

Hydrogen Gas in Cancer Treatment

Brintgas til kræftbehandling

OPEN ACCESS

Redigeret af:
Nelson Shu-Sang Yee,
Penn State Milton S. Hershey
Medical
Center, USA

Gennemgået af:
Leo E. Otterbein,
Beth Israel Deaconess Medical
Center and Harvard Medical
School,
USA

Paolo Armando Gagliardi,
University of Bern, Schweiz

*Kommunikation:
Jin Zhou zhou-jin-
2008@163.com
Kang Peng
kds978@163.com

[†]Disse forfattere deler
indledende
samforfatterskab

Specialeafsnit:
Denne artikel blev indsendt til
*Cancer Molecular Targets and
Therapeutics*, a
section of the journal

Sai Li ^{1†}, Rongrong Liao ^{2†}, Xiaoyan Sheng ^{2†}, Xiaojun Luo ³, Xin Zhang ¹, Xiaomin Wen ³,
Jin Zhou ^{2*} and Kang Peng ^{1,3*}

¹ Department of Pharmacy, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, China, ² Nursing Department, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, China, ³ The Centre of Preventive Treatment of Disease, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, China

¹ Department of Pharmacy, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, China, ² Nursing Department, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, China, ³ The Centre of Preventive Treatment of Disease, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, China

¹ Department of Pharmacy, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, China, ² Nursing Department, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, China, ³ The Centre of Preventive Treatment of Disease, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, China

Gasformige signalmolekyler (GSM'er), der består af oxygen, kulmonoxid, nitrogenoxid, hydrogensulfid osv., spiller en vigtig rolle i forhold til regulering af signaltransduktion og cellulær homeostase. Interessant nok udviser disse molekyler også potentiale til kræftbehandling via forskellige administrationsformer. Det viste sig for nylig, at brintgas (formel: H₂) er endnu et GSM med flere bioaktiviteter, herunder antiinflammatorisk, antireaktive oxygenarter og kræfthæmmende. Stadig mere evidens har vist, at brintgas enten kan dæmpe bivirkningerne ved traditionelle kemoterapeutiske midler eller undertrykke kræftcellers og xenografttumorerers vækst, hvilket indikerer, at gassen har en bred, potent anvendelse indenfor klinisk behandling. I den aktuelle gennemgang opsummerer vi disse studier og diskuterer de underliggende mekanismer.



REVIEW
udgivet: 6. august 2019
doi:10.3389/fonc.2019.00696



Frontiers in Oncology

Nøgleord: brintgas, ROS, inflammation, kombination, kræfthæmmende

Modtaget: 2. maj 2019

Accepteret: 15. juli 2019

Udgivet: 6. august 2019

Citat:

Li S, Liao R, Sheng X, Luo X, Zhang X,

Wen X, Zhou J and Peng K (2019)
Hydrogen Gas in Cancer
Treatment. *Front. Oncol.* 9:696.
doi: 10.3389/fonc.2019.00696

INDLEDNING

Gasformige signalmolekyler (GSM'er) henviser til en gruppe gasformige molekyler, f.eks. oxygen (1), nitrogenoxid (2), kulmonoxid (3), hydrogensulfid (4), svovldioxid (5, 6), ætyleen (7, 8) osv. Disse gasformige molekyler har flere essentielle funktioner i forhold til regulering af cellebiologi *in vivo* via signaltransduktion (9). Endnu vigtigere er det, at visse GSM'er potentielt kan fungere som behandlingsmiddel til primær kræft samt til multifarmakoresistent kræftbehandling, når de anvendes direkte eller i visse farmaceutiske formuleringer (9–13). Hertil kommer, at nogle af disse GSM'er kan genereres i kroppen via forskellige bakterier eller enzymer, f.eks. nitrogenoxid eller hydrogensulfid, hvilket indikerer, at de er mere kompatible molekyler, som måske har færre bivirkninger end traditionelle kemoterapeutiske behandlinger (9, 14, 15). Brintgas er for nylig blevet anerkendt som et andet vigtigt GSM inden for biologi, og gassen har et indbydende potentiale på sundhedsområdet for dens evne til at forhindre celleskader, der skyldes forskellige angreb (16–19). Med sin formel, H_2 , er brintgas det letteste molekyle i naturen, og det står således kun for ca. 0,5 dele pr. million (ppm) af alt gas. Fra naturens side er brintgas en farveløs, lugtfri, smagløs, ugiftig og yderst letantændelig gas, der kan danne eksplosive forbindelser med luft Brintgas

Brintgas kan genereres i små mængde via hydrogenase af visse dele af det menneskelige tarmsystems mikrobiota ud fra ikke-optagede kulhydrater i tarmen via nedbrydning og metabolisme (20, 21), som derefter delvist diffunderes til blodet og frigøres og detekteres i udåndingsluft (20), hvilket indikerer gassens potentiale for at fungere som en biomarkør.

Som det letteste molekyle i naturen har brintgas en tiltalende penetrationsevne, da gassen hurtigt kan trænge gennem cellemembraner (22, 23). Et studie med en dyremodel har vist, at efter oral administration af superbrintberiget vand (HSRW) og intraperitoneal administration af superbrintberiget saltvand (HSRS) peakede brintkoncentrationen efter 5 min., mens det tog 1 min. via intravenøs administration af HSRS (23). Et andet *in vivo*-studie undersøgte distributionen af brint i hjerne, lever, nyre, mesenterisk fedt og lårmuskel hos rotter efter inhalation af brintgas 3 % (24). Rækkefølgen for brintgaskoncentration efter opnåelse af mættet status var lever, hjerne, mesenterisk muskel og nyre, hvilket indikerer forskellig distribution i rotters organer. Bortset fra, at lårmuskelen var længere om at blive mættet, tog det de andre organer 5-10 min. at nå C_{max} (maksimal brintkoncentration). Leveren havde imidlertid den højeste C_{max} (24). Oplysningerne kan anvise den fremtidige kliniske anvendelse af brintgas.

Selvom brintgas blev undersøgt som en behandling i en musemodel med pladecellekarcinom tilbage i 1975 (25), er dens kliniske behandlingspotentiale ikke blevet omfattende undersøgt indtil 2007, hvor Oshawa et al. rapporterede, at brint potentielt kan forbedre reperfusionskader efter cerebral iskæmi ved selektivt at reducere cytotoksiske reaktive oxygenarter (ROS), herunder hydroxylradikaler ($\bullet OH$) og peroxynitrit (ONOO⁻) (26), som derefter fangede verdens opmærksomhed. Efter forskellige administrative formuleringer er brintgas blevet fremmet som et behandlingsmiddel til et udvalg af sygdomme, herunder Parkinsons (27, 28), reumatoid artrit (29), hjerneskade (30), iskæmisk reperfusionskade (31, 32), diabetes (33, 34), mv.

Endnu vigtigere er det, at det er påvist, at brint forbedrer kliniske end-points og surrogatmarkører, fra metaboliske sygdomme til kroniske inflammatoriske sygdomme til kræft (17). En klinisk studie viste i 2016, at inhalation af brintgas var sikkert for patienter med følger efter hjertestop (35). Gassens yderligere anvendelse til andre sygdomme blev endnu mere indbydende.

I den aktuelle gennemgang fokuserer vi på gassens anvendelse til kræftbehandling. Brintgas udøver typisk sine biofunktioner via regulering af ROS, inflammation og apoptose.

BRINTGAS RENSER SELEKTIVT HYDROXYLRADIKALER OG PEROXYNITRIT, OG REGULERER VISSE ANTIOXIDERENDE ENZYMER

Mange studier har i høj grad indikeret, at brintgas ikke går efter specifikke proteiner, men regulerer adskillige nøgleelementer ved kræft, herunder ROS, og visse antioxidantzymer (36).

ROS henviser til en række ustabile molekyler, der indeholder oxygen, herunder oxygen med enkelt spektrallinje ($O_2\bullet$), hydrogenperoxid (H_2O_2), hydroxylradikaler ($\bullet OH$), superoxid ($\bullet O_2^-$), nitrogenoxid ($NO\bullet$), peroxynitrit (ONOO⁻), osv. (37, 38). Efter generering *in vivo* gør den høje reaktivitet, at ROS kan angribe proteiner, DNA/RNA og lipider i celler, hvilket fremkalder udtalt skade, der kan føre til apoptose. Forekomst af ROS kan stress og beskadige celler, som kan føre til celledød, via en mekanisme kendt som oxidativ stress (39, 40). Normal opretholder celler, herunder kræftceller, under fysiske forhold en balance mellem generering og eliminering af ROS, hvilket er essentielt for deres overlevelse (41, 42). Det overproducerede ROS, der skyldes ubalance i det regulatoriske system eller ydre kemiske angreb (herunder kemoterapi / strålebehandling), kan initiere en indre apoptosekaskade, som forårsager svære toksiske effekter (43–45).

Brintgas kan fungere som en ROS-modulator. For det første kan brintgas, som påvist i Ohsawa et al.s studie, potentielt selektivt rense det mest cytotoksiske ROS, $\bullet OH$, sådan som det blev undersøgt i en akut rottemodel af cerebral iskæmi og reperfusion (26). Et andet studie bekræftede

også, at brintgas potentielt kan reducere den oxygentoksicitet, der skyldes hyperbar oxygen, via effektiv reducere af $\bullet\text{OH}$ (46).

For det andet kan brint inducere ekspresion af visse antioxiderende enzymer, der kan udrydde ROS, og det spiller en vigtig rolle i forhold til regulering af kræftcellers redoxhomeostase (42, 47). Studier har indikeret, at efter behandling med brintgas øges ekspresionen af superoxid-dismutase (SOD) (48), hemeoxygenase-1 (HO-1) (49) samt nuklear faktor erythroid 2-relateret faktor 2 (Nrf2) (50) væsentligt, hvilket styrker gassens potentiale for udryddelse af ROS.

Via regulering af ROS kan brintgas fungere som et adjuverende regime til reducere af kræftbehandlings bivirkninger, samtidig med at det ikke modvirker andre behandlings cytotoksicitet, f.eks. strålebehandling og kemoterapi (48, 51). Interessant nok betyder det overproducerede ROS i kræftceller (38), at administration af brintgas kan sænke ROS-niveauet i starten, men det fremprovokerer meget mere ROS-produktion som følge af en kompenserende effekt, der resulterer i kræftcellers død (52).

BRINTGAS UNDERTRYKKER INFLAMMATORISKE CYTOKINER

Inflammatoriske cytokiner er en række signalmolekyler, der medierer det medfødte immunforsvar, hvis

dysregulering kan bidrage til mange sygdomme, herunder kræft (53–55). Typiske inflammatoriske cytokiner omfatter interleukiner (IL'er), der afsendes af de hvide blodlegemer, tumornekrosefaktorer (TNF'er), der afsendes af makrofager, som begge har vist sig at være tæt forbundet med kræftdebut og -progression (56–59), og både IL'er og TNF'er kan undertrykkes med brintgas (60, 61).

Kemoterapi-induceret inflammation hos kræftpatienter forårsager ikke kun alvorlige bivirkninger (62, 63), men fører også til metastaser og behandlingssvigt (64, 65). Via regulering af inflammation kan brintgas forhindre tumordannelse og -progression samt nedsætte de bivirkninger, der skyldes kemoterapi/strålebehandling (66).

BRINTGAS HÆMMER/INDUCERER APOPTOSE

Apoptose, også kaldet programmeret celledød, kan udløses af ekstrinsiske eller intrinsiske signaler, og udføres af forskellige molekylære signalveje, hvilket fungerer som en effektiv strategi til kræftbehandling (67, 68). Generelt kan apoptose induceres ved (1) at provokere celleoverfladens dødsreceptorer (f.eks. Fas, TNF-receptorer eller TNF-relateret apoptoseinducerende ligand), (2) at undertrykke overlevelsessignalerne (f.eks. EGF-receptor, mitogenaktiveret proteinkinase eller fosfoinositid-3-kinaser) og (3) at aktivere de proapoptiske proteiner i B-cellelymfom-2 (BCL-2)-familien eller nedregulere antiapoptiske proteiner (f.eks. X-linket hæmmer af apoptoseprotein, overlevende og apoptosehæmmeren) (69, 70).

Brintgas kan regulere intracellulær apoptose ved at påvirke ekspresionen af apoptoserelaterede enzymer. I en vis koncentration kan den enten fungere som et apoptosehæmmende middel via hæmning af det proapoptotiske B-cellelymfom-2-associerede X-protein (Bax), caspase-3, 8, 12 og forbedring af det antiapoptotiske B-cellelymfom-2 (Bcl-2) (71) eller som et apoptoseinducerende middel via kontrastmekanismerne (72), hvilket antyder gassens potentiale for at beskytte normale celler mod kræfthæmmende lægemidler eller for at undertrykke kræftceller.

BRINTGAS HAR POTENTIALE TIL KRÆFTBEHANDLING Brintgas lindrer bivirkninger i forbindelse med kemoterapi/strålebehandling

Kemoterapi og strålebehandling forbliver de primære metoder til behandling af kræft (73, 74). Kræftpatienter, der får disse behandlinger, oplever dog ofte fatigue og nedsat livskvalitet (75–77). Den kraftigt forhøjede generering af ROS under behandlingen menes at bidrage til bivirkninger, hvilket medfører markant oxidativt stress, og inflammation (41, 42, 78). Brintgas kan derfor, som følge af sine gunstige antioxiderende og antiinflammatoriske samt cellebeskyttende egenskaber, tilpasses som et adjuverende behandlingsregime til undertrykkelse af sådanne bivirkninger.

Under behandling med EGF-receptorhæmmeren gefitinib får patienter med småcellet lungekræft ofte svær, akut interstitiel lungebetændelse (79). I en musemodel, der blev behandlet med oral administration af gefitinib og intraperitoneal injektion af naftalen, som inducerede svære lungeskader pga. oxidativt stress, reducerede behandling med brintberiget vand i væsentligt omfang de inflammatoriske cytokiner, f.eks. IL-6 og TNF α , i den bronkoalveolære lavagevæske, hvilket resulterede i opklaring af lungeinflammation. Endnu mere vigtigt er det, at brintberiget vand ikke svækkede den overordnede tumorhæmmende effekt af gefitinib både *in vitro* og *in vivo*, men derimod modvirkede det vægttab, der induceres af gefitinib og naftalen, og øgede den overordnede overlevelsesrate. Det indikerer, at brintgas er et lovende adjuverende middel, som har potentiale for at blive anvendt i klinisk praksis til at øge kræftpatienters livskvalitet (80).

Antracyclinmidlet doxorubicin er et effektivt kræfthæmmende middel til behandling af forskellige former for kræft, men dets anvendelse er begrænset til fatalt dilateret kardiomyopati og hepatotoksicitet (81, 82). Et *in vivo*-studie viste, at intraperitoneal injektion af brintberiget saltvand forbedrede mortaliteten samt kardiell dysfunktion forårsaget af doxorubicin. Denne behandling begrænsede endvidere histopatologiske ændringer i rotteserum, f.eks. niveauet af

BNP (hjerne natriuretisk peptid) i serum, aspartat transaminase (AST), alanin transaminase (ALT), albumin og malondialdehyd (MDA). Mekanistisk set sænkede brintberiget saltvand ROS-niveauet i væsentlig grad samt de inflammatoriske cytokiner TNF- α , IL-1 β og IL-6 i hjerte- og levervæv. Brintberiget saltvand inducerede endvidere mindre ekspression af apoptotisk Bax, spaltet caspase-3 og højere antiapoptotisk Bcl-2, hvilket resulterede i mindre apoptose i begge væv (71). Dette studie pegede på, at behandling med brintberiget saltvand udøvede sin beskyttende virkning via hæmning af den inflammatoriske TNF- α /IL-6-signalvej, øgning af forholdet mellem spaltet C8-expression og Bcl-2/Bax samt dæmpning af celleapoptose i både hjerte- og levervæv (71).

Brintberiget vand udviste også en nyrebeskyttende virkning mod cisplatininduceret nefrotoksicitet hos rotter. I studierne viste MRI-billeder optaget med blodiltniveauafhængig (BOLD) kontrast af forskellige behandlingsgrupper, at niveauet af kreatinin og urinkvælstof (BUN) - to parametre vedrørende nefrotoksicitet - var væsentligt højere i gruppen, der var behandlet med cisplatin, end i kontrolgruppen. Behandling med brintberiget vand kunne i væsentligt omfang reversere de toksiske effekter, og det viste en meget højere tværgående afslapningsrate ved at udrydde iltradikaler (83, 84).

Et andet studie viste, at både inhalation af brintgas (1 % brint i luft) og oral administration af brintberiget vand (0,8 mM brint i vand) kan reversere mortaliteten og tabet af kropsvægt forårsaget af cisplatin via sine antioxidantegenskaber. Begge behandlinger øgede den metamorfose, i selskab med fald i nyreapoptose, og nefrotoksicitet som vurderet via niveau af kreatinin og BUN i serum. Endnu vigtigere svækkede brint ikke cisplatinens tumorhæmmende aktivitet mod kræftceller *in vitro* og hos tumorbærende mus (85). Der blev endvidere observeret lignende resultater i Meng et al.s studie, da de påviste, at brintberiget saltvand kan dæmpe frigivelsen af follikelstimulerende hormon, øge niveauet af østrogen, forbedre udviklingen af follikler og reducere skaden på cortex ovarii, som induceres af cisplatin. I dette studie inducerede behandling med cisplatin et højere niveau af oxidationsprodukter, undertrykte den antioxidantenzymaktivitet. Administration af brintberiget saltvand reverserede disse toksiske effekter ved at reducere MDA og gendanne aktiviteten af superoxiddismutase (SOD) og katalase (CAT), to vigtige antioxidantenzym. Hertil kommer, at brintberiget saltvand stimulerede Nrf2-signalvejen hos rotter med ovarieskader (86).

mFOLFOX6-regimet, som består af folininsyre, 5-fluorouracil og oxaliplatin, anvendes som førstelinjebehandling til metastatisk kolorektalkræft, men det tilfører også toksiske effekter i leveren, så patienten får en dårlig livskvalitet (87, 88). Der blev udført et klinisk studie i Kina, hvor man undersøgte brintberiget vands beskyttende effekt i forhold til leverfunktionen hos patienter med kolorektalkræft (der blev indskrevet 144 patienter, hvoraf 136 indgik i den endelige analyse), som blev behandlet med kemoterapi med mFOLFOX6. Resultatet viste, at placebogruppen fik skadelige effekter af kemoterapien med mFOLFOX6 som påvist via måling af forhøjede niveauer af ALT, AST og indirekte bilirubin (IBIL), mens der i kombinationsbehandlingsgruppen, som fik brintberiget vand, ikke var forskelle i leverfunktion under behandlingen - sandsynligvis pga. vandets antioxidantaktivitet. Det indikerer, at det er et lovende beskyttende middel til dæmpning af mFOLFOX6-relaterede leverskader (51).

De fleste ioniserende strålingsinducerede uønskede effekter på normale celler induceres af hydroxylradikaler. Kombinationen af strålebehandling og visse former for brintgas kan være gavnlige i forhold til at dæmpe disse skadelige effekter (89). Faktisk har flere studier konkluderet, at brint kan beskytte celler og mus mod stråling (48, 90).

Som undersøgt via en rottemodel af hudskader, der blev etableret ved hjælp af en elektronisk stråle på 44 Gy, havde gruppen, der blev behandlet med brintberiget vand, et højere niveau af SOD-aktivitet og lavere MDA og IL-6 i det beskadigede væv end kontrolgruppen og gruppen, der fik destilleret vand. Hertil kommer, at brintberiget vand forkortede ophelingstiden og øgede ophelingstiden for hudskader (48).

Gastrointestinal toksicitet er en almindelig bivirkning af strålebehandling, som forringer kræftpatienters livskvalitet (91). Som påvist i Xiao et al.s studie med en musemodel øgede administration af brintvand via oral sonde overlevelsesraten og kropsvægten hos mus, som blev eksponeret for total abdominal bestråling, i selskab med en forbedring af mave-tarm-kanalens funktion og tyndtarmens epithelialintegritet. Yderligere mikroarray-analyse viste, at behandling med brintvand opregulerede miR-1968-5p, som derefter opregulerede sin måleekspression af gen 88 for myeloiddifferentieringsrespons (MyD88), en mediator indenfor immunopatologi og tarmmikrobiotadynamik for visse tarmsygdomme i tyndtarmen efter total abdominal bestråling (92).

Et andet studie med kliniske patienter med maligne levertumorer viste, at indtagelse af brintberiget vand i 6 uger reducerede niveauet af reaktiv oxygenmetabolit, hydroperoxid, og opretholdt den biologiske antioxidantaktivitet i blodet. Hvad der er nok så vigtigt, blev scoren for livskvalitet væsentligt forøget under strålebehandling i gruppen, der fik brintberiget vand, i forhold til placebogruppen. Begge grupper udviste ensartet tumorrespons på strålebehandling, hvilket indikerer, at indtagelse af brintberiget vand reducerede strålingsinduceret oxidativt stress, samtidig med at det ikke kompromitterede strålebehandlingens tumorhæmmende effekt (93).

Brintgas handler i synergi med varmebehandling

Et studie fandt for nylig, at brint potentielt kan øge effekten af fototermisk behandling. Zhao et al. designede de hydrogenerede Pd-nanokrystaller (navngivet PdH_{0,2}) som en multifunktionel brintbærer for at muliggøre tumorrettet levering (pga. 30 nm kubisk Pd-nanokrystal), og styrede frigivelsen af bioreduktiv brint (pga. det brint, der var indbygget i Pd-gitteret). Som påvist i dette studie kan frigivelse af brint tilpasses via effekten og varigheden af nær-infrarød bestråling (NIR). Behandling med PdH_{0,2} -nanokrystaller plus NIR-bestråling fører til højere indledende tab af ROS i kræftceller, og den efterfølgende ROS-rebound var også højere end i normale celler, hvilket resulterede i mere apoptose, og kraftig hæmning af mitokondrisk metabolisme i kræftceller, men ikke i normale celler. Kombinationen af PdH_{0,2} -nanokrystaller og NIR-bestråling øgede i væsentlig grad varmebehandlings kræfthæmmende effekt, og der opnås en synergetisk kræfthæmmende effekt.

Sikkerhedsevaluering *in vivo* viste, at en injektionsdosis på 10 mg kg⁻¹ PdH_{0,2} -nanokrystaller resulterede i ingen dødsfald, ingen ændring af flere blodindikatorer og ingen påvirkning af lever- og nyrefunktion. I en murin 4T1-tumormodel med brystkræft og en tumormodel med B16-F10-melanom udviste den kombinerede behandling med PdH_{0,2} -nanokrystaller og NIR-bestråling en synergetisk kræfthæmmende effekt, som førte til påfaldende tumorhæmning i sammenligning med varmebehandling. Samtidig udviste kombinationsgruppen ingen synlige skader på hjerte, lever, milt, lunger og nyre, hvilket indikerer egnet vævssikkerhed og kompatibilitet (52).

Brintgas undertrykker tumordannelse

Li et al. rapporterede, at indtagelse af brintberiget vand dæmper nyreskader forårsaget af ferrinitriacetat (Fe-NTA) hos rotter, hvilket bevises af reducerede mængder af kreatinin og BUN i serum. Brintberiget vand undertrykte FeNTA-induceret oxidativt stress ved at sænke lipidperoxidation, ONOO⁻, hæmme aktiviteten af NADPH-oxidase og xantinoxidase samt opregulere antioxiderende katalase og gendanne nyrenes mitokondriske funktion. Det betyder, at Fe-NTA-inducerede inflammatoriske cytokiner, f.eks. NF-κB, IL6 og monocyt kemotaktisk protein-1, blev dæmpet i væsentligt omfang ved brintbehandling. Men endnu vigtigere hæmmede indtagelse af brintberiget vand flere kræftrelaterede proteiners ekspresion, herunder vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF), signaltransducer og aktivator af transskription 3 (STAT3)-fosforylering, og PCNA (proliferating cell nuclear antigen) hos rotter, hvilket resulterede i lavere incidens af renalcellecarcinom og undertrykkelse af tumorvækst. Dette arbejde antydede, at brintberiget vand var et lovende regime til dæmpning af FeNTA-induceret nyreskade og undertrykkelse af tidlige tumorhændelser (66).

Nonalkoholisk steatohepatitis (NASH), der skyldes oxidativt stress, som induceres af forskellige stimuli, er en af årsagerne til hepatokarcinogenese (94, 95). I en musemodel sænkede administration af brintberiget vand hepatisk kolesterol, PPARα-ekspresion (peroxisome proliferator-activated receptor-α), og øgede den oxidativhæmmende effekt i leveren i forhold til kontrolgruppen og behandlingsgruppen med pioglitazon (96). Brintberiget vand udviste et kraftigt hæmmende effekt i forhold til de inflammatoriske cytokiner TNF-α og IL-6, oxidativt stress og biomarkør for apoptose. Som påvist i en NASH-relateret hepatokarcinogenesemodel var tumorincidensen lavere i gruppen, der blev behandlet med brintberiget vand, og tumorvolumen var mindre end i kontrolgruppen og behandlingsgruppen med pioglitazon. Ovennævnte resultater indikerede, at brintberiget vand havde potentiale til at beskytte leveren og til behandling af leverkræft (96).

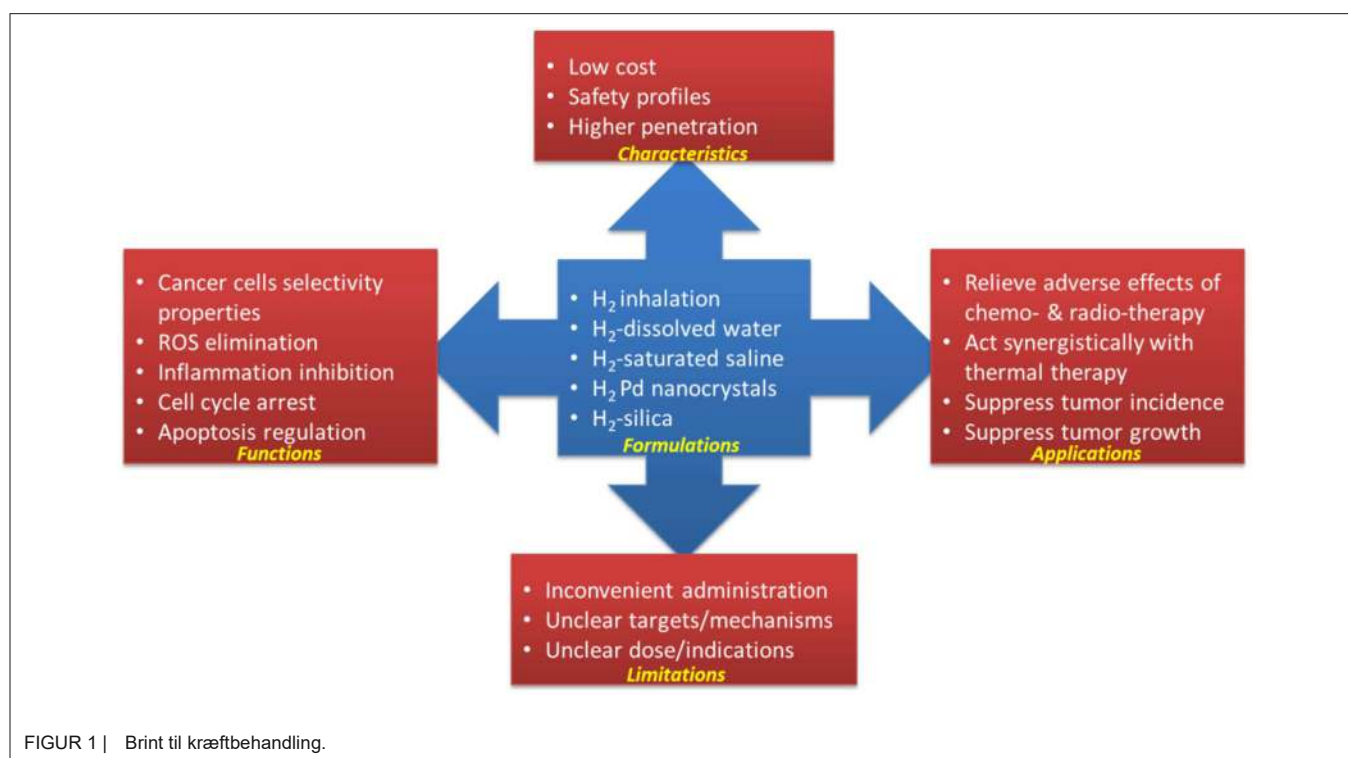
Brintgas undertrykker tumorvækst

Brintgas virker ikke kun som en adjuvantbehandling, men kan også undertrykke vækst af tumor og tumorceller.

Som påvist i Wang et al.s studie hæmmede brintgas i lungekræftcellerlinjer A549- og H1975-celler celleformering, -migration og -invasion og inducerede påfaldende apoptose som undersøgt via CCK-8, såropheling, transwell-assays

Formulering	Anvendelse	Mekanisme	Referencer
H2-beriget vand	Forebyggelse af lungeskader induceret af gefitinib	Hæmning af inflammatoriske cytokiner og oxidativt stress	(80)
	Forebyggelse af nefrotoksicitet induceret af cisplatin	Eliminering af iltradikaler	(83, 84)
	Reversering af mortalitet og vægttab induceret af cisplatin	Hæmning af ROS og apoptose	(85)
	Forbedring af levertoksicitet induceret af mFOLFOX6-regime	Hæmning af oxidativt stress	(51)
	Reversering af hudskader induceret af elektronisk stråle på 44 Gy	Hæmning af inflammatoriske cytokiner og oxidativt stress	(48)
	Forbedring af gastrointestinal toksicitet induceret af strålebehandling	Opregulering af miR-1968-5p	(92)
	Bedre livskvalitet	Antioxiderende aktivitet	(93)

	Forebyggelse af nyreskader og undertrykkelse af tumorvækst	Hæmning af inflammatoriske cytokiner og oxidativt stress	(66)
	Undertrykkelse af tumorincidens og -vækst	Hæmning af inflammatoriske cytokiner og oxidativt stress, apoptoseinduktion	(96)
	Hæmning af kræftstamceller	Hæmning af CSC's egenskaber og angiogenese	(99)
H ₂ -beriget saltvand	Forbedring af kardiell dysfunktion induceret af doxorubicin	Hæmning af inflammatoriske cytokiner, ROS og apoptose	(71)
	Skade på cortex ovarii induceret af cisplatin	Stimulering af Nrf2-signalvej	(86)
Inhalation af H ₂	Reversering nyretoksicitet induceret af cisplatin	Hæmning af ROS og apoptose	(85)
	Undertrykkelse af tumorvækst	Cellecyklusstop og apoptoseinduktion	(98)
	Hæmning af vækst af glioblastom og øget overlevelsesrate	Hæmning af CSC's egenskaber og induktion af GSC-differentiering	(100)
H ₂ Pd-nanokrystaller	Synergetisk effekt med varmebehandling	Provokation af ROS	(52)
H ₂ -silica	Hæmning af kræftcellelevedygtighed	Induktion af H ₂ O ₂ , cellecyklus stop og apoptoseinduktion	(72)

TABEL 1 | Oversigt over forskellige H₂-formuleringer, -anvendelser, og -mekanismer indenfor kræftbehandling.

FIGUR 1 | Brint til kræftbehandling.

og flowcytometri. Brintgas stoppede cellecyklussen på trin G2/M på begge cellelinjer via hæmning af ekspressionen af adskillige cellecyklusregulerende proteiner, herunder cyclin D1, CDK4 og CDK6. Kromosom 3 (SMC3), som er et kompleks, der er nødvendig for kromatoid kohæsion under cellecyklussen (97), blev undertrykt af brintgas via en ubiquitineringsvirkning. Hvad der er nok så vigtigt, viste et *in vivo*-studie, at tumorvækst samt ekspression af Ki-67, VEGF og SMC3 blev hæmmet i væsentlig grad under behandling med brintgas. Disse data indikerer, at

brintgas kan være en ny metode til behandling af lungekræft (98).

Som følge af gassens fysiokemiske egenskaber har brug af brintgas være stringent begrænset til hospitaler, medicinske institutioner og laboratorier. Li et al. konstruerede en brintblokerende silica (H₂-silica) i fast form, som var i stand til stabilt at frigive molekyler brint til cellekulturmediet. H₂-silica kunne på en koncentrationsafhængig måde hæmme cellelevedygtigheden af humane celler i et pladeepitelkarcinom i øsofagus (KYSE-70), mens der er brug for en højere dosis til at

undertrykke normale humane epitelceller i øsofagus (HEEpiC'er), hvilket indikerer den selektive profil. Denne effekt blev yderligere bekræftet af apoptose og cellemigrationsassay i de to cellelinjer. Et mekanistisk studie har vist, at H₂-silica udøvede sin kræfthæmning via inducering af H₂O₂-akkumulering, cellecycklusstop og apoptoseinduktion medieret af mitokondriske apoptotisk signalveje (72).

Det blev for nylig påvist, at brintgas kan hæmme kræftstamceller (CSC'er). Brintgas reducerede koloni- og sfæreformation af human ovariekræftcellelinje Hs38.T og PA-1-celler via hæmning af proliferationsmarkør Ki67, stamcellemarkører CD34 og angiogenese. Brintgasbehandling hæmmede i væsentlig grad proliferation, invasion og migration af både Hs38.T og PA-1-celler. Vigtigere er det, at inhalation af brintgas i væsentlig grad hæmmede tumorvolumen som påvist i den Hs38.T-xenotransplanterede BALB/c nøgen mus-model (99).

Et andet nyt studie bekræftede også effekten af brintgas i forhold til undertrykkelse af glioblastom (GBM), som er den mest almindelige form for tumor i hjernen. Et *in vitro*-studie indikerede, at brintgas hæmmede flere markører, der indgår i stamcelleeve (stemness), hvilket resulterer i undertrykkelse af sfæreformation, cellemigration, invasion og koloniformation af gliomceller. Via inhalation af brintgas (67 %) i 1 time 2 gange om dagen blive væksten af GBM hæmmet i væsentlig grad, og overlevelsesraten blev øget i en ortotopisk gliommodel hos rotter, hvilket indikerer, at brint måske er et lovende middel til behandling af GBM (100).

DISKUSSION

Brintgas har været anerkendt som en medicinsk gasart, der har potentiale i forhold til behandling af kardiovaskulær sygdom, inflammatorisk sygdom, neurodegenerative lidelser og kræft (17, 60). Som en hydroxylradikal- og peroxyntitridrener, og pga. gassens antiinflammatoriske virkning, kan brintgas muligvis bidrage til at forebygge/lindre bivirkninger, der skyldes kemoterapi og strålebehandling, uden at kompromittere disses kræfthæmmende potentiale (som opsummeret i **tabel 1 og figur 1**). Brintgas kan også virke alene eller synergetisk med andre behandlinger og undertrykke tumorvækst ved at inducere

REFERENCER

1. De Bels D, Corazza F, Germonpre P, Balestra C. The normobaric oxygenparadox: a novel way to administer oxygen as an adjuvant treatment for cancer? *Med Hypotheses*. (2011) 76:467–70. doi: 10.1016/j.mehy.2010.11.022
2. Oliveira C, Benfeito S, Fernandes C, Cagide F, Silva T, Borges F. NO andHNO donors, nitrones, and nitroxides: past, present, and future. *Med Res Rev*. (2018) 38:1159–87. doi: 10.1002/med.21461
3. Vitek L, Gbelcova H, Muchova L, Vanova K, Zelenka J, KonickovaR, et al. Antiproliferative effects of carbon monoxide on pancreatic cancer. *Dig Liver Dis*. (2014) 46:369–75. doi: 10.1016/j.dld.2013. 12.007
4. Flannigan KL, Wallace JL. Hydrogen sulfide-based anti-inflammatoryand chemopreventive therapies: an experimental approach. *Curr Pharm Des*. (2015) 21:3012–22. doi: 10.2174/13816128216661505141 05413

apoptose, hæmme CSCs-relaterede og cellecycklusrelaterede faktorer, osv. (opsummeret i **tabel 1**).

Men endnu vigtigere er det, at brintgas i det meste forskning har udvist en sikkerhedsprofil og en bestemt selektivitetsegenskab overfor kræftceller i forhold til normale celler, som er ganske væsentlig for kliniske forsøg. Et kliniske forsøg (NCT03818347) er pt. ved at undersøge brintgas i forhold til kræftrehabilitation i Kina.

Adskillige leveringsmetoder har i høj grad vist sig at være tilgængelige og praktiske, herunder inhalation, at drikke brint opløst i vand, injektion af brintmættet saltvand og brintbade (101). Brintberiget vand er ugiftigt, billigt, nemt at administrere og kan nemt diffunderes i væv og celler (102), krydse blod-hjerne-barrieren (103), hvilket antyder dets potentiale til behandling af hjernetumorer. Der vil blive behov for yderligere bærbare enheder af relevant design og tilstrækkelig sikkerhed.

Der er dog færre oplysninger til rådighed vedrørende gassens medicinske egenskaber, f.eks. dosering og administration, eller mulige bivirkninger og brug hos specifikke populationer. Dens mekanisme, mål og indikationer er heller ikke afklaret, så der er behov for yderligere studier.

FORFATTERBIDRAG

SL, XW, JZ og KP: begrebsdannelse. SL, RL, XS, XL, XZ, JZ og KP: skrivning. SL, RL og XS: redigering.

FINANSIERING

Dette arbejde er delvist støttet af The Natural Science Foundation of Guangdong Province (2018A030313987), Traditional Chinese Medicine Bureau of Guangdong Province (20164015 og 20183009) samt Science and Technology Planning Project of Guangdong Province (2016ZC0059).

TAKSIGELSER

Vi takker Miss Ryma Iftikhar, Dhiviya Samuel, Mahnoor Shamsi (St. John's University) og Mr. Muaz Sadeia for redigering og gennemsyn af teksten.

5. Li Z, Huang Y, Du J, Liu AD, Tang C, Qi Y, et al. Endogenous sulfurdioxide inhibits vascular calcification in association with the TGF-beta/Smad signaling pathway. *Int J Mol Sci*. (2016) 17:266. doi: 10.3390/ijms17030266
6. Jin H, Liu AD, Holmberg L, Zhao M, Chen S, Yang J, et al. The role of sulfurdioxide in the regulation of mitochondrion-related cardiomyocyte apoptosis in rats with isopropylarterenol-induced myocardial injury. *Int J Mol Sci*. (2013) 14:10465–82. doi: 10.3390/ijms140510465
7. Jiroutova P, Oklestkova J, Strnad M. Crosstalk between brassinosteroids andethylene during plant growth and under abiotic stress conditions. *Int J Mol Sci*. (2018) 19:3283. doi: 10.3390/ijms19103283
8. Paardekooper LM, van den Bogaart G, Kox M, Dingjan I, Neerincx AH, Bendix MB, et al. Ethylene, an early marker of systemic inflammation in humans. *Sci Rep*. (2017) 7:6889. doi: 10.1038/s41598-017-05930-9

9. Cui Q, Yang Y, Ji N, Wang JQ, Ren L, Yang DH, et al. Gaseous signaling molecules and their application in resistant cancer treatment: from invisible to visible. *Future Med Chem.* (2019) 11:323–6. doi: 10.4155/fmc-2018-0403
10. Huang Z, Fu J, Zhang Y. Nitric oxide donor-based cancer therapy: advances and prospects. *J Med Chem.* (2017) 60:7617–35. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01672
11. Ma Y, Yan Z, Deng X, Guo J, Hu J, Yu Y, et al. Anticancer effect of exogenous hydrogen sulfide in cisplatin-resistant A549/DDP cells. *Oncol Rep.* (2018) 39:2969–77. doi: 10.3892/or.2018.6362
12. Zheng DW, Li B, Li CX, Xu L, Fan JX, Lei Q, et al. Photocatalyzing CO₂ to CO for enhanced cancer therapy. *Adv Mater.* (2017) 29:1703822. doi: 10.1002/adma.201703822
13. Chen J, Luo H, Liu Y, Zhang W, Li H, Luo T, et al. Oxygen-self-produced nanoplatfor for relieving hypoxia and breaking resistance to sonodynamic treatment of pancreatic cancer. *ACS Nano.* (2017) 11:12849–62. doi: 10.1021/acsnano.7b08225
14. Stuehr DJ, Vasquez-Vivar J. Nitric oxide synthases—from genes to function. *Nitric Oxide.* (2017) 63:29. doi: 10.1016/j.niox.2017.01.005
15. Cao X, Ding L, Xie ZZ, Yang Y, Whiteman M, Moore PK, et al. A review of hydrogen sulfide synthesis, metabolism, and measurement: is modulation of hydrogen sulfide a novel therapeutic for cancer? *Antioxid Redox Signal.* (2018) 31:1–38. doi: 10.1089/ars.2017.7058
16. Zhai X, Chen X, Ohta S, Sun X. Review and prospect of the biomedical effects of hydrogen. *Med Gas Res.* (2014) 4:19. doi: 10.1186/s13618-014-0019-6
17. Ostojic SM. Molecular hydrogen: an inert gas turns clinically effective. *Ann Med.* (2015) 47:301–4. doi: 10.3109/07853890.2015.1034765
18. LeBaron TW, Laher I, Kura B, Slezak J. Hydrogen gas: from clinical medicine to an emerging ergogenic molecule for sports athletes. *Can J Physiol Pharmacol.* (2019) 10:1–11. doi: 10.1139/cjpp-2019-0067
19. Guan P, Sun ZM, Luo LF, Zhao YS, Yang SC, Yu FY, et al. Hydrogen gas alleviates chronic intermittent hypoxia-induced renal injury through reducing iron overload. *Molecules.* (2019) 24:24:E1184. doi: 10.3390/molecules24061184
20. Sakai D, Hirooka Y, Kawashima H, Ohno E, Ishikawa T, Suhara H, et al. Increase in breath hydrogen concentration was correlated with the main pancreatic duct stenosis. *J Breath Res.* (2018) 12:36004. doi: 10.1088/1752-7163/aaaf77
21. Smith NW, Shorten PR, Altermann EH, Roy NC, McNabb WC. Hydrogen cross-feeders of the human gastrointestinal tract. *Gut Microbes.* (2018) 10:1–9. doi: 10.1080/19490976.2018.1546522
22. Fukuda K, Asoh S, Ishikawa M, Yamamoto Y, Ohsawa I, Ohta S. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun.* (2007) 361:670–4. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.07.088
23. Liu C, Kurokawa R, Fujino M, Hirano S, Sato B, Li XK. Estimation of the hydrogen concentration in rat tissue using an airtight tube following the administration of hydrogen via various routes. *Sci Rep.* (2014) 4:5485. doi: 10.1038/srep05485
24. Yamamoto R, Homma K, Suzuki S, Sano M, Sasaki J. Hydrogen gas distribution in organs after inhalation: real-time monitoring of tissue hydrogen concentration in rat. *Sci Rep.* (2019) 9:1255. doi: 10.1038/s41598-018-38180-4
25. Dole M, Wilson FR, Fife WP. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer. *Science.* (1975) 190:152–4. doi: 10.1126/science.1166304
26. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med.* (2007) 13:688–94. doi: 10.1038/nm1577
27. Ostojic SM. Inadequate production of H₂ by gut microbiota and Parkinson disease. *Trends Endocrinol Metab.* (2018) 29:286–8. doi: 10.1016/j.tem.2018.02.006
28. Hirayama M, Ito M, Minato T, Yoritaka A, LeBaron TW, Ohno K. Inhalation of hydrogen gas elevates urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanine in Parkinson's disease. *Med Gas Res.* (2018) 8:144–9. doi: 10.4103/2045-9912.248264
29. Meng J, Yu P, Jiang H, Yuan T, Liu N, Tong J, et al. Molecular hydrogen decelerates rheumatoid arthritis progression through inhibition of oxidative stress. *Am J Transl Res.* (2016) 8:4472–7.
30. Shao A, Wu H, Hong Y, Tu S, Sun X, Wu Q, et al. Hydrogen-rich saline attenuated subarachnoid hemorrhage-induced early brain injury in rats by suppressing inflammatory response: possible involvement of NF-κB pathway and NLRP3 inflammasome. *Mol Neurobiol.* (2016) 53:3462–76. doi: 10.1007/s12035-015-9242-y
31. Gao Y, Yang H, Chi J, Xu Q, Zhao L, Yang W, et al. Hydrogen gas attenuates myocardial ischemia reperfusion injury independent of postconditioning in rats by attenuating endoplasmic reticulum stress-induced autophagy. *Cell Physiol Biochem.* (2017) 43:1503–4. doi: 10.1159/000481974
32. Dozen M, Enosawa S, Tada Y, Hirasawa K. Inhibition of hepatic ischemic reperfusion injury using saline exposed to electron discharge in a rat model. *Cell Med.* (2013) 5:83–7. doi: 10.3727/215517913X666486
33. Fan M, Xu X, He X, Chen L, Qian L, Liu J, et al. Protective effects of hydrogen-rich saline against erectile dysfunction in a streptozotocin-induced diabetic rat model. *J Urol.* (2013) 190:350–6. doi: 10.1016/j.juro.2012.12.001
34. Zhang X, Liu J, Jin K, Xu H, Wang C, Zhang Z, et al. Subcutaneous injection of hydrogen gas is a novel effective treatment for type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* (2018) 9:83–90. doi: 10.1111/jdi.12674
35. Tamura T, Hayashida K, Sano M, Suzuki M, Shibusawa T, Yoshizawa J, et al. Feasibility and safety of hydrogen gas inhalation for post-cardiac arrest syndrome—first-in-human pilot study. *Circ J.* (2016) 80:1870–3. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0127
36. Ge L, Yang M, Yang NN, Yin XX, Song WG. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget.* (2017) 8:102653–73. doi: 10.18632/oncotarget.21130
37. Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal.* (2012) 24:981–90. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008
38. Kumari S, Badana AK, G MM, G S, Malla R. Reactive oxygen species: a key constituent in cancer survival. *Biomark Insights.* (2018) 13:91914689. doi: 10.1177/1177271918755391
39. Nita M, Grzybowski A. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults. *Oxid Med Cell Longev.* (2016) 2016:3164734. doi: 10.1155/2016/3164734
40. Pelicano H, Carney D, Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist Updat.* (2004) 7:97–110. doi: 10.1016/j.drug.2004.01.004
41. Liou GY, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic Res.* (2010) 44:479–96. doi: 10.3109/10715761003667554
42. Cui Q, Wang JQ, Assaraf YG, Ren L, Gupta P, Wei L, et al. Modulating ROS to overcome multidrug resistance in cancer. *Drug Resist Updat.* (2018) 41:1–25. doi: 10.1016/j.drug.2018.11.001
43. Zhao Y, Hu X, Liu Y, Dong S, Wen Z, He W, et al. ROS signaling under metabolic stress: cross-talk between AMPK and AKT pathway. *Mol Cancer.* (2017) 16:79. doi: 10.1186/s12943-017-0648-1
44. Zha J, Chen F, Dong H, Shi P, Yao Y, Zhang Y, et al. Disulfiram targeting lymphoid malignant cell lines via ROS-JNK activation as well as Nrf2 and NF-κB pathway inhibition. *J Transl Med.* (2014) 12:163. doi: 10.1186/1479-5876-12-163
45. Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov.* (2013) 12:931–47. doi: 10.1038/nrd4002

46. Yu J, Yu Q, Liu Y, Zhang R, Xue L. Hydrogen gas alleviates oxygentoxicity by reducing hydroxyl radical levels in PC12 cells. *PLoS ONE*. (2017) 12:e173645. doi: 10.1371/journal.pone.0173645
47. Li Y, Li Q, Chen H, Wang T, Liu L, Wang G, et al. Hydrogen gas alleviates the intestinal injury caused by severe sepsis in mice by increasing the expression of heme oxygenase-1. *Shock*. (2015) 44:90–8. doi: 10.1097/SHK.0000000000000382
48. Zhou P, Lin B, Wang P, Pan T, Wang S, Chen W, et al. The healing effect of hydrogen-rich water on acute radiation-induced skin injury in rats. *J Radiat Res*. (2019) 60:17–22. doi: 10.1093/jrr/rry074
49. Iketani M, Ohshiro J, Urushibara T, Takahashi M, Arai T, Kawaguchi H, et al. Preadministration of hydrogen-rich water protects against lipopolysaccharide-induced sepsis and attenuates liver injury. *Shock*. (2017) 48:85–93. doi: 10.1097/SHK.0000000000000810
50. Dong A, Yu Y, Wang Y, Li C, Chen H, Bian Y, et al. Protective effects of hydrogen gas against sepsis-induced acute lung injury via regulation of mitochondrial function and dynamics. *Int Immunopharmacol*. (2018) 65:366–72. doi: 10.1016/j.intimp.2018.10.012
51. Yang Q, Ji G, Pan R, Zhao Y, Yan P. Protective effect of hydrogen-rich water on liver function of colorectal cancer patients treated with mFOLFOX6 chemotherapy. *Mol Clin Oncol*. (2017) 7:891–6. doi: 10.3892/mco.2017.1409
52. Zhao P, Jin Z, Chen Q, Yang T, Chen D, Meng J, et al. Local generation of hydrogen for enhanced photothermal therapy. *Nat Commun*. (2018) 9:4241. doi: 10.1038/s41467-018-06630-2
53. Antonioli L, Blandizzi C, Pacher P, Hasko G. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine. *Nat Rev Cancer*. (2013) 13:842–57. doi: 10.1038/nrc3613
54. Dermond O, Ruegg C. Inhibition of tumor angiogenesis by non-steroidal anti-inflammatory drugs: emerging mechanisms and therapeutic perspectives. *Drug Resist Updat*. (2001) 4:314–21. doi: 10.1054/drup.2001.0219
55. Shakola F, Suri P, Ruggiu M. Splicing regulation of proinflammatory cytokines and chemokines: at the interface of the neuroendocrine and immune systems. *Biomolecules*. (2015) 5:2073–100. doi: 10.3390/biom5032073
56. Bottazzi B, Riboli E, Mantovani A. Aging, inflammation, and cancer. *Semin Immunol*. (2018) 40:74–82. doi: 10.1016/j.smim.2018.10.011
57. Zitvogel L, Pietrocola F, Kroemer G. Nutrition, inflammation, and cancer. *Nat Immunol*. (2017) 18:843–50. doi: 10.1038/ni.3754
58. Liu K, Lu X, Zhu YS, Le N, Kim H, Poh CF. Plasma-derived inflammatory proteins predict oral squamous cell carcinoma. *Front Oncol*. (2018) 8:585. doi: 10.3389/fonc.2018.00585
59. Mager LF, Wasmer MH, Rau TT, Krebs P. Cytokine-induced modulation of colorectal cancer. *Front Oncol*. (2016) 6:96. doi: 10.3389/fonc.2016.00096
60. Ning K, Liu WW, Huang JL, Lu HT, Sun XJ. Effects of hydrogen on polarization of macrophages and microglia in a stroke model. *Med Gas Res*. (2018) 8:154–9. doi: 10.4103/2045-9912.248266
61. Zhang N, Deng C, Zhang X, Zhang J, Bai C. Inhalation of hydrogen gas attenuates airway inflammation and oxidative stress in allergic asthmatic mice. *Asthma Res Pract*. (2018) 4:3. doi: 10.1186/s40733-018-0040-y
62. Wardill HR, Mander KA, Van Sebille YZ, Gibson RJ, Logan RM, Bowen JM, et al. Cytokine-mediated blood brain barrier disruption as a conduit for cancer/chemotherapy-associated neurotoxicity and cognitive dysfunction. *Int J Cancer*. (2016) 139:2635–45. doi: 10.1002/ijc.30252
63. Cheung YT, Ng T, Shwe M, Ho HK, Foo KM, Cham MT, et al. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. *Ann Oncol*. (2015) 26:1446–51. doi: 10.1093/annonc/mdv206
64. Vyas D, Laput G, Vyas AK. Chemotherapy-enhanced inflammation may lead to the failure of therapy and metastasis. *Onco Targets Ther*. (2014) 7:1015–23. doi: 10.2147/OTT.S60114
65. Padoan A, Plebani M, Basso D. Inflammation and pancreatic cancer: focus on metabolism, cytokines, and immunity. *Int J Mol Sci*. (2019) 20:E676. doi: 10.3390/ijms20030676
66. Li FY, Zhu SX, Wang ZP, Wang H, Zhao Y, Chen GP. Consumption of hydrogen-rich water protects against ferric nitrilotriacetate-induced nephrotoxicity and early tumor promotional events in rats. *Food Chem Toxicol*. (2013) 61:248–54. doi: 10.1016/j.fct.2013.10.004
67. Huang D, Ichikawa K. Drug discovery targeting apoptosis. *Nat Rev Drug Discov*. (2008) 7:1041. doi: 10.1038/nrd2765
68. Pfeffer CM, Singh A. Apoptosis: a target for anticancer therapy. *Int J Mol Sci*. (2018) 19:E448. doi: 10.3390/ijms19020448
69. Qiao L, Wong BC. Targeting apoptosis as an approach for gastrointestinal cancer therapy. *Drug Resist Updat*. (2009) 12:55–64. doi: 10.1016/j.drug.2009.02.002
70. Kumar S. Caspase 2 in apoptosis, the DNA damage response and tumour suppression: enigma no more? *Nat Rev Cancer*. (2009) 9:897–903. doi: 10.1038/nrc2745
71. Gao Y, Yang H, Fan Y, Li L, Fang J, Yang W. Hydrogen-rich saline attenuates cardiac and hepatic injury in doxorubicin rat model by inhibiting inflammation and apoptosis. *Mediators Inflamm*. (2016) 2016:1320365. doi: 10.1155/2016/1320365
72. Li Q, Tanaka Y, Miwa N. Influence of hydrogen-occluding-silica on migration and apoptosis in human esophageal cells *in vitro*. *Med Gas Res*. (2017) 7:76–85. doi: 10.4103/2045-9912.208510
73. Wang FH, Shen L, Li J, Zhou ZW, Liang H, Zhang XT, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Commun*. (2019) 39:10. doi: 10.1186/s40880-019-0349-9
74. Verheij M, Vens C, van Triest B. Novel therapeutics in combination with radiotherapy to improve cancer treatment: rationale, mechanisms of action and clinical perspective. *Drug Resist Updat*. (2010) 13:29–43. doi: 10.1016/j.drug.2010.01.002
75. Sun YJ, Hu YJ, Jin D, Li JW, Yu B. Health-related quality of life after treatment for malignant bone tumors: a follow-up study in China. *Asian Pac J Cancer Prev*. (2012) 13:3099–102. doi: 10.7314/APJCP.2012.13.7.3099
76. Susanne K, Michael F, Thomas S, Peter E, Andreas H. Predictors of fatigue in cancer patients: a longitudinal study. *Support Care Cancer*. (2019) 120:425–32. doi: 10.1007/s00520-019-4660-4
77. Razzaghdoust A, Mofid B, Peyghambarlou P. Predictors of chemotherapy-induced severe anemia in cancer patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer*. (2019). doi: 10.1007/s00520-019-04780-7. [Epub ahead of print].
78. Schumacker PT. Reactive oxygen species in cancer cells: live by the sword, die by the sword. *Cancer Cell*. (2006) 10:175–6. doi: 10.1016/j.ccr.2006.08.015
79. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet*. (2003) 361:137–9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12190-3
80. Terasaki Y, Suzuki T, Tonaki K, Terasaki M, Kuwahara N, Ohsiro J, et al. Molecular hydrogen attenuates gefitinib-induced exacerbation of naphthalene-evoked acute lung injury through a reduction in oxidative stress and inflammation. *Lab Invest*. (2019) 99:793–806. doi: 10.1038/s41374-019-0187-z
81. Luo W, Wen G, Yang L, Tang J, Wang J, Wang J, et al. Dual-targeted and pH-sensitive doxorubicin prodrug-microbubble complex with ultrasound for tumor treatment. *Theranostics*. (2017) 7:452–65. doi: 10.7150/thno.16677
82. Shen BY, Chen C, Xu YF, Shen JJ, Guo HM, Li HF, et al. Is the combination administration of doxorubicin and glutathione a reasonable proposal? *Acta Pharmacol Sin*. (2019) 40:699–709. doi: 10.1038/s41401-018-0158-8
83. Matsushita T, Kusakabe Y, Kitamura A, Okada S, Murase K. Investigation of protective effect of hydrogen-rich water against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats using blood oxygenation level-dependent magnetic

- resonance imaging. *Jpn J Radiol.* (2011) 29:503–12. doi: 10.1007/s11604-011-0588-4
84. Kitamura A, Kobayashi S, Matsushita T, Fujinawa H, Murase K. Experimental verification of protective effect of hydrogen-rich water against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats using dynamic contrast-enhanced CT. *Br J Radiol.* (2010) 83:509–14. doi: 10.1259/bjr/25604811
85. Nakashima-Kamimura N, Mori T, Ohsawa I, Asoh S, Ohta S. Molecularhydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice. *Cancer Chemother Pharmacol.* (2009) 64:753–61. doi: 10.1007/s00280-008-0924-2
86. Meng X, Chen H, Wang G, Yu Y, Xie K. Hydrogen-rich saline attenuateschemotherapy-induced ovarian injury via regulation of oxidative stress. *Exp Ther Med.* (2015) 10:2277–82. doi: 10.3892/etm.2015.2787
87. Marco MR, Zhou L, Patil S, Marcet JE, Varma MG, Oommen S, et al. Consolidation mFOLFOX6 chemotherapy after chemoradiotherapy improves survival in patients with locally advanced rectal cancer: final results of a multicenter phase II trial. *Dis Colon Rectum.* (2018) 61:1146–55. doi: 10.1097/DCR.0000000000001207
88. Horimatsu T, Nakayama N, Moriwaki T, Hirashima Y, Fujita M, Asayama M, et al. A phase II study of 5-fluorouracil/Lleucovorin/oxaliplatin. (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. *Int J Clin Oncol.* (2017) 22:905–12. doi: 10.1007/s10147-017-1138-6
89. Chuai Y, Zhao L, Ni J, Sun D, Cui J, Li B, et al. A possible preventionstrategy of radiation pneumonitis: combine radiotherapy with aerosol inhalation of hydrogen-rich solution. *Med Sci Monit.* (2011) 17:Y14. doi: 10.12659/MSM.881698
90. Mei K, Zhao S, Qian L, Li B, Ni J, Cai J. Hydrogen protects rats fromdermatitis caused by local radiation. *J Dermatolog Treat.* (2014) 25:182–8. doi: 10.3109/09546634.2012.762639
91. Rodriguez ML, Martin MM, Padellano LC, Palomo AM, Puebla YI. Gastrointestinal toxicity associated to radiation therapy. *Clin Transl Oncol.* (2010) 12:554–61. doi: 10.1007/s12094-010-0553-1
92. Xiao HW, Li Y, Luo D, Dong JL, Zhou LX, Zhao SY, et al. Hydrogenwater ameliorates radiation-induced gastrointestinal toxicity via MyD88's effects on the gut microbiota. *Exp Mol Med.* (2018) 50:e433. doi: 10.1038/emmm.2017.246
93. Kang KM, Kang YN, Choi IB, Gu Y, Kawamura T, Toyoda Y, et al.Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors. *Med Gas Res.* (2011) 1:11. doi: 10.1186/2045-9912-1-11
94. Phan J, Ng V, Sheinbaum A, French S, Choi G, El KM, et al. Hyperlipidemiaand nonalcoholic steatohepatitis predispose to hepatocellular carcinoma development without cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* (2019) 53:309–13. doi: 10.1097/MCG.0000000000001062
95. Ma C, Zhang Q, Greten TF. Non-alcoholic fatty liver disease promoteshepatocellular carcinoma through direct and indirect effects on hepatocytes. *Febs J.* (2018) 285:752–62. doi: 10.1111/febs.14209
96. Kawai D, Takaki A, Nakatsuka A, Wada J, Tamaki N, Yasunaka T, et al.Hydrogen-rich water prevents progression of non-alcoholic steatohepatitis and accompanying hepatocarcinogenesis in mice. *Hepatology.* (2012) 56:912–21. doi: 10.1002/hep.25782
97. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, JamesRG, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2000) 97:14478–83. doi: 10.1073/pnas.97.26.14478
98. Wang D, Wang L, Zhang Y, Zhao Y, Chen G. Hydrogen gas inhibits lung cancer progression through targeting SMC3. *Biomed Pharmacother.* (2018) 104:788–97. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.055
99. Shang L, Xie F, Li J, Zhang Y, Liu M, Zhao P, et al. Therapeutic potentialof molecular hydrogen in ovarian cancer. *Transl Cancer Res.* (2018) 7:988–95. doi: 10.21037/tcr.2018.07.09
100. Liu MY, Xie F, Zhang Y, Zhao al. Molecular hydrogen suppresses glioblastoma growth via inducing the glioma stem-like cell differentiation. *Stem Cell Res Ther.* (2019) 10:145. doi: 10.1186/s13287-019-1241-x
101. Zhang JY, Liu C, Zhou L, Qu K, Wang R, Tai MH, et al. A review ofhydrogen as a new medical therapy. *Hepatogastroenterology.* (2012) 59:1026– 32. doi: 10.5754/hge11883
102. Ohta S. Recent progress toward hydrogen medicine: potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic applications. *Curr Pharm Des.* (2011) 17:2241–52. doi: 10.2174/1381612117970 52664
103. Dixon BJ, Tang J, Zhang JH. The evolution of molecular hydrogen: anoteworthy potential therapy with clinical significance. *Med Gas Res.* (2013) 3:10. doi: 10.1186/2045-9912-3-10

Erklæring vedrørende interessekonflikt: Forfatterne erklærer hermed, at forskningsarbejdet blev udført uden nogen form for kommercielle og økonomiske relationer, der potentielt kan opfattes som mulige interessekonflikter.

Copyright © 2019 Li, Liao, Sheng, Luo, Zhang, Wen, Zhou and Peng. Dette er en artikel, som er alment tilgængelig i overensstemmelse med vilkårene i licensen Creative Commons Attribution License (CC BY). Brug, distribution og gengivelse i andre fora er tilladt, såfremt den eller de oprindelige forfattere og ejeren/ejerne af copyright-retten krediteres, og den oprindelige publikation i dette tidsskrift anføres i overensstemmelse med anerkendt akademisk praksis. Brug, distribution og gengivelse er ikke tilladt, såfremt det ikke sker i overensstemmelse med disse vilkår.

Brint / hydrogen inhalator H2



HRW Hydrogen rigt vand

