

微纳材料在氢分子医疗中的应用

李东¹, 林展乐¹, 冯璟¹, 师进文¹, 孙成珍¹, 张浩¹, 余泽佳¹, 陈斌¹,
王国祥², 周致富¹, 姚亮³, 郑玉萍³, 王慧渊³, 高宁⁴

(1. 西安交通大学动力工程多相流国家重点实验室, 710049, 西安; 2. 阿克伦大学
机械工程系, 44325, 美国阿克伦; 3. 西安交通大学第二附属医院, 710004, 西安;
4. 西安交通大学第一附属医院, 710061, 西安)

摘要: 自2007年首次发现氢分子具有选择性抗氧化特性以来,氢分子迅速成为现代医学研究的热点,多项研究已证实其在多种动物模型和人类疾病中发挥着积极作用。针对传统氢分子给药(如吸入氢气、饮用富氢水和注射氢盐水等)存在的利用率低、释放难以控制和靶向性不足等问题,微纳材料给出了新的解决方案。从微纳材料的释氢原理出发,综述了吸附载氢与原位释氢两种主要策略,以及它们在协同治疗中的前沿应用。吸附载氢依靠物理或化学吸附储存氢气,通过温度、压力等外部调控实现释放;原位释氢则利用化学反应、光热催化或生物手段在特定病理环境中生成氢气,可通过内源响应或外源调控达到更高的靶向性和可控性。以微纳材料为媒介,结合氢分子的抗炎、抗肿瘤等功能,氢分子还可通过与化疗药物、光热疗法及光动力疗法的协同作用,显著增强对肿瘤疾病的治疗效果。同时,还总结了当前面临的生物安全性、靶向性及规模化生产等挑战,并提出未来需通过设计智能响应材料及氢分子多模式协同治疗相结合,进一步提高治疗效果与精准性,为后续基于微纳材料的氢分子医学提供了指导。

关键词: 氢分子;微纳材料;吸附载氢;原位释氢;协同治疗

中图分类号: R318 **文献标志码:** A

DOI: 10.7652/xjtuxb202505004 **文章编号:** 0253-987X(2025)05-0030-14

Review on the Research Progress of Micro-Nano Materials in Hydrogen Molecular Medicine

LI Dong¹, LIN Zhanle¹, FENG Jing¹, SHI Jinwen¹, SUN Chengzhen¹, ZHANG Hao¹,
YU Zejia¹, CHEN Bin¹, WANG Guoxiang², ZHOU Zhifu¹, YAO Liang³,
ZHENG Yuping³, WANG Huiyuan³, GAO Ning⁴

(1. State Key Laboratory of Multiphase Flow in Power Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;
2. Department of Mechanical Engineering, The University of Akron, Akron, OH 44325, USA;
3. The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China;
4. The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: Since the selective antioxidant properties of hydrogen molecules were first discovered in 2007, hydrogen molecules has rapidly become a research focus in modern medicine. In numerous studies, its positive effects in various animal models and human diseases have been demonstrated.

收稿日期: 2024-10-28。 作者简介: 李东(1982—),男,副教授;陈斌(通信作者),男,教授,博士生导师。 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(52276084);陕西省重点研发计划资助项目(2024QY2-GJHX-41);西安市引进海外高层次人才项目(24HWYZ0049)。

网络出版时间: 2025-01-13

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/61.1069.T.20250110.1141.006>

In response to the issues of low utilization, difficulty in controlling release, and insufficient targeting associated with traditional hydrogen molecule delivery methods (such as inhaling hydrogen gas, drinking hydrogen-rich water, and injecting hydrogen saline), micro-nano materials offer new solutions. Starting from the hydrogen release mechanism of micro-nano materials, two main strategies are discussed in this review: hydrogen adsorption and in situ hydrogen release, as well as their cutting-edge applications in synergistic therapies. Hydrogen adsorption relies on physical or chemical adsorption for hydrogen storage, with release controlled by external stimuli such as temperature and pressure. In contrast, in situ hydrogen release utilizes chemical reactions, photothermal catalysis, or biological mechanisms to generate hydrogen in specific pathological environments, achieving higher targeting and controllability through endogenous responses or exogenous regulation. Utilizing micro-nano materials as a medium, and combining the anti-inflammatory and anti-tumor functions of hydrogen molecules, hydrogen molecules can significantly enhance the therapeutic effect on tumor diseases through synergistic interactions with chemotherapy drugs, photothermal therapy, and photodynamic therapy. In this review, current challenges, including issues of biosafety, targeting, and scalable production are also summarized, and future directions such as the design of smart responsive materials combined with multimodal synergistic therapy using hydrogen molecules are proposed, to further improve therapeutic precision and efficacy. This provides guidance for subsequent advancements in hydrogen molecular medicine based on micro-nano materials.

Keywords: hydrogen molecules; micro/nanomaterials; hydrogen adsorption; in situ hydrogen release; synergistic therapy

氢分子自2007年被发现具有选择性抗氧化特性以来^[1],逐渐成为医学研究的热点。氢分子以其体积小、非极性、扩散性强等特点,能够穿透细胞膜并扩散至线粒体和细胞核中^[2],参与多种生理活动。在疾病治疗中,氢气表现出多种生物学效应,尤其在抗氧化^[1,3-15]、抗炎^[7,16-21]等方面的研究不断深入。传统的氢分子给药方式包括吸入氢气^[22-29]、饮用富含氘水^[30-36]、注射氢盐水^[37-41]等,这些方式虽有一定效果,但仍存在氢分子利用率低、针对性不强等局限性。微纳材料作为一种新型氢分子载体,能够有效控制氢气释放,并针对性地在病变部位发挥作用。研究表明,通过负载氢气或在体内原位产氢的微纳材料可以提高氢分子的治疗效果,特别是在炎症相关疾病和癌症治疗中表现出显著的优势^[42]。

本文从不同微纳材料的氢气释出原理出发,探讨包括吸附载氢的微纳释氢策略、原位释氢策略等微纳材料在氢分子给药中的应用,并重点介绍微纳释氢材料在协同治疗中的作用。

1 基于微纳材料的氢吸附及释放方法

现阶段利用微纳材料产氢原理有两种,一种是通过微纳材料负载氢气进入人体进行释放,即吸附

载氢手段;另一种是通过微纳材料在体内原位反应生成氢气,即原位产氢手段。

微纳材料载氢手段通常依赖于物质的吸附作用,如物理吸附和化学吸附。物理吸附依赖材料的孔隙结构和表面积,主要通过范德华力将氢分子吸附在材料表面或孔隙中,具有低能耗和可逆性强的优点^[43-44]。比表面积和孔径是影响材料物理吸附氢气的关键参数,更高的比表面积能够提供更多的吸附位点,而适中的孔径可以优化分子扩散效率,从而提高氢气存储和释放能力。例如,金属有机框架(MOF)结构因其大比表面积和可调控孔径,展现了优异的储氢性能^[45]。化学吸附则通过化学键将氢原子结合在材料中,例如金属氢化物和复合氢化物,储氢量更大,但需要更高的能量激发释放^[46]。

相比之下,原位释氢手段更加丰富,可分为化学、物理及生物手段。化学手段可以依据体液的酸碱度变化从而激发特定材料进行释氢,也可利用电化学原理进行可控的响应释放氢气。物理手段则关注于光催化产氢,配合体外光源实现原位产氢效果。生物手段则利用微生物氢化酶或仿生结构实现氢气的持续生成,展现出长效释氢的潜力。

2 吸附载氢的微纳材料

吸附载氢通过物理或化学吸附储存氢气,其释放依赖材料的吸附特性以及温度、压力等外界条件变化。例如,金属钯通过催化吸附氢分子,将其分解为氢原子并渗透至晶格内形成钯氢化物,完成氢气的储存与输送。依托于金属有机框架(MOF)的高度有序多孔结构,氢分子可通过物理吸附进入 MOF 孔隙并扩散至氢化钯颗粒,形成 PdH-MOF 复合材料,其物理和化学吸附协同作用可显著提升储氢容量。

这些材料可通过光热激发实现原位释氢,用于

疾病治疗,如图 1 所示。例如,Zhao 等^[47]开发了氢化钯纳米颗粒(PdH_{0.2}),在 808 nm 近红外光(NIR)照下通过光热效应释放氢气,并利用光声成像实现肿瘤靶向递送,提供了一种可视化的肿瘤氢气治疗策略。Zhou 等^[48]合成了新型钯-卟啉框架纳米材料(PdH-MOF),通过光热作用引发氢键断裂持续释氢,用于氢热协同肿瘤治疗。该材料尺寸均匀(粒径小于 100 nm)、溶解性良好、光热转化率(44.2%)高,在较低激光能量下展现了显著的释氢及肿瘤抑制效果。这些吸附载氢材料结合光热控制释氢,为氢分子的对症治疗提供了新方案。

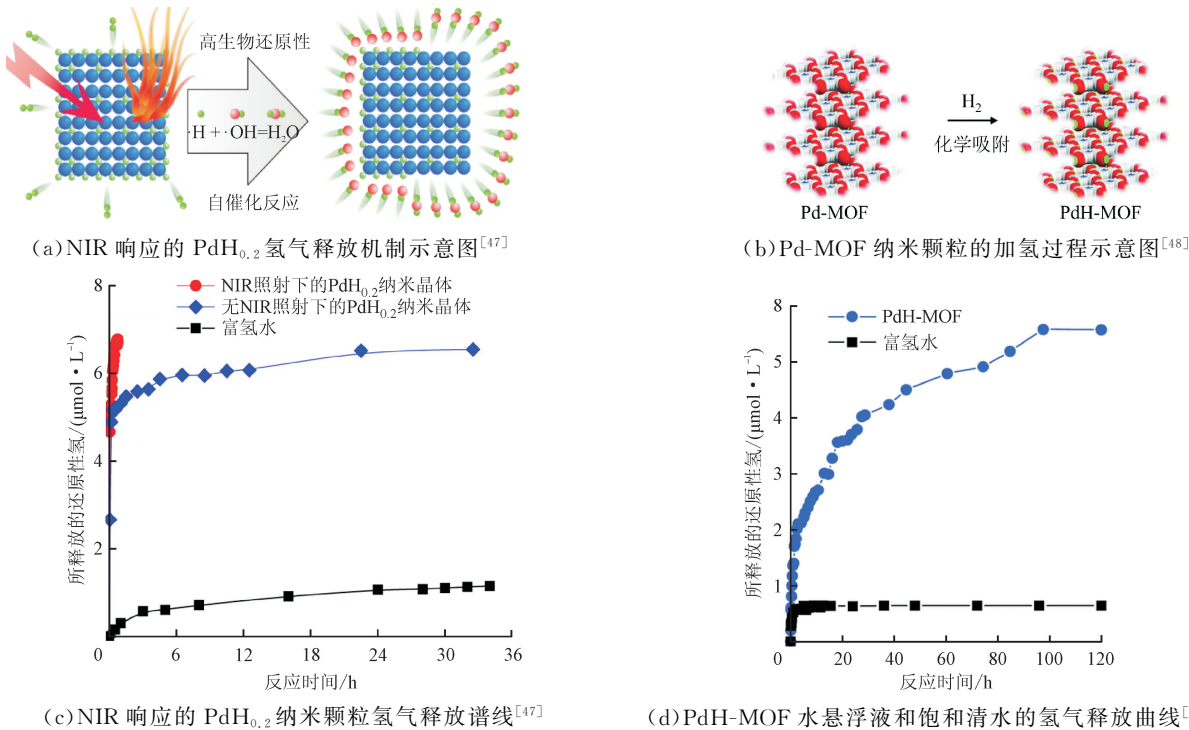


图 1 吸附载氢的微纳材料^[47-48]

Fig. 1 Micro/Nanomaterials for hydrogen adsorption^[47-48]

3 原位释氢的微纳材料

3.1 化学手段原位释氢

化学手段原位释氢可以采用与体液直接反应的方法。这种治疗方法往往需要在特定部位注射微纳材料,进行持续的释氢治疗,可以治疗多种慢性炎症。然而,由于众多微纳产氢材料的活泼性能,直接注射后反应迅速,这导致一方面难以实现持续的氢气缓释,从而降低治疗效果;另一方面局部剧烈的反应会产生具有危险性的氢气泡,致使组织损伤。故与体液反应的化学原位释氢方式需要对微纳材料进行一系列的修饰再进行注射治疗。

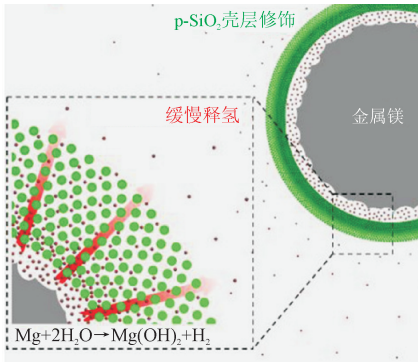
骨关节炎是一种慢性退行性疾病,随着时间推移逐渐恶化,亟需要原位持续释氢的治疗手段。金属镁因其高产氢效率成为研究热点,但由于其活性较强,降解过快,难以实现长期释氢。为解决这一问题,可通过材料包覆调控氢气释放速率。如图 2(a)、2(b)所示,Kong 等^[49]通过 Stöber 改良法,在镁微粒表面包覆不同厚度的介孔二氧化硅纳米壳(Mg@p-SiO₂),以实现氢气的缓释。在细胞实验中,未修饰的镁微粒仅能在 2 h 内保护 PC12 细胞,而 Mg@p-SiO₂ 可持续释氢,保护长达 6 h,显示了其长效释氢性能。

此外,图 2(c)、2(d)中 Wan 等^[50]通过将镁粉末

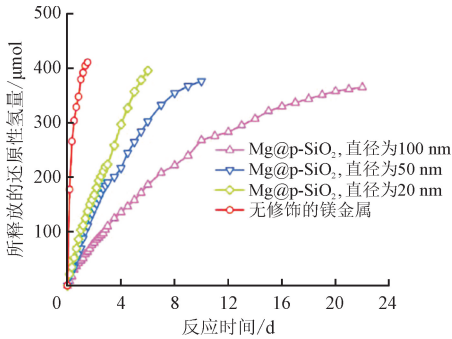
包埋于聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 微颗粒中得到 Mg@PLGA, PLGA 通过限制水分进入, 从而控制氢气释放速率。小鼠骨关节炎模型相关研究表明, 在注射 10 mg/mL 浓度的 Mg@PLGA 后, 释氢浓度显著超过治疗阈值 1.2 $\mu\text{mol/L}$, 稳定在约 2.5 $\mu\text{mol/L}$ 氢气, 可以显著缓解炎症, 降低促炎因子水平, 并保护软骨, 展现了良好的治疗效果。

图 2(e)、2(f) 展示了利用水凝胶平台达到缓释

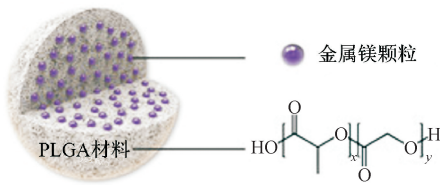
效果的给药手段。Zhang 等^[51] 设计了一种负载 CaB6 纳米片的 CBN@GelDA 水凝胶, 不仅具备良好的水解释氢能力, 还可持续释放氢气超过一周。在小鼠骨关节炎模型中, 该水凝胶显著缓解软骨变形, 降低炎性因子表达, 并抑制软骨细胞凋亡, 显示出良好的生物相容性和治疗效果。这些研究表明, 材料包覆和给药形态的优化是实现持续释氢治疗的重要策略。



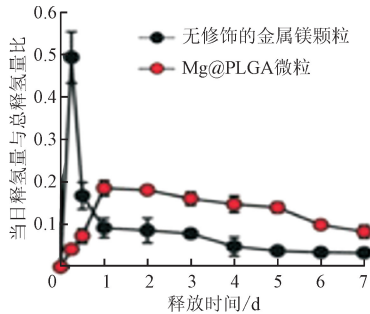
(a) Mg@p-SiO₂ 中对金属镁的修饰手段示意图^[49]



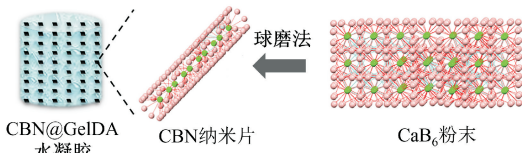
(b) 不同球壳厚度对金属镁修饰后的缓释氢气曲线^[49]



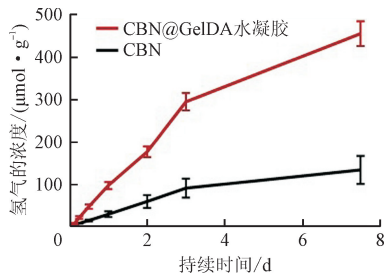
(c) Mg@PLGA 材料包埋结构图^[50]



(d) 不同球壳厚度修饰后的缓释氢气曲线^[50]



(e) CaB₆ 制备 CBN@GelDA 水凝胶过程图^[51]



(f) CBN@GelDA 水凝胶修饰前后的氢气释放曲线^[51]

图 2 自发反应的原位释氢微纳材料^[49-51]

Fig. 2 In situ hydrogen-releasing micro/nanomaterials with spontaneous reaction^[49-51]

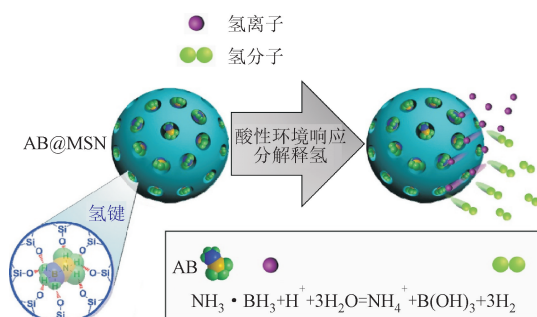
除了直接注射微纳材料实现原位释氢外, 还可以基于病理或生理条件设计 pH 值响应性释氢策略。在酸性病理环境下 (如肿瘤组织, pH 值在 6.5~6.9^[52]), 通过特定材料触发释氢反应, 可实现高选择性的靶向治疗。如图 3(a) 所示, Yang 等^[53] 通过将氨硼烷 (AB) 负载在介孔二氧化硅 (MSN) 中, 开发了 AB@MSN 纳米药物。在图 3(b) 中, 当介孔二氧化

硅的特殊多孔结构在中性条件下会抑制氨硼烷的水解反应, 当达到酸性环境中, 氨硼烷进行水解进而释放氢气, 以增强给药的靶向性。动物实验表明, 在 HeLa 肿瘤荷瘤小鼠模型的治疗中, 通过肿瘤内注 AB@MSN 纳米药物可显著抑制肿瘤生长, 而对健康细胞无明显毒性, 从而达到选择性抗癌效果。在炎症环境 (如椎间盘退行性病变) 中, pH 值常低于正常水

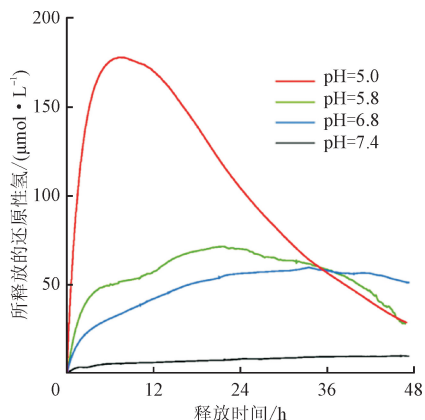
平^[54]。图3(c)中, Ji等^[55]开发了智能氢气纳米发生器 Fe@HP-OD, 由 Fe@CMC(铁纳米粒子和羧甲基纤维素)纳米颗粒结合酸响应性水凝胶(由氧化魔芋葡甘聚糖-多巴胺[OKGM-DA]和透明质酸-苯硼酸[HA-PBA]组成)而成。图3(d)表明, 该双响应性水凝胶在酸性和高氧化应激环境中逐步释放氢气。动物实验表明, Fe@HP-OD 治疗组的大鼠椎间盘高度和软骨成分明显恢复, 组织再生效果显著。

在肠道疾病治疗中, 传统释氢制剂(如 MgH_2)在

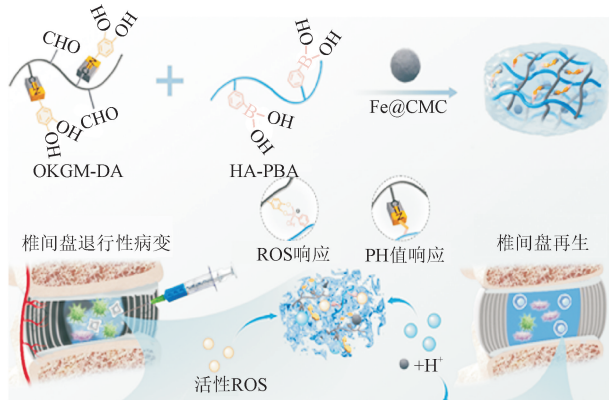
胃酸中易分解, 难以靶向肠道。如图3所示, Liu等^[56]开发了肠道靶向释氢微胶囊($MgH_2@EC@ES$), 利用乙基纤维素(EC)和 Eudragit S100 涂层阻隔胃酸分解, 实现肠道靶向释氢。动物实验显示, 该微胶囊在结肠炎小鼠模型中表现出显著疗效, 不仅能减少炎症细胞因子, 还优于一线治疗药物 5-ASA(5-氨基水杨酸)在结肠组织修复方面的表现。这是首例肠道靶向的原位释氢胶囊, 为肠道靶向的原位释氢材料设计提供了新思路。



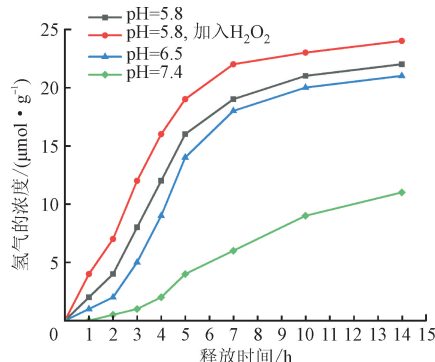
(a) AB@MSN 酸性环境响应释放氢气示意图^[53]



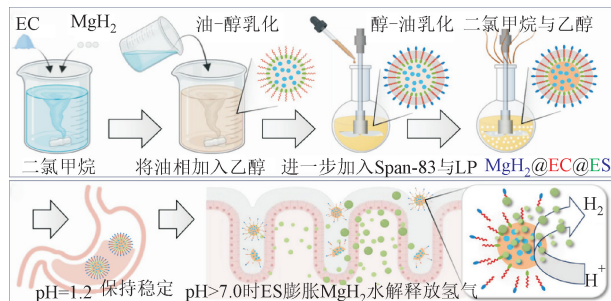
(b) AB@MSN 氢气释放曲线的 pH 值依赖性^[53]



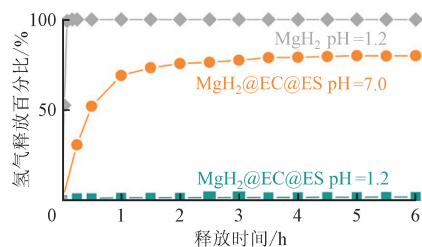
(c) Fe@HP-OD 材料制备及注射释氢示意图^[55]



(d) Fe@HP-OD 的 pH 值响应氢气释放曲线^[55]



(e) $MgH_2@EC@ES$ 微胶囊的制备及肠道靶向释氢示意图^[56]



(f) $MgH_2@EC@ES$ 微胶囊的 pH 值响应氢气释放曲线^[56]

图3 pH 值响应的原位释氢微纳材料^[53,55-56]

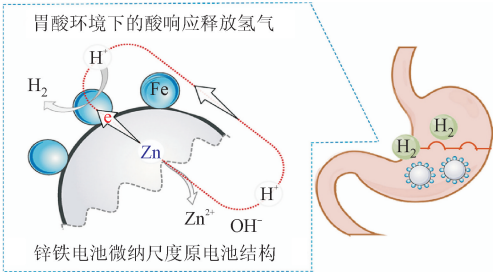
Fig. 3 pH-responsive in situ hydrogen-releasing micro/nanomaterials^[53,55-56]

在 pH 值响应释氢的基础上, 针对特定疾病可通过调控微纳材料的释氢时间窗口, 实现可控释氢, 从

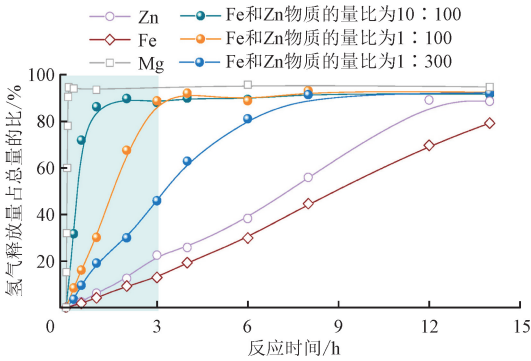
而优化治疗。图4(a)显示, Liu等^[57]基于电化学原理设计了一种锌铁原电池用于2型糖尿病(T2D)治疗。

T2D是由胰岛素抵抗引起的慢性代谢性疾病,全身系统炎症是其重要诱因,肝脏、脂肪组织和骨骼肌等炎症会抑制胰岛素信号传导,导致局部胰岛素抵抗^[58]。虽然口服富氢水能够改善 T2D 患者的葡萄糖代谢,但由于氢气递送效率低,难以满足长效治疗需求。现有的口服氢分子药物在胃酸环境中释氢速率过快(如 Mg、MgH₂、CaH₂)或过慢(如 Fe 和 Zn),无法与胃排空时间(人类约 4 h^[59]、小鼠约 3 h^[60])相匹配。

如图 4(b)所示,针对上述锌铁原电池可通过调控锌铁比例以控制释氢速率和持续时间,从而实现释氢与小鼠胃代谢时间窗口(3 h)的匹配。动物实验表明,锌铁原电池可在胃酸环境下原位释放氢气,氢气随后积聚于肝脏、脂肪组织和骨骼肌等胰岛素抵抗相关组织。在针对肥胖糖尿病小鼠模型的治疗中,每日口服一次锌铁原电池显著改善了小鼠的慢性炎症和胰岛素抵抗,展现出微纳释氢材料在 T2D 治疗中的应用潜力。



(a) Zn-Fe 微纳米结构的原电池释氢示意图^[57]



(b) Zn-Fe 不同比例原电池释氢曲线^[57]

图 4 可控时间窗口的原位释氢微纳材料^[57]

Fig. 4 Time-window controllable in situ hydrogen-releasing micro/nanomaterials^[57]

3.2 物理手段原位释放氢气

物理手段通常利用外源激发实现原位释氢,其中光源激发备受关注。如图 5(a)所示,Wan 等设计了一种能够原位光合成氢气的脂质体纳米反应器(Lip NR)^[61],该系统由叶绿素 a(Chl a)、抗坏血酸(AA)和金纳米粒子(AuNPs)组成。在 660 nm 激

光照射下,叶绿素 a 吸收光子后激发产生电子-空穴,空穴从抗坏血酸获取电子后使叶绿 a 回到基态,金纳米粒子作为催化剂将电子和质子结合生成氢气。脂质体将反应限制在纳米尺度内,提高了光催化效率。动物实验表明,将 Lip NR 注射到脂多糖诱导的炎症小鼠后,经激光照射,可显著降低炎症部位活性氧(ROS)水平,缓解炎症反应。图 5(b)中,Zhang 等开展了以半导体聚合物点(Pdots)为光催化剂的原位光催化制氢治疗小鼠足底炎症的研究^[62]。Pdots 具有可调控的光学带隙和高电子转移效率,在宽光谱范围内表现出更高的氢气产量。实验显示,Pdots 产生的氢气表明穿过脂质双层到达病变组织,清除活性氧,展现了优异的抗炎性能。这些研究为光催化释氢治疗提供了重要依据。

然而,脂质体的电子供体负载能力有限,且紫外/可见光的穿透性差、光毒性强,限制了其实际应用。相比之下,近红外光因其更深的组织穿透性和更低的光散射性,成为光催化释氢的光源首选^[63]。图 5(c)中,Zhao 等研制出 Z 型结构的 SnS_{1.68}-WO_{2.41} 纳米催化剂,在 808 nm 波长近红外光下表现出优异性能^[64];图 5(d)中,Xu 等通过杂质掺杂成功合成新色型红聚合碳氮材料 RPCN,在 850~1 000 nm 的近红外波段内展现了高效的光催化能力^[65]。二者都为氢气的原位医疗提供了可行的方案,这些材料都可在近红外光照射下原位产氢,破坏肿瘤组织的氧化还原平衡,并消耗肿瘤微环境中的谷胱甘肽(GSH),从而实现对肿瘤的治疗。

除利用外界能量激发外,还可通过调控微纳材料的微观形貌,降低反应能垒,实现原位自发持续产氢。硅是地壳中第二丰富的元素,具有成本低、环境友好、生物相容性高、理论释氢量大的优点^[66]。然而,纯硅水解释氢速率较慢且会生成固体二氧化硅副产物,限制了其给药应用。You 等受到二维纳米材料结构的启发,构建了图 6 所示的超薄二维硅烯纳米片^[67],其厚度仅为原子级,具有高比表面积和丰富的活性位点,可显著改善反应动力学,实现高效释氢。硅烯表面的氢化悬垂键与水发生反应,快速释氢,清除活性氧,缓解氧化应激和炎症。在急性炎症性动物模型中,小鼠耳廓肿胀模型的实验结果表明,注射硅烯纳米片显著降低炎症细胞因子水平,抑制因氧化应激导致的炎症组织损伤。该材料可通过贴剂或注射方式实现原位释氢,为炎症治疗提供了新的可行性方案。

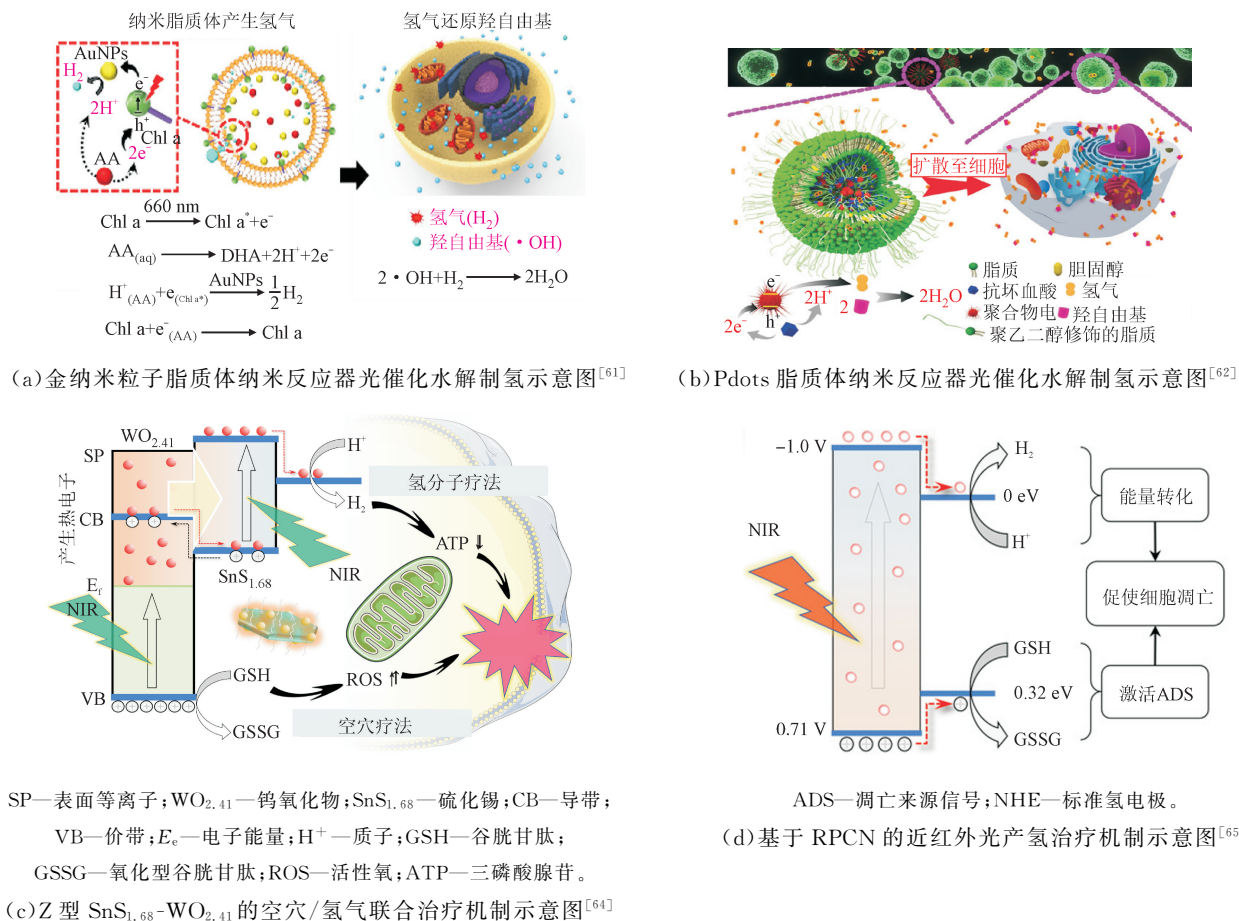


图 5 光催化的原位释氢微纳材料^[61-65]
Fig. 5 Photocatalytic in situ hydrogen-releasing micro/nanomaterials^[61-65]

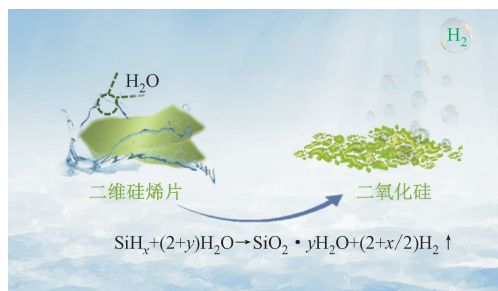


Fig. 6 Schematic illustration of the in situ hydrogen production through the efficient reaction between two-dimensional silicene nanosheets and water^[67]

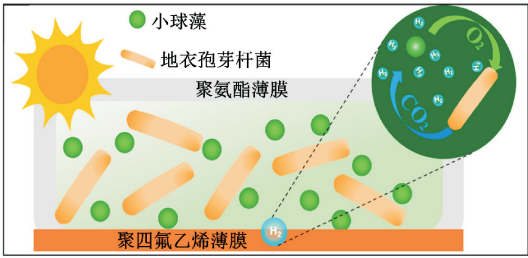
3.3 生物手段原位释氢

上述原位产氢的物理手段中,往往采用光催化材料利用光源能量进行持续原位产氢,这在生物手段中也有体现,如图 7(a)所示,Chen 等^[68]研发了一种由小球藻和地衣芽孢杆菌组成的细菌叶绿体系统 Bac-Chl 产氢水凝胶,利用藻类的无氧光合作用原位产氢以治疗糖尿病足溃疡。在光照条件下,地衣

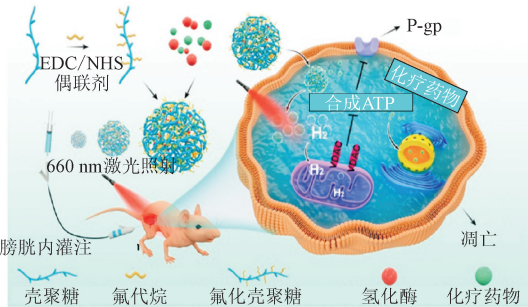
芽孢杆菌通过呼吸作用消耗氧气,为小球藻提供无氧环境,使其能够进行无氧光合作用并产生氢气。在日光照射下,该水凝胶贴剂可以持续产氢 60 h 以上,选择性地清除高反应性自由基,缓解氧化应激,促进糖尿病足溃疡的愈合。动物实验显示,使用该微生物水凝胶敷料 3 d 后,糖尿病大鼠足溃疡的创面愈合率接近 50%,为糖尿病的治疗提供了长期、非侵入式的治疗方案。

此外,仿生氢化代谢也是一种原位产氢的有效策略。微生物产氢主要源于其体内的氢化酶,如 [FeFe]-氢化酶,这是一种存在于多种微生物体中的金属酶^[69],它具有极宽的吸光波段,能够利用光能将质子可逆地还原为氢气。Sun 等设计了图 7(b)所示基于氢化酶的产氢纳米装置,通过模拟 [FeFe]-氢化酶的活性位点,合成了 [FeFe]TPP,并与氟化壳聚糖(FCS)和化疗药物吉西他滨(GEM)自组装形成 [FeFe]TPP/GEM/FCS 纳米颗粒,用于膀胱癌治疗^[70]。在 660 nm 激光照射下,纳米颗粒原位释氢,通过癌细胞抑制线粒体的功能阻碍 ATP 的生

成,并抑制癌细胞中 P-糖蛋白(P-gp),提高细胞内抗癌药物浓度。这种方法为癌症治疗提供了新的化疗策略,并展现出广阔的发展潜力。



(a)Bac-Chl 凝胶贴剂原位光催化产氢示意图^[68]



(b)[FeFe]TPP/GEM/FCS NPs 原位光催化产氢治疗小鼠膀胱癌示意图^[70]

图 7 与生物相关的光催化的原位释氢微纳材料^[68,70]

Fig. 7 Biologically related photocatalytic in situ hydrogen-releasing micro/nanomaterials^[68,70]

4 微纳释氢在协同治疗中的应用

协同治疗是指通过两种或多种治疗手段(如药物、物理治疗等),从而实现治疗效果的增强。这一方面能够实现互补,如一种药物攻击病原体,另一种药物干扰病原体的代谢,结合后更好地灭杀病原体;另一方面能够同时攻击病原体或肿瘤细胞的多个靶点,使其难以适应或是变异,从而减少耐药性。氢分子由于其抗氧化、抗炎等能力在对肿瘤的治疗中效果卓越,往往能够配合多种化疗药物或是多种疗法实现对肿瘤疾病的协同治疗。

使用氢分子与化疗药物协同是一种有效的治疗癌症手段,如图 8(a)所示,Yao 等^[71]设计了一种新型的卟啉-铁金属有机骨架(Fe-MOF)纳米晶体,其多孔结构可装载化疗药物多柔比星(DOX)形成 DOX@Fe-MOF 纳米晶体。在正常体液环境中,该晶体稳定存在,而在肿瘤酸性环境中,其结构降解,释放 DOX 和氢气。氢气通过下调多药耐药细胞中P-糖蛋白的表达,降低药物外排,同时有利于 DOX 在肿瘤细胞中的累积,增加对肿瘤 DNA 的损伤。此外,氢气激

活 M1 型巨噬细胞,下调基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的表达,抑制肿瘤转移。图 8(b)表明,DOX@Fe-MOF 纳米晶体在小鼠肿瘤模型中能有效抑制肿瘤生长并防止转移,展示了协同治疗的潜力,其中***表示 p 小于 0.001。

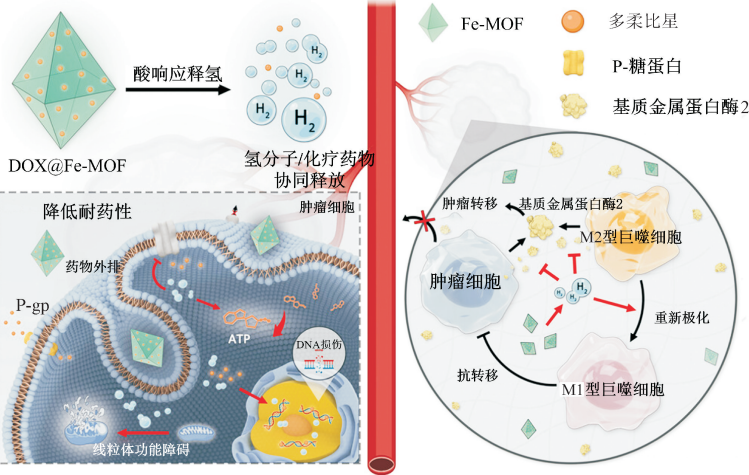
钙离子在多个细胞进程中扮演着重要的角色,过高的钙离子浓度会使癌细胞因钙过载而死亡,依此 Gong 等^[72]通过液相剥离法合成了直径达 8 nm 的 CaH_2 纳米颗粒,实现钙氢化物的纳米化(见图 8(c))。这些纳米颗粒在水中可快速生成氢气、氢氧根以及钙离子,氢氧根中和肿瘤酸性环境,钙离子诱导肿瘤细胞钙超负荷,而氢气通过抗炎和抗肿瘤特性进一步抑制癌细胞生长。在体内实验中, CaH_2 纳米颗粒局部注射后对肿瘤生长有明显抑制作用,同时激活免疫系统,促进免疫细胞浸润肿瘤组织,显示了其良好的治疗潜力。在小鼠肿瘤模型中,直接将 CaH_2 纳米颗粒注射至肿瘤内部,如图 8(d)所示,与对照组和 CaO 组相比, CaH_2 纳米颗粒显著抑制了肿瘤的生长,表明其具有强效的抗肿瘤能力,并且 CaH_2 纳米颗粒的降解产物 Ca^{2+} 与氢气不会对身体产生长期伤害,这为癌症的协同治疗提供了更优的选择。

除了与药物进行协同,氢分子与其他疗法也能对肿瘤产生很好的协同疗效见图 9。如图 9(a)所示,Chen 等通过设计了 PCN-224@Pd/H_2 纳米系统,将钯纳米晶体与 MOF 结构结合,实现了肿瘤微环境下的缓释氢气利用氢分子协同增强光动力治疗(PDT)疗效^[73]。在肿瘤治疗过程中,氢分子一方面通过选择性清除自由基来维持正常细胞内的 ROS 平衡,从而减少 PDT 对健康细胞的损伤;另一方面,氢分子能够降低肿瘤细胞内的 ROS 水平,削弱其抗氧化防御系统的功能,为肿瘤细胞的进一步抑制创造有利条件。图 9(b)结果表明,在针对 MDA-MB-231 肿瘤负荷小鼠模型的对照实验中,协同治疗组(PCN-224@Pd/H_2 + 激光)表现出最佳的肿瘤抑制效果,该组肿瘤质量显著降低,肿瘤抑制率达到 84.8%,远超过单一疗法氢疗法的 53.8%与 PDT 组的 67.2%,其中*表示 p 小于 0.05。

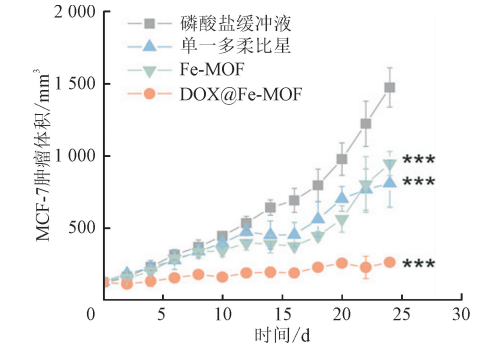
光热疗法(PTT)是通过光热剂(PTA)吸收近红外光的光能,转化为热能,进而产生高温,诱导癌细胞凋亡的一种极具前景的肿瘤治疗方法^[75-76]。Yuan 等^[74]开发了酸响应性的原位氢气纳米发生器 AB@MPDA-PEG ,即将氨基硼烷(AB)作为产氢前药装载到介孔聚多巴胺纳米颗粒(MPDA NPs)上。如图 9(c)所示, AB@MPDA-PEG 纳米颗粒在肿瘤

组织中展现出高渗透性和滞留效应,能够在肿瘤组织中积累,并在酸性肿瘤微环境响应性水解产氢。氢分子一方面通过选择性清除正常细胞中的 ROS,来减轻光热疗法对正常细胞的损伤;另一方面氢分子可以清除肿瘤细胞中的 ROS,从而减弱其抗氧化

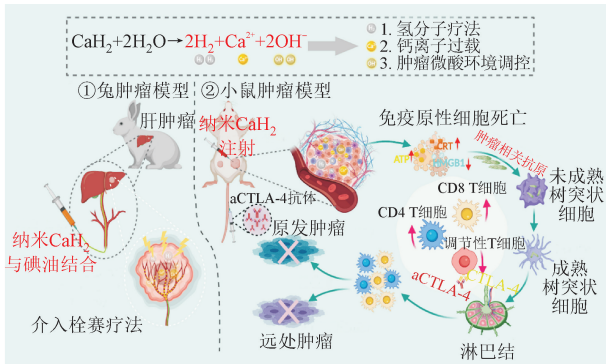
防御,增强其对光热疗法的敏感性。图 9(d)动物实验表明,在经过 24 d 的治疗后,协同治疗组的肿瘤几乎完全消失,单一治疗组的小鼠肿瘤质量明显高于协同治疗组,进一步验证了氢分子与光热疗法联合应用的显著疗效。



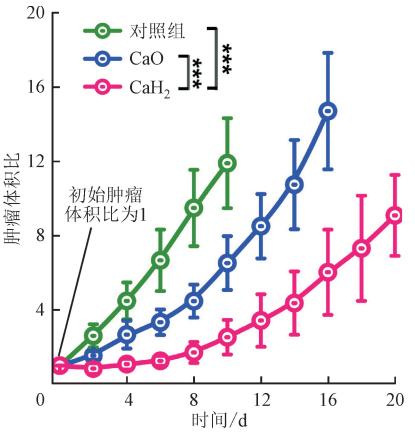
(a)DOX@Fe-MOF 纳米晶体的酸响应释氢系统化疗药物治疗示意图^[71]



(b)氢分子协同化疗药物对小鼠的肿瘤治疗效果^[71]



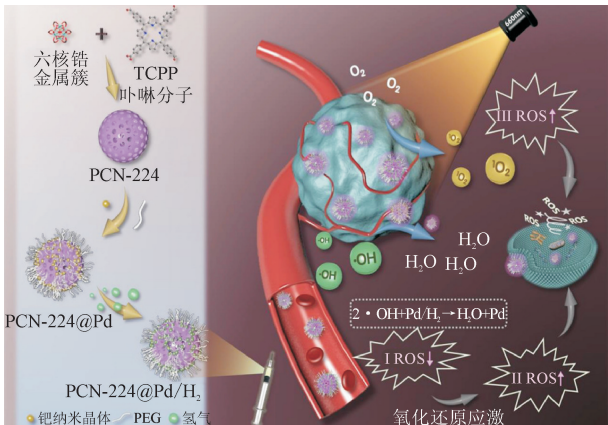
(c)纳米级 CaH₂ 释氢与钙离子协同治疗肿瘤示意图^[72]



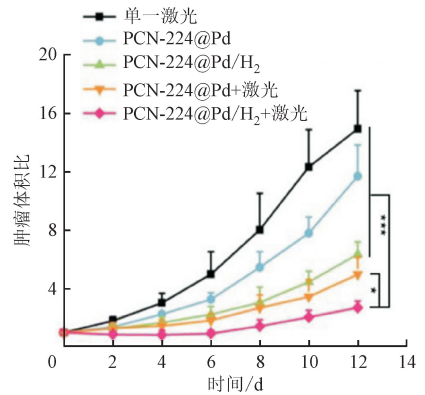
(d)氢分子协同钙离子对小鼠的肿瘤治疗效果^[72]

图 8 与生物相关的光催化的原位释氢微纳材料^[71,72]

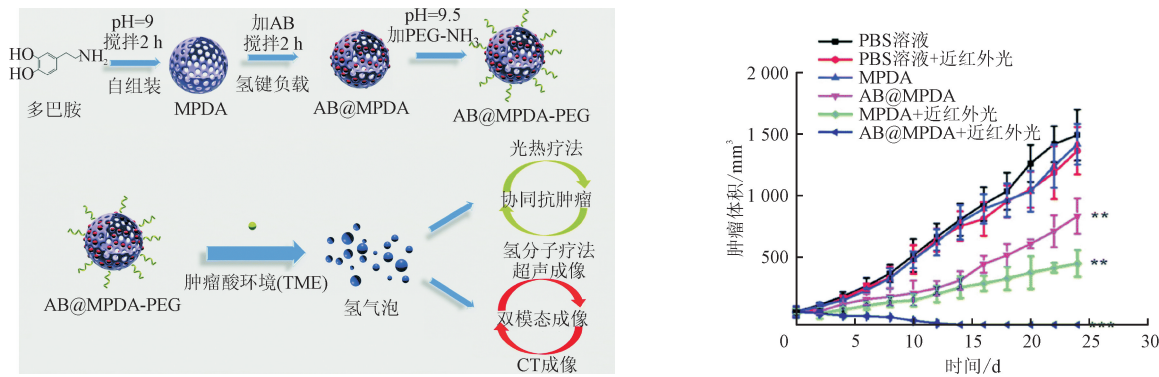
Fig. 8 Biologically related photocatalytic in situ hydrogen-releasing micro/nanomaterials^[71,72]



(a)PCN-224@Pd/H₂ 纳米系统的合成及其氢/光动力协同治疗示意图^[73]



(b)氢分子协同光动力治疗肿瘤疗效^[73]



(c) AB@MPDA-PEG 合成及在肿瘤微环境产氢协同光热疗法示意图^[74] (d) 氢分子协同光热疗法对治疗肿瘤疗效^[74]

图 9 与生物相关的光催化的原位释氢微纳材料^[73,74]

Fig. 9 Biologically related photocatalytic in situ hydrogen-releasing micro/nanomaterials^[73,74]

5 总结与展望

氢分子医学逐渐成为现代医学领域中的前沿方向,在氢分子的多种给药手段中,依托于微纳材料的释氢手段逐渐成为研究的热点方向。不同的释氢方式(吸附载氢、原位释氢)展示了多样化的给氢应用前景,相较于通过吸附载氢的微纳材料,原位释氢的微纳材料更具优势,其具有更加可控的释氢能力及在靶向部位生成氢气的特性。在化学手段的原位释氢中,可以根据人体内部环境的 pH 值进而调控释放,提高了氢分子医疗的靶向性,同时可以通过包被材料、原电池配比等手段进行调控释氢速率,以实现更好的对症治疗。在物理手段及生物手段的原位释氢中,常采用外部光源进行激发,具有空间靶向性,对特定组织和病变区域进行治疗,减少对正常组织的侵入,同时外源相较于内源 pH 值的变化更加易于控制,这也意味着释氢手段更加方便、快捷。对于内外源的把控是后续原位产氢方案设计的一大重点,针对内源(pH 值、低氧、高 ROS)的设计能够使得产氢材料智能响应,自主调节氢气释放,与病灶匹配;通过对外源(光、磁场、超声)响应,局部地多次治疗,提高治疗灵活性,这是后续原位氢医疗的发展方向。

在氢分子协同治疗肿瘤疾病方面,氢分子凭借其抗氧化、抗炎和调节细胞信号传导等特性,是现阶段多模态治疗的理想选择。通过将氢分子与化疗药物、多种疗法协同,不仅能够增强疗效,还能有效降低治疗的毒副作用,实现精准靶向治疗。尽管如此,氢分子在与协同治疗中的实际应用仍面临若干挑战。微纳材料在治疗中的长时间生物相容性尚需验证,对于长期肿瘤疾病的治疗,材料的降解产物后续是否会引发免疫反应仍存疑点。其次,如何确保不

同病灶处实现氢气的精准释放,尤其是在复杂的病理环境中,保持材料在正常区域的稳定性与病理区域的反应性,是未来研究的重点。此外,微纳材料的制备工艺复杂且成本较高,如何在确保疗效的前提下实现规模化生产,是推动其临床转化的关键。

未来的发展方向将聚焦于设计具有智能响应特性、可控释氢的微纳材料,通过与其他治疗模式的协同,进一步提高治疗的靶向性与有效性。同时,随着生物医学和材料科学的深入交叉,氢气治疗有望在肿瘤疾病领域取得新的突破。在政策支持和技术革新的推动下,微纳材料在氢气释放和协同治疗中的应用前景广阔,有望成为医学治疗的新兴领域,为人类疾病的预防和治疗提供全新路径。

参考文献:

[1] OHSAWA I, ISHIKAWA M, TAKAHASHI K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals [J]. Nature Medicine, 2007, 13(6): 688-694.

[2] OHTA S. Molecular hydrogen as a novel antioxidant; overview of the advantages of hydrogen for medical applications [J]. Methods in Enzymology, 2015, 555: 289-317.

[3] SETSUKINAI K I, URANO Y, KAKINUMA K, et al. Development of novel fluorescence probes that can reliably detect reactive oxygen species and distinguish specific species [J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(5): 3170-3175.

[4] IGARASHI T, OHSAWA I, KOBAYASHI M, et al. Hydrogen prevents corneal endothelial damage in phacoemulsification cataract surgery [J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 31190.

[5] CHENG Danyu, LONG Jiangang, ZHAO Lin, et al.

- Hydrogen: a rising star in gas medicine as a mitochondria-targeting nutrient via activating Keap1-Nrf2 antioxidant system [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(12): 2062.
- [6] ZHANG Hongqiao, DAVIES K J A, FORMAN H J. Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, 88(Part B): 314-336.
- [7] GHARIB B, HANNA S, ABDALLAHI O M, et al. Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasite-induced liver inflammation [J]. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences: Series III Sciences de la Vie*, 2001, 324(8): 719-724.
- [8] YU Jianhua, ZHANG Weiguang, ZHANG Rongguo, et al. Molecular hydrogen attenuates hypoxia/reoxygenation injury of intrahepatic cholangiocytes by activating Nrf2 expression [J]. *Toxicology Letters*, 2015, 238(3): 11-19.
- [9] XIE Keliang, ZHANG Yang, WANG Yaoqi, et al. Hydrogen attenuates sepsis-associated encephalopathy by NRF2 mediated NLRP3 pathway inactivation [J]. *Inflammation Research*, 2020, 69(7): 697-710.
- [10] YU Yang, YANG Yongyan, YANG Man, et al. Hydrogen gas reduces HMGB1 release in lung tissues of septic mice in an Nrf2/HO-1-dependent pathway [J]. *International Immunopharmacology*, 2019, 69: 11-18.
- [11] CAI Wenwen, ZHANG Minghua, YU Yongsheng, et al. Treatment with hydrogen molecule alleviates TNF α -induced cell injury in osteoblast [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2013, 373(1/2): 1-9.
- [12] JIN Zhaokui, ZHAO Penghe, GONG Wanjun, et al. Fe-porphyrin: a redox-related biosensor of hydrogen molecule [J]. *Nano Research*, 2023, 16(2): 2020-2025.
- [13] 陶鸽如, 秦树存. 氢生物医学效应在疏解自由基氧化应激的分子机制 [J]. *生物技术进展*, 2022, 12(4): 490-496.
- TAO Geru, QIN Shucun. Molecular mechanism of hydrogen biomedicine in relieving free radical oxidative stress [J]. *Current Biotechnology*, 2022, 12(4): 490-496.
- [14] 赵敏, 秦树存. 氢气生物医学效应的发现、研究与应用 [J]. *山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报*, 2021, 42(5): 339-346.
- ZHAO Min, QIN Shucun. Discovery, research and application of hydrogen biomedical effects [J]. *Journal of Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences*, 2021, 42(5): 339-346.
- [15] 江雪, 刘伯言, 吴逢霖, 等. 氢分子应用于疾病治疗的临床研究进展 [J]. *山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报*, 2023, 44(7): 552-560.
- JIANG Xue, LIU Boyan, WU Fenglin, et al. Progress in clinical research on the use of hydrogen molecules in the treatment of diseases [J]. *Journal of Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences*, 2023, 44(7): 552-560.
- [16] SHI Qiao, LIAO Kangshu, ZHAO Kailiang, et al. Hydrogen-rich saline attenuates acute renal injury in sodium taurocholate-induced severe acute pancreatitis by inhibiting ROS and NF- κ B pathway [J]. *Mediators of Inflammation*, 2015, 2015(1): 685043.
- [17] SHAO Anwen, WU Haijian, HONG Yuan, et al. Hydrogen-rich saline attenuated subarachnoid hemorrhage-induced early brain injury in rats by suppressing inflammatory response: possible involvement of NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome [J]. *Molecular Neurobiology*, 2016, 53(5): 3462-3476.
- [18] QIN Zhexue, YU Pan, QIAN Dehui, et al. Hydrogen-rich saline prevents neointima formation after carotid balloon injury by suppressing ROS and the TNF- α /NF- κ B pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 343-350.
- [19] ZHANG Guangchao, LI Zhe, MENG Chao, et al. The anti-inflammatory effect of hydrogen on lung transplantation model of pulmonary microvascular endothelial cells during cold storage period [J]. *Transplantation*, 2018, 102(8): 1253-1261.
- [20] CHEN Meihong, ZHANG Jie, CHEN Yun, et al. Hydrogen protects lung from hypoxia/re-oxygenation injury by reducing hydroxyl radical production and inhibiting inflammatory responses [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 8004.
- [21] RADYUK S N. Mechanisms underlying the biological effects of molecular hydrogen [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2021, 27(5): 626-735.
- [22] ONO H, NISHIJIMA Y, ADACHI N, et al. A basic study on molecular hydrogen (H₂) inhalation in acute cerebral ischemia patients for safety check with physiological parameters and measurement of blood H₂ level [J]. *Medical Gas Research*, 2012, 2(1): 21.
- [23] GUAN Weijie, WEI Chunhua, CHEN Ailan, et al. Hydrogen/oxygen mixed gas inhalation improves disease severity and dyspnea in patients with Coronavirus disease 2019 in a recent multicenter, open-label clinical trial [J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2020, 12(6): 3448-3452.

- [24] ZENG Yingying, GUAN Weijie, WANG Kai, et al. Effect of hydrogen/oxygen therapy for ordinary COVID-19 patients; a propensity-score matched case-control study [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2023, 23(1): 440.
- [25] LIU Xiaoyu, MA Cuiqing, WANG Xiaoyu, et al. Hydrogen coadministration slows the development of COPD-like lung disease in a cigarette smoke-induced rat model [J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2017, 12: 1309-1324.
- [26] ZHENG Zeguang, SUN Wuzhuang, HU Jieying, et al. Hydrogen/oxygen therapy for the treatment of an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group controlled trial [J]. *Respiratory Research*, 2021, 22(1): 149.
- [27] HUANG Peikai, WEI Shushan, HUANG Weihua, et al. Hydrogen gas inhalation enhances alveolar macrophage phagocytosis in an ovalbumin-induced asthma model [J]. *International Immunopharmacology*, 2019, 74: 105646.
- [28] LEBARON T W, LAHER I, KURA B, et al. Hydrogen gas: from clinical medicine to an emerging ergogenic molecule for sports athletes 1 [J]. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2019, 97(9): 797-807.
- [29] 赵云来, 宋国华, 程岳雷, 等. 地塞米松联合吸入高浓度氢气对百草枯中毒大鼠的治疗作用 [C]//2016 中国中毒救治首都论坛暨第八届全国中毒及危重症救治学术会议论文集. 北京: 中国毒理学会. 2016: 163-169.
- [30] KAJIYA M, SATO K, SILVA M J B, et al. Hydrogen from intestinal bacteria is protective for concanavalin A-induced hepatitis [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, 386(2): 316-321.
- [31] AZUMA T, YAMANE M, EKUNI D, et al. Drinking hydrogen-rich water has additive effects on non-surgical periodontal treatment of improving periodontitis: a pilot study [J]. *Antioxidants*, 2015, 4(3): 513-522.
- [32] TAMAKI N, ORIHUELA-CAMPOS R C, FUKUI M, et al. Hydrogen-rich water intake accelerates oral palatal wound healing via activation of the Nrf2/antioxidant defense pathways in a rat model [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016(1): 5679040.
- [33] QIAN Liren, SHEN Jianliang, CHUAI Yunhai, et al. Hydrogen as a new class of radioprotective agent [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2013, 9(9): 887-894.
- [34] TOMOFUJI T, KAWABATA Y, KASUYAMA K, et al. Effects of hydrogen-rich water on aging periodontal tissues in rats [J]. *Scientific Reports*, 2014, 4(1): 5534.
- [35] ZHANG Yi, SU Wenjun, CHEN Ying, et al. Effects of hydrogen-rich water on depressive-like behavior in mice [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 23742.
- [36] 杨建鸿, 刘伯言, 陈军, 等. 纳米气泡氢气处理对咪喹莫特诱导银屑病小鼠模型的影响 [J]. *生物技术进展*, 2024, 14(4): 676-684.
- YANG Jianhong, LIU Boyan, CHEN Jun, et al. Effects of pre-treatment of nanobubble hydrogen water on the mouse psoriasis induction by imiquimod [J]. *Current Biotechnology*, 2024, 14(4): 676-684.
- [37] LIU Fangting, XU Shengming, XIANG Zhenghua, et al. Molecular hydrogen suppresses reactive astrogliosis related to oxidative injury during spinal cord injury in rats [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2014, 20(8): 778-786.
- [38] LI Guomin, JI Muhuo, SUN Xuejun, et al. Effects of hydrogen-rich saline treatment on polymicrobial sepsis [J]. *Journal of Surgical Research*, 2013, 181(2): 279-286.
- [39] SUN Qiang, CAI Jianmei, LIU Shulin, et al. Hydrogen-rich saline provides protection against hyperoxic lung injury [J]. *Journal of Surgical Research*, 2011, 165(1): e43-e49.
- [40] ONO H, NISHIJIMA Y, ADACHI N, et al. Improved brain MRI indices in the acute brain stem infarct sites treated with hydroxyl radical scavengers, edaravone and hydrogen, as compared to edaravone alone: a non-controlled study [J]. *Medical Gas Research*, 2011, 1(1): 12.
- [41] 李悦娴, 秦树存, 张锦. 富氢气对小鼠脓毒症胰腺损伤的改善作用 [J]. *天津医药*, 2021, 49(8): 808-812.
- LI Yuexian, QIN Shucun, ZHANG Jin. The effect of hydrogen-rich saline on pancreatic injury in septic mice [J]. *Tianjin Medical Journal*, 2021, 49(8): 808-812.
- [42] ZHOU Gaoxin, GOSHI E, HE Qianjun. Micro/nano-materials-augmented hydrogen therapy [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2019, 8(16): 1900463.
- [43] LOCHAN R C, HEAD-GORDON M. Computational studies of molecular hydrogen binding affinities: the role of dispersion forces, electrostatics, and orbital interactions [J]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2006, 8(12): 1357-1370.
- [44] SCHMITZ B, MÜLLER U, TRUKHAN N, et al.

- Heat of adsorption for hydrogen in microporous high-surface-area materials [J]. *ChemPhysChem*, 2008, 9 (15): 2181-2184.
- [45] 原野, 王明, 周云琪, 等. 金属有机框架孔径调控进展 [J]. *化工学报*, 2020, 71(2): 429-450.
YUAN Ye, WANG Ming, ZHOU Yunqi, et al. Progress in pore size regulation of metal-organic frameworks [J]. *CIESC Journal*, 2020, 71(2): 429-450.
- [46] RÖNNEBRO E C E, MAJZOUB E H. Recent advances in metal hydrides for clean energy applications [J]. *MRS Bulletin*, 2013, 38(6): 452-458.
- [47] ZHAO Penghe, JIN Zhaokui, CHEN Qian, et al. Local generation of hydrogen for enhanced photothermal therapy [J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 4241.
- [48] ZHOU Gaoxin, WANG Yingshuai, JIN Zhaokui, et al. Porphyrin-palladium hydride MOF nanoparticles for tumor-targeting photoacoustic imaging-guided hydrogenothermal cancer therapy [J]. *Nanoscale Horizons*, 2019, 4(5): 1185-1193.
- [49] KONG Lei, CHEN Chuanrui, MOU Fangzhi, et al. Magnesium particles coated with mesoporous nanoshells as sustainable therapeutic-hydrogen suppliers to scavenge continuously generated hydroxyl radicals in long term [J]. *Particle & Particle Systems Characterization*, 2019, 36(2): 1800424.
- [50] WAN Weilin, LIN Y J, SHIH P C, et al. An in situ depot for continuous evolution of gaseous H_2 mediated by a magnesium passivation/activation cycle for treating osteoarthritis [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2018, 57(31): 9875-9879.
- [51] ZHANG Wenjing, ZENG Lingting, YU Huan, et al. Injectable spontaneous hydrogen-releasing hydrogel for long-lasting alleviation of osteoarthritis [J]. *Acta Biomaterialia*, 2023, 158: 163-177.
- [52] DAMAGHI M, WOJTKOWIAK J W, GILLIES R J. pH sensing and regulation in cancer [J]. *Frontiers in Physiology*, 2013, 4: 370.
- [53] YANG Tian, JIN Zhaokui, WANG Zhihao, et al. Intratumoral high-payload delivery and acid-responsive release of H_2 for efficient cancer therapy using the ammonia borane-loaded mesoporous silica nanomedicine [J]. *Applied Materials Today*, 2018, 11: 136-143.
- [54] CAO Lin, HUANG Tianqiao, CHEN Xiaohong, et al. Uncovering the interplay between pH receptors and immune cells: potential drug targets (review) [J]. *Oncology Reports*, 2021, 46(4): 228.
- [55] JI Yucheng, HU Yuwei, FENG Yubo, et al. Mitochondrial ‘birth-death’ coordinator: an intelligent hydrogen nanogenerator to enhance intervertebral disc regeneration [J]. *Biomaterials*, 2025, 313: 122764.
- [56] LIU Hua, CHEN Danyang, YANG Xinhui, et al. Intestine-targeted controlled hydrogen-releasing MgH_2 microcapsules for improving the mitochondrial metabolism of inflammatory bowel disease [J]. *Advanced Functional Materials*, 2024, 34(33): 2316227.
- [57] LIU Boyan, LV Peixun, ZHANG Xiaoyi, et al. Zn-Fe primary battery-enabled controlled hydrogen release in stomach for improving insulin resistance in obesity-associated type 2 diabetes [J]. *Bioactive Materials*, 2024, 33: 242-250.
- [58] MLINAR B, MARC J, JANEZ A, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2007, 375(1/2): 20-35.
- [59] GOYAL R K, GUO Yanmei, MASHIMO H. Advances in the physiology of gastric emptying [J]. *Neurogastroenterology & Motility*, 2019, 31(4): e13546.
- [60] SCHWARZ R, KASPAR A, SEELIG J, et al. Gastrointestinal transit times in mice and humans measured with ^{27}Al and ^{19}F nuclear magnetic resonance [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2002, 48(2): 255-261.
- [61] WAN Weilin, LIN Y J, CHEN H L, et al. In situ nanoreactor for photosynthesizing H_2 gas to mitigate oxidative stress in tissue inflammation [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(37): 12923-12926.
- [62] ZHANG Boyu, WANG Fei, ZHOU Hua, et al. Polymer dots compartmentalized in liposomes as a photocatalyst for in situ hydrogen therapy [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, 58(9): 2744-2748.
- [63] MURA S, NICOLAS J, COUVREUR P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery [J]. *Nature Materials*, 2013, 12(11): 991-1003.
- [64] ZHAO Bin, WANG Yingshuai, YAO Xianxian, et al. Photocatalysis-mediated drug-free sustainable cancer therapy using nanocatalyst [J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 1345.
- [65] XU Yangsen, FAN Mingjian, YANG Wenjuan, et al. Homogeneous carbon/potassium-incorporation strategy for synthesizing red polymeric carbon nitride capable of near-infrared photocatalytic H_2 production [J]. *Advanced Materials*, 2021, 33(39): 2101455.
- [66] YANG Bowen, CHEN Yu, SHI Jianlin. Mesoporous

- silica/organosilica nanoparticles: synthesis, biological effect and biomedical application [J]. *Materials Science and Engineering: R Reports*, 2019, 137: 66-105.
- [67] YOU Yanling, ZHU Yaxuan, JIANG Junjie, et al. Water-enabled H₂ generation from hydrogenated silicon nanosheets for efficient anti-inflammation [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2022, 144 (31): 14195-14206.
- [68] CHEN Huanhuan, GUO Yunfei, ZHANG Zhewei, et al. Symbiotic algae-bacteria dressing for producing hydrogen to accelerate diabetic wound healing [J]. *Nano Letters*, 2022, 22(1): 229-237.
- [69] CAMMACK R. Hydrogenase sophistication [J]. *Nature*, 1999, 397(6716): 214-215.
- [70] SUN Rui, LIU Xiaocen, LI Guangzhi, et al. Photoactivated H₂ nanogenerator for enhanced chemotherapy of bladder cancer [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(7): 8135-8148.
- [71] YAO Xianxian, CHEN Danyang, ZHAO Bin, et al. Acid-degradable hydrogen-generating metal-organic framework for overcoming cancer resistance/metastasis and off-target side effects [J]. *Advanced Science*, 2022, 9(10): 2101965.
- [72] GONG Fei, XU Jiachen, LIU Bo, et al. Nanoscale CaH₂ materials for synergistic hydrogen-immune cancer therapy [J]. *Chem*, 2022, 8(1): 268-286.
- [73] CHEN Jiajie, LIN Shiyang, ZHAO Doudou, et al. Palladium nanocrystals-engineered metal-organic frameworks for enhanced tumor inhibition by synergistic hydrogen/photodynamic therapy [J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(4): 2006853.
- [74] DENG Ronghui, ZOU Meizhen, ZHENG Diwei, et al. Nanoparticles from cuttlefish ink inhibit tumor growth by synergizing immunotherapy and photothermal therapy [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(8): 8618-8629.
- [75] YUAN Guanglong, CEN Jieqiong, LIAO Jiamin, et al. In situ hydrogen nanogenerator for bimodal imaging guided synergistic photothermal/hydrogen therapies [J]. *Nanoscale*, 2021, 13(37): 15576-15589.
- [76] WANG Shibo, LIU Xinhua, LI Bin, et al. Bacteria-assisted selective photothermal therapy for precise tumor inhibition [J]. *Advanced Functional Materials*, 2019, 29(35): 1904093.

(编辑 杜秀杰)