是导致 CPB 后心脏以及其他重要器官损伤的首要因素, 提高心肌氧化应激, 影响患者的预后^[1-2]。目前, 临床上通过改良心脏停搏液、使用七氟醚麻醉等措施保护心肌, 但结果不尽相同。氢气是一种无色、无味、无嗅、非金属和高度易燃的双原子气体, 具有一定还原性。Ohsawa 等^[3]报道动物吸入 2% 的氢气能显著改善脑缺血/再灌注损伤, 其机制可能与通过选择性中和羟自由基和过氧化亚硝酸阴离子等有关。鉴于氢气的抗氧化和抗炎反应作用, 本研究拟探讨氢气对 CPB 下 CABG 患者血中氧化应激和炎症因子水平的影响, 探讨为 CPB 术中心肌保护提供新途径。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本实验经天津医科大学总医院伦理委员会批准通过, 并与患者及其家属签署知情同意书。选取 2014 年 6 月至 2014 年 12 月在天津医科大学总医院择期全身麻醉下首次 CPB 行 CABG 的患者 30 例, 年龄 40~70 岁、性别不限、ASA 分级 II~IV 级、纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级 II~III 级。排除标准: 既往心脏手术、先天性心脏病、糖尿病、重度高血压、严重肝肾功能不全、神经疾病史、精神疾病史以及凝血功能障碍病史者, 肥胖 (BMI>30 kg/m²) 患者, 长期应用抗生素或糖皮质激素药物史, 术前 1 月内抗生素、糖皮质激素药物或自由基清除剂药物应用史, 术前心力衰竭 (左

室射血分数<30%), 合并严重心律失常, 术前合并炎症反应 (感染、活动性关节炎、恶性肿瘤), 近 4 周内参加过其他药物的临床试验者。按照随机数字表法分为氢气组和对照组, 每组 15 例。氢气组在 CPB 开始时给予 2% 氢气联合氧气转机 1 h, 对照组只给予氧气。

1.1.1 麻醉方法

患者术前需禁食 8~10 h, 入手术室后常规行无创血压、ECG、SpO₂、鼻咽温和肛温监测, 开放外周静脉, 并在局部麻醉下行桡动脉穿刺置管测压, 面罩吸氧, 行尿量、血气、P_{ET}CO₂ 及 BIS 监测。麻醉诱导依次给予咪达唑仑 (生产批号: 10141113, 江苏恩华药业股份有限公司) 0.05 mg/kg、舒芬太尼 (生产批号: 180265, Eurocept BV, 荷兰) 0.2~0.3 μg/kg、罗库溴铵 (生产批号: R006938, N.V. organon, 荷兰) 0.7 mg/kg、丙泊酚 (生产批号: 16MG1483, 北京费森尤斯卡比医药有限公司) 2.0 mg/kg, 行气管插管后控制通气, 根据患者具体情况进行呼吸参数的设置 [潮气量 8~10 ml/kg, 吸入氧流量 2 L/min, 吸呼比=1:2, 呼吸频率 10~13 次/min, FiO₂ 100%, 维持 P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、BIS 值 40~60], 然后行右颈内静脉穿刺置管行 CVP 监测。麻醉维持采用静吸复合麻醉, 根据患者情况间断静脉注射追加舒芬太尼和罗库溴铵维持麻醉, 丙泊酚 4~12 mg·kg⁻¹·h⁻¹, 七氟醚 (生产批号: 19010431, 上海恒瑞医药有限公司) 起始给予 1.3 MAC, 根据 BIS 值调整麻醉深度。

1.1.2 CPB 方法

所有患者均采用 CPB 机 (型号: STOCKERT S-C, SORIN, 德国)、Apex 成人型膜式氧合器 (型号: hilite7000, Medos Medizintednnik AG, 德国)。无糖预充, 中度血液稀释, Hct 维持在 24%~27%, 全身肝素化, 常规建立 CPB, 升主动脉阻断后灌注高钾冷氧合血心脏停搏液, 浅低温转流, 整个过程中根据患者的血气结果调节电解质酸碱平衡, 转流期间激活全血凝固时间 (activated clotting time of whole blood, ACT) 维持在 480~600 s, 维持 MAP 50~70 mmHg, CVP 在静脉引流通畅时为零或负值。待主要心内操作结束后, 开放升主动脉, 待循环稳定, 鼻咽温至

36.5℃、肛温 35℃以上,且电解质酸碱平衡相关指标正常后可平稳停机。

1.1.3 氢气给予方式

在 CPB 机的氧气入口(滤器前)通过三通连接氢气输入口,氢气和氧气混合后,输入 CPB 机。在 CPB 开始时开启氢气发生器,CPB 期间氧浓度调节范围为 60%~80%,氧流量范围为 1.5~2.0 L/min,根据氧气流量和浓度调节氢气流量,使输出混合气体中氢气浓度保持在 2%。在 CPB 开始后持续给予 2% 氢气输入,CPB 开始 1 h 时停止给予氢气。

1.2 观察指标

监测术中动脉血压(arterial blood pressure, ABP)、MAP、CVP、SpO₂、PaO₂、PaCO₂、BIS;记录主动脉阻断时间、术中心脏自动复跳率、CPB 转流最低体温、CPB 总时间、手术时间等;于麻醉诱导后切皮前(T₀)、CPB 开始 5 min(T₁)、CPB 结束时(T₂)、术后 4 h(T₃)、术后 12 h(T₄)各抽取动脉血 5 ml,其中 1 ml 用于动脉血气分析获得 ACT 及 Hct 值,其余 4 ml 注入乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)抗凝试管中,3 000 r/min 低温 4℃离心 15 min(离心半径 16 cm),取上层血浆储存于-80℃冰箱内冷冻,3 个月内测定血浆中炎症因子 IL-6、高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)的水平及血清中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性以及丙二醛(malonaldehyde, MDA)的水平;在 T₁ 时和 CPB 开始 1 h 时抽取动脉血进行血气分析及相应给氧浓度检测,比较患者 PaO₂/FiO₂、pH、乳酸(lactic acid, Lac)等情况;同时观察术后 24 h 心律失常发生率,记录机械通气时间、ICU 停留时间以及术后并发症情况。

1.3 统计学分析

为消除 CPB 中预充液对血液造成的稀释,以麻醉诱导后切皮前的 Hct 测定值为基础值,用 Taylor 公式校正(稀释后物质含量校正值=实际测量值×Hct 基础值/Hct 测量值)。采用统计学软件 SPSS 17.0 进行数据分析,计数资料比较采用 χ^2 检验。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较用重复测量数据的方差分析,组间比较用独立样本 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者年龄、体重、体表面积、BMI、心功能分级、左室射血分数的比较,差异均无统计学意义(*P*>

0.05,表 1)。

表 1 两组患者术前一般临床资料比较

项目	氢气组	对照组
例数(例)	15	15
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59±7	59±7
性别比(例,男/女)	8/7	9/6
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	68±7	68±10
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.6±2.8	24.3±3.3
体表面积(m ² , $\bar{x} \pm s$)	1.77±0.11	1.76±0.17
NYHA 分级(例,Ⅱ/Ⅲ)	8/7	7/8
左室射血分数(%, $\bar{x} \pm s$)	59±7	59±5
吸烟(例)	3	4
高血压(例)	6	9
血脂异常(例)	6	5
陈旧性心肌梗死(例)	4	5

注:NYHA:纽约心脏病协会

2.2 两组患者 CPB 总时间、主动脉阻断时间、CPB 转流最低体温、自动复跳率、手术时间、机械通气时间、术后 24 h 心律失常发生率等围手术期相关指标差异无统计学意义(*P*>0.05,表 2)。氢气组与对照组在 ICU 停留时间、术后并发症及术后病死率等方面差异亦无统计学意义(*P*>0.05,表 2)。术后并未发生患者死亡或出现严重并发症。

表 2 两组患者围手术期观察指标比较

指标	氢气组	对照组
例数(例)	15	15
CPB 总时间(min, $\bar{x} \pm s$)	106±16	109±19
主动脉阻断时间(min, $\bar{x} \pm s$)	80±11	85±18
CPB 转流最低体温(℃, $\bar{x} \pm s$)	34.0±0.6	33.8±0.6
自动复跳率(例)	5	4
手术时间(h, $\bar{x} \pm s$)	4.9±0.6	5.1±0.9
机械通气时间(h, $\bar{x} \pm s$)	18±5	18±5
ICU 停留时间(d, $\bar{x} \pm s$)	2.0±0.9	2.3±1.0
术后并发症(例)	0	0
术后病死(例)	0	0
术后 24 h 心律失常发生率[例(%)]	2(13.3)	3(20)

2.3 在 T₁ 和 CPB 开始 1 h 时行血气分析,并记录相应 FiO₂,各个时间点比较氢气组与对照组患者 pH、PaO₂、PaCO₂、PaO₂/FiO₂、Lac,差异均无统计学意义(*P*>0.05,表 3)。

2.4 两组患者血浆 MDA 水平均于 T₀ 后开始升高, T₂ 时达峰,随后开始下降, T₁~T₄ 与 T₀ 时比较差异有统计学意义(*P*<0.05);两组患者血浆 MDA 水平于 T₀ 时差异无统计学意义(*P*>0.05),氢气组于 T₁~T₃ 时明显低于对照组(*P*<0.05)。两组患者血浆 SOD 活

表 3 两组患者在 CPB 期间血气分析的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数(例)	T ₁	CPB 开始 1 h
pH	氢气组	15	7.43±0.04	7.41±0.03
	对照组	15	7.45±0.04	7.44±0.05
PaO ₂ (mmHg)	氢气组	15	262±50	321±44
	对照组	15	286±58	277±115
PaCO ₂ (mmHg)	氢气组	15	32.8±2.4	33.6±3.4
	对照组	15	33.6±6.1	33.9±3.2
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	氢气组	15	364±108	437±76
	对照组	15	445±143	450±117
Lac(mmol/L)	氢气组	15	0.92±0.27	1.14±0.28
	对照组	15	1.25±0.54	1.24±0.63

注:Lac:乳酸;T₁:CPB 开始 5 min

性均于 T₀ 后开始升高, T₁ 时达到高峰, 随后开始下降, 氢气组 T₁~T₃ 与 T₀ 时比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 对照组 T₂~T₄ 与 T₀ 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 其中 T₄ 低于 T₀。两组患者血浆 SOD 活性于 T₀ 时差异无统计学意义 ($P>0.05$), 氢气组 SOD 活性在 T₁~T₃ 时明显高于对照组 ($P<0.05$, 表 4)。

2.5 两组患者血浆 IL-6 浓度均于 T₀ 后开始升高, T₃ 时达到高峰, T₁~T₄ 与 T₀ 比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 组间比较, 两组患者血浆 IL-6 浓度于 T₀ 时差异无统计学意义 ($P>0.05$), 氢气组在 T₁~T₃ 时明显低于对照组 ($P<0.05$)。两组患者血浆 HMGB1 浓度均于 T₀ 后开始升高, T₂ 达到高峰, T₁~T₄ 与 T₀ 时比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 组间比较, 两组患者血浆 HMGB1 浓度于 T₀ 时差异无统计学意义 ($P>0.05$), 氢气组 T₁~T₄ 时明显低于对照组 ($P<0.05$, 表 5)。

3 讨论

MDA 是细胞内发生脂质过氧化反应的终产物, 其含量的多少不仅反映细胞膜脂质过氧化的程度, 还间接反映机体遭受自由基损伤的程度。SOD 是广泛存在于需氧物体内的内源性抗氧化剂, 是一种金属酶, 能催化超氧阴离子自由产生歧化反应, 是体内最为重要的自由基清除剂。本研究发现, 氢气组与对照组比较, 降低了 CPB 开始后各时间点 MDA 水平, 增加了 SOD 活性。氢气的应用能够中和氧自由基, 提高 SOD 活性, 减弱氧化应激反应, 进而减轻自由基对心肌的损伤。Zhao 等^[4]和 Kin 等^[5]的研究结果也显示, 通过降低血清 MDA 的水平及提高 SOD 的活性, 可以明显改善心肌的缺血状态, 延缓心肌纤维化进程。Sato 等^[6]实验证明氢气在治疗的过程中可以直接渗透到线粒体, 减少了毒性氧化自由基产物的产生。

HMGB1 存在于真核细胞核内, 参与 DNA 的复制、转录、翻译和修复过程。当外界存在适当的刺激(如组织损伤)时, 才被分泌至细胞外, 诱导不同炎症反应的发生。在脓毒症的研究中发现, HMGB1 起着重要作用, 在炎症刺激下, 其水平显著升高, 被认为是脓毒症的晚期炎症因子^[7]。近年来研究发现, HMGB1 在动脉粥样硬化、心肌梗死、缺血/再灌注等多种心血管疾病中高表达^[8]。IL-6 是具有多种生物学活性的细胞因子, 是主要的早期炎症因子, 能够激活诱导急性期炎症反应, 是反映组织损伤早期的敏感性指标^[9]。本研究中两组患者 HMGB1 水平均于 T₀

表 4 两组患者血浆 MDA 浓度及 SOD 活性比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数(例)	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
MDA(μmol/L)	氢气组	15	3.1±0.7	3.8±0.6 ^{ab}	5.8±1.3 ^{ab}	4.3±1.0 ^{ab}	3.7±0.7 ^a
	对照组	15	2.9±0.8	5.3±1.4 ^a	8.5±3.3 ^a	6.2±1.9 ^a	4.2±1.4 ^a
SOD(×10 ³ U/L)	氢气组	15	40±12	83±17 ^{ab}	62±13 ^{ab}	48±9 ^{ab}	36±10
	对照组	15	38±8	66±14 ^a	49±11	36±9	30±7

注:与 T₀ 比较, ^a $P<0.05$;与对照组比较, ^b $P<0.05$;MDA:丙二醛;SOD:超氧化物歧化酶;T₀:麻醉诱导后切皮前;T₁:CPB 开始 5 min;T₂:CPB 结束时;T₃:术后 4 h;T₄:术后 24 h

表 5 两组患者血浆 IL-6、HMGB1 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数(例)	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
IL-6(ng/L)	氢气组	15	269±19	312±27 ^{ab}	417±61 ^{ab}	436±86 ^{ab}	325±39 ^a
	对照组	15	81±33	423±47 ^a	594±102 ^a	613±164 ^a	362±38 ^a
HMGB1(μmol/L)	氢气组	15	43±11	73±11 ^{ab}	112±26 ^{ab}	85±19 ^{ab}	58±16 ^{ab}
	对照组	15	46±12	96±19 ^a	140±17 ^a	107±20 ^a	79±16 ^a

注:与 T₀ 比较, ^a $P<0.05$;与对照组比较, ^b $P<0.05$;HMGB1:高迁移率族蛋白 B1;T₀:麻醉诱导后切皮前;T₁:CPB 开始 5 min;T₂:CPB 结束时;T₃:术后 4 h;T₄:术后 24 h

后开始升高,此后一直处于较高水平状态, T_2 时即达到高峰,一方面与再灌注后产生大量自由基相关,另一方面可能是因为 CPB 造成细胞损伤引起 HMGB1 的被动释放。氢气组 HMGB1 水平在 $T_1 \sim T_4$ 时均低于对照组,考虑可能是由于氢气通过其抗氧化作用清除氧自由基,从而降低了 HMGB1 的水平,抑制 HMGB1 参与的炎症反应,减轻对心肌的损伤。本研究结果与 Haque 等^[10]和 Zhang 等^[11]的研究结果一致, HMGB1 在 T_2 时达到高峰, T_4 时下降。本研究中 IL-6 于 T_0 后开始升高,在 T_3 时达到高峰,随后开始下降,与 Song 等^[12]和 Rossi 等^[13]的研究结果一致。氢气组 IL-6 水平在 $T_1 \sim T_3$ 时均低于对照组,表明氢气能显著降低血浆中 IL-6 的水平,减轻全身炎症反应综合征引起的自身组织破坏,对心肌的损伤起到一定的保护作用。

国内外大量动物试验证实了氢气对心肌损伤具有保护作用。Hayashida 等^[14]给小鼠吸入 2% 氢气治疗后,结果显示氢气可明显促进心肌缺血/再灌注后左心室功能的恢复,抑制左心室重构,减轻缺血/再灌注损伤。Shinbo 等^[15]研究联合一氧化氮和氢气吸入可明显减少心肌中氧自由基的生成,减少小鼠心肌缺血/再灌注后心肌梗死面积,改善心肌功能。另一项研究发现联合一氧化氮和氢气吸入可降低心脏移植大鼠的肌钙蛋白水平,减轻心肌损伤,单独吸入氢气能显著降低 MDA 及 HMGB1 水平^[16]。本研究发现,氢气输入 CPB 系统后,能够降低患者体内氧化应激及炎症水平,对心肌的损伤起到一定的保护作用;但对两组患者血流动力学、氧合和预后没能产生影响,可能与样本量太小有关,未来需要做进一步研究证实。

综上所述,氢气临床应用的安全性是有保障的,且氢气制备容易,价格低廉,具有很好的临床应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Frank A, Bonney M, Bonney S, et al. Myocardial ischemia reperfusion injury: from basic science to clinical bedside [J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 16(3): 123-132. DOI:10.1177/1089253211436350.
- [2] Petersen J, Kazakov A, Böhm M, et al. Cardiopulmonary bypass reduces myocardial oxidative stress, inflammation and increases c-kit⁺CD45⁻ cell population in newborns [J/OL]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 111. DOI:10.1186/s12967-018-1478-7.
- [3] 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. DOI:10.1038/nm1577.
- [4] Zhao ZQ, Gorvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2): H579-H588. DOI:10.1152/ajpheart.01064.2002.
- [5] Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, et al. Postconditioning at tenuates myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 62(1): 74-85. DOI:10.1016/j.cardiores.2004.01.006.
- [6] Sato Y, Kajiyama S, Amano A, et al. Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/GNL knockout mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 375(3): 346-350. DOI:10.1016/j.bbrc.2008.08.020.
- [7] Wang H, Yang H, Tracey KJ. Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis[J]. *J Intern Med*, 2004, 255(3): 320-331. DOI:10.1111/j.1365-2796.2003.01302.x.
- [8] Benlier N, Erdoğan MB, Keçiöglu S, et al. Association of high mobility group box 1 protein with coronary artery disease [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2019, 27 (4): 251-255. DOI:10.1177/0218492319835725.
- [9] Mojcik CF, Levy JH. Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass[J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71(2): 745-754. DOI:10.1016/S0003-4975(00)02218-9.
- [10] Haque A, Kunimoto F, Narahara H, et al. High mobility group box 1 levels in on and off-pump cardiac surgery patients [J]. *Int Heart J*, 2011, 52(3): 170-174. DOI:10.4244/EIJV711A28.
- [11] Zhang Z, Wu Y, Zhao Y, et al. Dynamic changes in HMGB1 levels correlate with inflammatory responses during cardiopulmonary bypass[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(5): 1523-1527. DOI: 10.3892/etm.2013.1026.
- [12] Song D, Liu X, Diao Y, et al. Hydrogen-rich solution against myocardial injury and aquaporin expression via the PI3K/Akt signaling pathway during cardiopulmonary bypass in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 8(2): 1925-1938. DOI:10.3892/mmr.2018.9198.
- [13] Rossi M, Sganga G, Mazzone M, et al. Cardiopulmonary bypass in man: role of the intestine in a self-limiting inflammatory response with demonstrable bacterial translocation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(2): 612-618. DOI:10.1016/S0003-4975(03)01520-0.
- [14] 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. DOI:10.1016/j.bbrc.2008.05.165.
- [15] Shinbo T, Kokubo K, Sato Y, et al. Breathing nitric oxide plus hydrogen gas reduces ischemia-reperfusion injury and nitrotyrosine production in murine heart [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305 (4): H542-H550. DOI:10.1152/ajpheart.00844.2012.
- [16] Nakao A, Kaczorowski DJ, Wang Y, et al. Amelioration of rat cardiac cold ischemia/reperfusion injury with inhaled hydrogen or carbon monoxide, or both [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(5): 544-553. DOI:10.1016/j.healun.2009.10.011.

(本文编辑:华云)