

## 综述

## 低氘水生物学效应的研究进展

罗安玲, 郑有丽, 丛峰松

上海交通大学 生命科学技术学院, 上海 200240

**[摘要]** 低氘水 (deuterium-depleted water, DDW) 是氘体积分数低于 0.015% 的水, 又称贫氘水或超轻水。低氘水具有一系列生物学效应, 如抗肿瘤、抗氧化、降血糖、抗抑郁等作用, 可影响生物体的生化代谢过程。而且, 低氘水使用方便, 无不良反应, 可作为临床治疗的辅助剂。该文就低氘水生物学效应的研究进展作一综述。

**[关键词]** 低氘水; 生物学效应; 辅助治疗剂

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.04.022 **[中图分类号]** O628 **[文献标志码]** A

## Research progress of biological effects of deuterium-depleted water

LUO An-ling, ZHENG You-li, CONG Feng-song

School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

**[Abstract]** When the deuterium concentration of water is lower than 0.015%, the water is known as deuterium-depleted water (DDW), deuterium-poor water or super light water. Deuterium-depleted water may affect the biochemical and metabolic processes of living organisms, for it has some biological effects such as anticancer effect, antioxidant effect, hypoglycemic effect, antidepressant effect and so on. Deuterium-depleted water appears to have little toxic side effects and is convenient to administer, so it may act as an adjuvant therapeutic agent in clinical treatment of diseases. In this paper, advances in research on biological effects of deuterium-depleted water were reviewed.

**[Key words]** deuterium-depleted water; biological effects; adjuvant therapeutic agent

水分子由氢原子和氧原子组成。氢元素有 3 个同位素——氕 ( $^1\text{H}$ )、氘 ( $^2\text{D}$ ) 和氚 ( $^3\text{T}$ )。H 和 D 是非放射性稳定同位素, 而 T 是放射性元素。在自然界中, H 含量最多, D 含量很少, T 含量极微。若水分子  $\text{H}_2\text{O}$  中的 H 分别被 D 和 T 替代, 则形成重水  $\text{D}_2\text{O}$  和超重水  $\text{T}_2\text{O}$ 。天然水是  $\text{H}_2\text{O}$  和  $\text{D}_2\text{O}$  的混合物, 其中, 氘和氢的比例 (D/H) 约为 1:6 600, 即水中氘的体积分数为 0.015%<sup>[1]</sup>。通常, 把氘浓度低于 0.015% (150 ppm) 的水称为低氘水 (deuterium-depleted water, DDW), 又称贫氘水或超轻水。

1931 年, 美国化学家 Harold Clayton Urey 首次发现了氘元素。由于氢和氘质量的不同, 导致了两者物理化学性质的差异。 $\text{D}_2\text{O}$  的密度、黏度、熔点和沸点均高于  $\text{H}_2\text{O}$ <sup>[2]</sup>。高浓度的氘会导致细胞有丝分裂过程停滞, 引起细胞代谢和相关酶活性的改变, 以及改变细胞的生理状态和形态结构<sup>[3-4]</sup>。Kushner 等<sup>[5]</sup>报道, 当氘浓度升至 25% 时, 重水会对生命体神经系统和肝脏产生毒害作用, 引起神经疾病、

贫血症及其他并发症等疾病。相反, 低氘水却对生命体有一定的积极作用。在诱导细胞凋亡过程中, 低氘水会激活 DNA 修复系统, 显著减少单链 DNA 的断裂, 提高细胞防御系统的效率<sup>[6-7]</sup>。

1993 年, Somlyai 等<sup>[1]</sup>研究发现, 低氘水会降低  $\text{L}_{929}$  成纤维细胞系的生长速度, 抑制小鼠移植瘤的生长, 从而提出氘的自然丰度能引发并且维持细胞的正常增殖。自此, 低氘水的生物学效应逐步引起了许多研究者的关注。地球上水体的氘浓度范围为 14 ~ 150 ppm, 低氘水主要以冰川水的形式存在, 氘浓度约为 130 ppm<sup>[8]</sup>。而研究人员对低氘水研究的氘浓度范围为 20 ~ 110 ppm, 可以通过同位素真空蒸馏法制备低氘水<sup>[9-10]</sup>。低氘水有一系列生物学效应, 如抗抑郁、抗氧化、抗衰老、抗辐射、降血糖、保护心血管系统、抗肿瘤等作用。可见, 低氘水在保健品、化妆品及医学领域有潜在的应用价值。本文就近年低氘水生物学效应的研究进展作一综述。

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81272478) (National Natural Science Foundation of China, 81272478)。

**[作者简介]** 罗安玲 (1994—), 女, 侗族, 硕士生; 电子信箱: luolanling@163.com。

**[通信作者]** 丛峰松, 电子信箱: fscong@sjtu.edu.cn。



## 1 低氘水的抗肿瘤作用

低氘水的抗肿瘤作用是低氘水生物学效应的研究热点。低氘水对多种肿瘤细胞的增殖有抑制作用,可作为癌症的辅助治疗剂。2010年,关于低氘水研究的第一次国际学术会议着重探讨了低氘水的抗肿瘤作用,探究其生物学效应,并提出开展低氘水在其他领域的应用研究<sup>[11]</sup>。

近年来,体外细胞培养实验的研究表明,低氘水单独使用时对肺癌细胞 A549、鼻咽癌细胞 (CNE-1、CNE-2、5-8F、6-10B、Sunc-1)、前列腺癌细胞 PC-3、乳腺癌细胞 (MDA、MCF-7)、结肠癌细胞 HT-29 和黑色素瘤细胞 (M14、HT-199) 等具有明显的抗肿瘤作用。Cong 等<sup>[12]</sup> 研究发现,低氘水在体外可抑制人肺腺癌 A549 细胞的增殖,改变癌细胞的形态结构和细胞周期 (出现 S 期阻滞),诱导癌细胞凋亡。Wang 等<sup>[13]</sup> 报道,低氘水对鼻咽癌细胞增殖、癌细胞集落形成及癌细胞的侵袭能力均有抑制作用,对癌细胞的生长周期也有阻滞作用。通过检测细胞蛋白的表达水平发现,低氘水会促进醌氧化还原酶 1 (NADPH:quinone oxidoreductase-1, NQO1) 的表达,而抑制核增殖抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的表达。NQO1 蛋白与醌类物质解毒、抗癌药物生物激活、p53 蛋白稳定性调节及肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 诱导凋亡效应密切相关,从而在细胞的转化、凋亡及保护中发挥重要作用;PCNA 蛋白与细胞生长速率有关;MMP-9 蛋白与促进癌细胞转移有关。所以,低氘水对癌细胞增殖的抑制作用可能与其对 NQO1 蛋白的促进表达、对 PCNA 和 MMP9 蛋白的抑制表达有关。Somlyai 等<sup>[14]</sup> 用低氘水对 PC-3 (前列腺癌)、MDA (乳腺癌)、HT-29 (结肠癌)、M14 (黑色素瘤) 4 种癌细胞进行研究,发现低氘水对癌细胞的增殖周期有延缓作用。Nagy 等<sup>[15]</sup> 采用实时无标记细胞分析 (RTCA) 技术,发现低氘水对 MCF-7 (乳腺癌)、HT-199 (黑色素瘤)、A-549 (肺癌) 3 种癌细胞增殖有抑制作用。Roumyantsev 等<sup>[16]</sup> 采用 FAC-扫描细胞荧光技术,发现低氘水对急性髓细胞白血病和急性淋巴细胞白血病的细胞增殖有抑制作用。

但是, Soleymanjahi 等<sup>[17]</sup> 采用 MTT 法,研究低氘水在体外对 MDA-MB-231 (乳腺癌)、PC-3 (前列腺癌)、AGS (胃癌)、U-87MG (多形性成胶质细胞瘤)、HCT-116 (结肠癌) 5 种癌细胞的作用时发现,低氘水单独作用时对癌细胞增殖无明显影响,而低氘水与紫杉醇共同作用时,对癌细胞增殖有抑制作用;而且,这是一种选择性的抗肿瘤作用,对 MDA-MB-231、PC-3、AGS 和 U-87MG

癌细胞增殖有抑制作用,其中对 MDA-MB-231 癌细胞增殖的抑制作用最明显,而对 HCT-116 癌细胞增殖却无抑制作用。低氘水的单独作用是否对癌细胞增殖有抑制作用,不同研究给出了不同的答案。有学者认为,造成这种矛盾的原因可能是实验所用癌细胞种类与数目的限制,测定细胞生长的分析技术不同等<sup>[17]</sup>。

低氘水与紫杉醇协同作用下的抗肿瘤作用可能是因为两者的共性——可诱导细胞凋亡和阻滞细胞周期。有研究<sup>[18]</sup> 发现,在细胞有丝分裂过程中,紫杉醇可稳定微管聚合物,防止其在细胞骨架中解聚,进一步抑制纺锤体的形成,最终导致细胞凋亡或 G 期阻滞。有研究报道了低氘水也有这种特性<sup>[12]</sup>。所以,低氘水被认为是一种新型抗癌辅助治疗剂。除了紫杉醇以外,低氘水与其他抗癌药物如依托泊苷、阿霉素和铂化合物等也有协同抗肿瘤作用<sup>[15]</sup>。

1990 年初,匈牙利国立癌症研究所的研究发现,饮用低氘水可使猫、狗自发性恶性肿瘤生长完全或部分受抑制;因此,在 1999 年注册申请低氘水作为抗癌剂在动物中使用,并成功完成了动物使用调查<sup>[19]</sup>。Cong 等<sup>[12]</sup> 通过裸鼠移植瘤模型研究发现,低氘水在一定程度上可降低裸鼠移植瘤的瘤重,抑制移植瘤的生长。Gyongyi 等<sup>[20-21]</sup> 对小鼠腹腔注射致癌物质 2, 2-二甲基丁酸 (2, 2-dimethylolbutanoic acid, DMBA) 后,分别测定 6 个组织 (脾脏、肺、胸腺、肾脏、肝脏和淋巴结) 的基因表达情况,结果发现低氘水可下调原癌基因 *C-myc*、*Ha-ras*、*Kras*、*Bcl2*、*Myc* 的表达,上调抑癌基因 *p53* 的表达。

近年来,低氘水的抗癌辅助治疗也应用到临床治疗中。Krempels 等<sup>[22]</sup> 研究了低氘水对肺癌脑转移患者的作用,4 例患者除了接受常规的化疗和放射性治疗外,日常饮用低氘水 (代替普通饮用水);结果发现,使用低氘水结合常规临床治疗可以延长患者的生存期。一般情况下,肺癌脑转移患者的平均生存期为 8 个月,经过放射性治疗的患者平均生存期为 18 个月,而该研究中 4 例患者的平均生存期分别为 26.6、54.6、21.9、33.4 个月;其中,2 例患者的肺癌脑转移得到完全缓解,1 例患者得到部分缓解,1 例患者无明显变化。Kovács 等<sup>[23]</sup> 使用低氘水结合常规临床治疗,对前列腺癌患者进行临床 II 期双盲试验,结果显示该疗法可以减小患者的前列腺体积,降低患者体内的血清前列腺特异抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 浓度,延缓癌症病情发展以及延长患者的生存期。Krempels 等<sup>[24]</sup> 报道,低氘水辅助治疗可以延长乳腺癌患者的生存期,而且高剂量低氘水及重复治疗的效果更显著。Gyongyi 等<sup>[21]</sup> 对 129 例肺癌 (包括小细胞肺癌、非小

细胞肺癌、肺癌脑转移及肺癌未转移) 患者进行临床试验调查, 发现低氘水与常规疗法协同作用, 可以延长患者的生存期, 其中对女性患者效果更显著。

在临床试验中, 饮用低氘水的癌症患者各项身体指标无明显变化, 未出现任何不良反应。即使患者饮用高剂量低氘水, 其血细胞指数也无明显变化<sup>[23]</sup>。这说明低氘水无不良反应, 可作为一种抗癌辅助治疗剂。低氘水与常规临床治疗协同作用的抗肿瘤效果主要表现为减小肿瘤大小, 减轻癌症症状, 延缓病情发展和延长患者生存期等。低氘水可引起肿瘤组织的完全或部分消退。生物体内的 D/H 比值在细胞周期过程中是变化的, 细胞可调节 D/H 之比, D/H 比例的变化会引发细胞周期调控过程中的某些分子机制。有研究<sup>[25]</sup>曾证实低氘水可以直接干预细胞周期调控过程和信号转导途径, 从而导致肿瘤组织消退。低氘水的抗肿瘤作用可能与诱导细胞凋亡、细胞周期阻滞、细胞周期相关调控蛋白的表达、癌转移相关蛋白的表达、原癌基因的下调、抑癌基因的上调等因素有关。其具体的分子机制尚不清楚, 有待进一步研究, 以利于更系统地将低氘水应用于癌症治疗领域。

## 2 低氘水的抗氧化、延缓衰老、抗辐射作用

人们对美丽的追求, 使抗氧化、延缓衰老、抗辐射研究领域得到了研究者的广泛关注。王洁等<sup>[26]</sup>通过实验首次研究了低氘水对 D-半乳糖致衰老小鼠模型抗氧化能力的影响, 发现低氘水对衰老型小鼠血清、心肌、脑、肝脏等组织的抗氧化指标, 如总抗氧化能力 (T-AOC)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶、单胺氧化酶 (MAO)、丙二醛 (MDA) 有显著影响, 能减缓其衰老速度。低氘水可通过提高内源性延缓衰老物质的活性、抑制脂质过氧化反应、清除自由基等方式来延缓小鼠的衰老进程, 所以, 低氘水对衰老模型小鼠抗氧化能力有一定的正向调节作用。

在短时间内, 低氘水对正常小鼠有一定的促氧化作用; 但是经过一段时间后, 低氘水对正常小鼠产生抗氧化作用。低氘水能减轻小鼠因铬、镉中毒引起的氧化损伤, 激活小鼠体内的抗氧化防御系统, 保护肝脏和肾脏免受毒害<sup>[27]</sup>。除了小鼠模型外, 低氘水还可减轻秀丽隐杆线虫受锰元素的毒害作用, 通过调节 DAF-16 (一种寿命调控因子) 信号通路延长秀丽隐杆线虫的寿命<sup>[28-29]</sup>。所以, 低氘水对有毒元素有一定的清除作用, 它可能是不同病理性疾病的有效预防或治疗剂。

张亚茹等<sup>[30]</sup>研究低氘水对人正常皮肤成纤维细胞及

黑色素瘤细胞的影响, 发现低氘水显著抑制黑色素瘤细胞中酪氨酸酶活性, 减少其黑色素生成; 而且, 研究还发现低氘水能减轻紫外线辐射对成纤维细胞增殖的损伤。另外, 有研究发现低氘水还可减轻 X 射线、 $\gamma$  射线对小鼠肝脏的损伤<sup>[31]</sup>。这说明低氘水具有抗辐射损伤作用, 该作用可能与机体免疫系统功能的提高有关。连璐等<sup>[32]</sup>通过实验分析低氘水对正常小鼠免疫调节作用的影响, 发现低氘水能显著提高小鼠的脾脏指数, 说明低氘水可增强小鼠的非特异性免疫功能; 低氘水还能显著增加免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) 含量, 说明低氘水可提高小鼠体液免疫的能力; 而且, 低氘水不会损伤和破坏脾脏和胸腺, 不会改变正常的组织结构。因此, 低氘水在一定程度上可以提高正常小鼠的免疫力。由于低氘水具有免疫调节作用, 能减少机体内细菌内毒素物质的影响, 所以低氘水可能还有抗炎作用<sup>[33]</sup>。

低氘水的抗氧化、延缓衰老、抗辐射作用说明低氘水在保健品、化妆品领域有潜在的应用价值。

## 3 低氘水与糖尿病、心血管疾病

早期日本研究<sup>[34]</sup>显示, 富含氘的水对糖脂代谢有积极作用, 可预防或延迟 2 型糖尿病的疾病发展。周振宇<sup>[35]</sup>用链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导建立糖尿病大鼠模型, 发现低氘水可降低空腹血糖水平, 提高空腹血浆胰岛素水平, 改善胰岛细胞数量、体积、形态及染色颗粒的分布等, 具有减轻和修复胰岛细胞损伤的作用。Molnár 等<sup>[36]</sup>对糖尿病大鼠模型进行实验, 发现低氘水可促进鼠体内的葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 从胞内易位到细胞膜上, 葡萄糖摄取水平升高。进一步研究发现, 低氘水可干预糖尿病患者体内的葡萄糖代谢, 提高胰岛素敏感性, 缓解胰岛素抵抗, 降低空腹血糖水平。夏红蕾<sup>[37]</sup>通过代谢组学分析发现, 低氘水对原位肺癌移植瘤裸鼠代谢的影响, 主要表现为血清代谢物中糖类物质含量的降低。这说明低氘水能影响机体的糖代谢, 进一步证实了低氘水的降低血糖作用。低氘水的降血糖作用机制可能与其改善受损胰岛细胞功能、促进胰岛素分泌有关。

既往研究<sup>[38]</sup>发现, 低氘水可提高血管反应性, 促进去甲肾上腺素和血管紧张素诱发的血管收缩应答反应, 这说明低氘水对血管舒张和收缩有调节作用。娄春燕等<sup>[39]</sup>对高脂血症大鼠进行实验, 发现饮用低氘水的高脂血症大鼠体内的高密度脂蛋白含量显著增加, 组织型纤溶酶原激活物的活性显著增强, 活性纤溶酶原激活物抑制剂 -1 的活性显



著降低。该结果说明低氘水可改善高脂血症大鼠的血脂水平及纤溶系统活性,可能有保护心血管系统的作用。

Rehakova 等<sup>[8]</sup>研究发现,低氘水不仅能提高正常大鼠体内的血浆胰岛素水平,增强大鼠心脏的一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性,还会降低大鼠体内胆固醇、三酰甘油的总体水平(可能有降血脂作用),显著改变正常大鼠的心血管代谢指标参数。有研究<sup>[40-41]</sup>发现,胰岛素可激活内皮型 NOS 活性,表明胰岛素可能有抗动脉粥样硬化作用。由于低氘水可提高机体内胰岛素水平,提示低氘水可能对抗动脉粥样硬化产生有益作用。综上所述,低氘水可能有预防糖尿病心血管并发症的作用。

低氘水不仅会影响生命体内的糖代谢和心血管代谢过程,对其他一些代谢指标也有积极作用,如肌酐、胆红素、碱性磷酸酶、氨基酸转氨酶等,其中肌酐和胆红素分别是肾脏和肝功能的重要指标。当生物体患内毒素血症时,低氘水可激活该机体的非特定防御系统,使代谢指标稳定在正常范围内,维持体内代谢平衡<sup>[42]</sup>。

## 4 低氘水的神经调节作用

低氘水对神经系统的调节作用主要包括增强记忆力和抗抑郁作用。

Mladin 等<sup>[43]</sup>通过小鼠走迷宫实验发现,饮用低氘水对小鼠的空间工作记忆能力(短期记忆能力)和自主活动无明显影响,但是能增强小鼠的空间参考记忆能力,即低氘水对小鼠的长期记忆力有促进作用。这种促进作用可能与酸敏感离子通道(acid-sensing Ion Channels, ASIC)有关。ASIC 是神经细胞膜运输的重要通道,与学习和记忆功能有关,大多数存在于海马体中<sup>[44]</sup>。饮用低氘水的小鼠,随着脑组织中氘含量的减少,激活 ASIC,提高海马神经元突触效能,从而加强了长期记忆力。因此,低氘水对神经活动有促进作用,有增强长期记忆力的功能,提示低氘水有潜在的应用价值。

Strekalova 等<sup>[45]</sup>通过流行病学分析和一系列小鼠实验,提出低氘水有抗抑郁作用。首先,采用流行病学分析方法,分析美国各个州居民抑郁症发病率与饮用水氘含量之间的关系。结果显示调查人群的发病率为 5.3% ~ 13.7%,饮用水氘含量为 135 ~ 155 ppm;氘含量每增 10 ppm,发病率升高 1.8%,说明低氘水可能有预防抑郁症的作用。然后,给小鼠施加压力使其抑郁,进行快感缺乏诱导试验、Porsolt 强迫游泳试验、体质量测试及

转录组学分析等;发现低氘水可降低小鼠体内 5-羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT)的表达水平,增加小鼠的 BrdU 阳性神经细胞数,减轻小鼠的抑郁症状。最后,通过实验分析低氘水对正常小鼠睡眠的脑电图参数的影响;发现低氘水能提高小鼠的觉醒水平,缩短慢波睡眠(slow wave sleep, SWS)和快速眼动睡眠(rapid eyes movement, REM)的间期,即低氘水能够很好地改善睡眠质量,这也有助于改善抑郁症患者的失眠状态。

低氘水可以减轻抑郁症状,改善睡眠质量;但是,低氘水抗抑郁特性的机制尚未得到详细阐述。其机制可能是:①低氘水替换普通水后,产生物理化学反应,增加细胞膜流动性,减弱磷脂双分子层的刚性结构,进而改变神经递质受体的分布情况,增强神经递质受体的亲和力,影响血脑屏障渗透性和花生四烯酸代谢,从而促进神经活动,减轻抑郁症状。②由限制性基因表达差异推测,可以从表观遗传学、翻译后调节这两方面探究低氘水抗抑郁的机制,这可能与突触可塑性、BDNF/TrkB 信号有关<sup>[45-48]</sup>。

据统计,有 33% ~ 95% 的抑郁症患者常有焦虑的症状。Mladin 等<sup>[49]</sup>对小鼠进行高架十字迷宫实验,发现低氘水可以缓解小鼠对陌生环境的恐惧感,减轻小鼠对开放空间的反感,说明低氘水有抗焦虑作用。低氘水的抗焦虑作用可能与其抗氧化作用有关。Hogas 等<sup>[50]</sup>研究发现,氧化剂状态与焦虑机制之间可能有一定关系。Bouayed 等<sup>[51]</sup>研究发现,在来自小脑、海马体及大脑区域组织的血粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和神经胶质细胞中,一些氧化应激指标与不同的焦虑相关指标之间存在一种线性关系。

## 5 展望

综上所述,低氘水有潜力成为一些疾病防治的辅助剂,如癌症、糖尿病、心脑血管疾病、抑郁症及焦虑症等;但作用的具体分子机制目前尚不清楚。由于低氘水会影响生命机体的代谢过程,可以从代谢组学分析入手,结合生物信息学分析的方法,研究低氘水作用机制。还可在基因层面上研究一些特殊基因的转录调控,从代谢水平和转录水平这两方面深入探究低氘水作用的具体分子机制,以证实低氘水作为某些疾病辅助治疗剂的可能性,将低氘水从实验室研究阶段发展到临床治疗,使低氘水实际应用于保健品、化妆品和医疗等领域。

## 参 考 文 献

- [1] Somlyai G, Jancsó G, Jákli G, et al. Naturally occurring deuterium is essential for the normal growth rate of cells[J]. FEBS Lett, 1993, 317(1-2): 1-4.
- [2] Sen A, Balamurugan V, Rajak KK, et al. Role of heavy water in biological sciences with an emphasis on thermostabilization of vaccines[J]. Expert Rev Vaccines, 2009, 8(11): 1587-1599.
- [3] Ignatov I, Mosin O, Velikov B, et al. Influence of isotopic composition of water with varying deuterium content in composition with mountain water of Bulgaria on human longevity[J]. J Med Phys Biophys, 2014, 7: 46-78.
- [4] Mosin O, Ignatov I. Studying of isotopic effects of deuterium in biological objects[J]. Eur Rev Chem Res, 2015, 3(1): 25-42.
- [5] Kushner DJ, Baker A, Dunstall TG. Pharmacological uses and perspectives of heavy water and deuterated compounds[J]. Can J Physiol Pharmacol, 1999, 77(2): 79-88.
- [6] Dzhimak SS, Basov AA, Baryshev MG. Content of deuterium in biological fluids and organs: influence of deuterium depleted water on D/H gradient and the process of adaptation[J]. Dokl Biochem Biophys, 2015, 465(1): 370-373.
- [7] Boros LG, D'Agostino DP, Katz HE, et al. Submolecular regulation of cell transformation by deuterium depleting water exchange reactions in the tricarboxylic acid substrate cycle[J]. Med Hypotheses, 2016, 87: 69-74.
- [8] Rehakova R, Klimentova J, Cebova M, et al. Effect of deuterium-depleted water on selected cardiometabolic parameters in fructose-treated rats[J]. Physiol Res, 2016, 65(3): 401-407.
- [9] Barishev MG, Dzhimak SS, Frolov VU, et al. Technologies for obtaining deuterium depleted water[J]. Int J Eng Res Appl, 2013, 3(1): 523-526.
- [10] Mladin CM. Deuterium depleted water-New studies about isotopic distillation obtaining process[J]. Asian Chem J, 2013, 25(14): 7976-7978.
- [11] Mirica RE. Deuterium-depleted water in cancer therapy[J]. Environ Eng Manag J, 2010, 9(11): 1543-1545.
- [12] Cong FS, Zhang YR, Sheng HC, et al. Deuterium-depleted water inhibits human lung carcinoma cell growth by apoptosis[J]. Exp Ther Med, 2010, 1(2): 277-283.
- [13] Wang H, Zhu B, He Z, et al. Deuterium-depleted water (DDW) inhibits the proliferation and migration of nasopharyngeal carcinoma cells *in vitro*[J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(6): 489-496.
- [14] Somlyai G, Molnar M, Laskay G, et al. Biological significance of naturally occurring deuterium: the antitumor effect of deuterium depletion[J]. Orv Hetil, 2010, 151(36): 1455-1460.
- [15] Nagy LI, Fabian G, Puskas LG. Effects of deuterium depleted water alone and in combination of known chemotherapeutic agents on different tumor cells[J]. Eur Chem Bull, 2012, 1(1): 43.
- [16] Roumyantsev SA, Osipova EY, Kozlitina OV, et al. The effect of DDW on the kinetics of tumor clone *in vitro* experiments[J]. Eur Chem Bull, 2012, 1(1): 45.
- [17] Soleymanjahi S, Zendehelel K, Akbarzadeh K, et al. *In vitro* assessment of antineoplastic effects of deuterium depleted water[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(15): 2179-2183.
- [18] Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4: 253-265.
- [19] Wang H, Liu C, Fang W, et al. Research progress of the inhibitory effect of deuterium depleted water on cancers[J]. J S Med Univ, 2012, 32(10): 1454-1456.
- [20] Gyongyi Z, Somlyai G. Deuterium depletion can decrease the expression of C-mys, Ha-ras and p53 gene in carcinogen-treated mice[J]. In Vivo, 2000, 14(3): 437-439.
- [21] Gyongyi Z, Budan F, Szabo I, et al. Deuterium depleted water effects on survival of lung cancer patients and expression of *Kras*, *Bcl2*, and *Myc* genes in mouse lung[J]. Nutr Cancer, 2013, 65(2): 240-246.
- [22] Krempels K, Somlyai I, Somlyai G. A retrospective evaluation of the effects of deuterium depleted water consumption on 4 patients with brain metastases from lung cancer[J]. Integr Cancer Ther, 2008, 7(3): 172-181.
- [23] Kovács A, Guller I, Krempels K, et al. Deuterium depletion may delay the progression of prostate cancer[J]. J Cancer Ther, 2011, 2(2): 548-556.
- [24] Krempels K, Somlyai I, Gyöngyi Z, et al. A retrospective study of survival in breast cancer patients undergoing deuterium depletion in addition to conventional therapies[J]. J Cancer Res Ther, 2013, 1(8): 194-200.
- [25] Somlyai G. The biological effects of deuterium-depleted water, a possible new tool in cancer therapy[J]. J Oncol, 1998, 30(4): 91-94.
- [26] 王洁, 从峰松, 蔡东联, 等. 低氘水对 D-半乳糖致衰老模型小鼠抗氧化能力的影响[J]. 武警医学, 2010, 21(5): 404-406.
- [27] Carpinisan L, Petcu MD, Petrovici S, et al. The influence of deuterium-depleted water on the hematocrit and the Leukocyte formula in rats intoxicated with chromium[J]. An Sci Biotechnol, 2010, 43(1): 464-468.
- [28] Ávila DS, Somlyai G, Somlyai I, et al. Anti-aging effects of deuterium depletion on Mn-induced toxicity in a *C. elegans* model[J]. Toxicol Lett, 2012, 211(3): 319-324.
- [29] 张悦涵. 负氢离子和低氘水对秀丽隐杆线虫寿命的影响探究[D]. 上海: 上海交通大学, 2013.
- [30] 张亚茹, 吴晟, 姜银凤, 等. 低氘水对皮肤成纤维细胞及黑色素瘤细胞的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(B12): 96-100.
- [31] Corneanu GC. The radioprotective effect of deuterium depleted water and polyphenols[J]. Environ Eng Manag J, 2010, 9(11): 1509-1514.
- [32] 连路, 从峰松, 蔡东联, 等. 低氘水对小鼠免疫调节作用的研究[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(8): 72-75.
- [33] Artsybasheva O, Barysheva E, Shashkov D, et al. Changes of oxidation during use the food diet with deuterium depleted water in laboratory animals with purulent inflammation[J]. Russian Open Med J, 2014, 3(2): 0201.
- [34] Kajiyama S, Hasegawa G, Mai A, et al. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance[J]. Nutr Res, 2008, 28(3): 137-143.
- [35] 周振宇. 低氘白酒降血糖作用的原理研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2011.
- [36] Molnár M, Horváth K, Dankó T, et al. Effect of reduced deuterium (D) content of drinking water in STZ-induced diabetic rats and in humans with altered glucose metabolism[J]. Eur Chem Bull, 2012, 1(1): 47.
- [37] 夏红蕾. 低氘水对人非小细胞肺癌细胞 A549 生长抑制作用及其相关机制的初步研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2015.
- [38] Haulică I, Peculea M, Ștefănescu I, et al. Effects of heavy and deuterium-depleted water on vascular reactivity[J]. Rom J Physiol, 1998, 35(1-2): 25-32.
- [39] 姜春燕, 沈才洪, 卢申明, 等. 低氘白酒对实验性高脂血症大鼠凝血及纤溶系统的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(10): 819-824.
- [40] Yu Q. Insulin says NO to cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Res, 2011, 89(3): 516-524.
- [41] Mori Y, Chiang S, Bendeck MP, et al. Insulin decreases atherosclerotic plaque burden and increases plaque stability *via* nitric oxide synthase in apolipoprotein e-null mice[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 311(2): 335-345.
- [42] Lisićin AB, Barishev MG, Basov AA, et al. Influence of deuterium depleted water on the organism of laboratory animals in various functional conditions of nonspecific protective systems[J]. Biofizika, 2014, 59(4): 757-765.
- [43] Mladin C, Ciobica A, Lefter R, et al. Deuterium-depleted water has stimulating effects on long-term memory in rats[J]. Neurosci Lett, 2014, 583: 154-158.
- [44] Weng JY, Lin YC. Cell type-specific expression of acid-sensing ion channels in hippocampal interneurons[J]. J Neurosci, 2010, 30(19): 6548-6558.
- [45] Strekalova T, Evans M, Chernopiatko A, et al. Deuterium content of water increases depression susceptibility: the potential role of a serotonin-related mechanism[J]. Behav Brain Res, 2014, 277: 237-244.
- [46] Goncharuk VV, Lapshin VB, Burdeinaya TN, et al. Physicochemical properties and biological activity of the water depleted of heavy isotopes[J]. J Water Chem Technol, 2011, 33(1): 8-13.
- [47] Beranová L, Humpolíč KJ, Sýkora J, et al. Effect of heavy water on phospholipid membranes: experimental confirmation of molecular dynamics simulations[J]. Phys Chem Chem Phys, 2012, 14(42): 14516-14522.
- [48] Ahmed AH, Ptak CP, Fenwick MK, et al. Dynamics of cleft closure of the GluA2 ligand-binding domain in the presence of full and partial agonists revealed by hydrogen-deuterium exchange[J]. J Biol Chem, 2013, 288(38): 27658-27666.
- [49] Mladin C, Ciobica A, Lefter R, et al. Deuterium depletion induces anxiolytic-like effects in rats[J]. Arch Biol Sci, 2014, 66(2): 947-953.
- [50] Hogas M, Ciobica A, Simona H, et al. The effects of the administration of two different doses of manganese on short-term spatial memory and anxiety-like behavior in rats[J]. Arch Biol Sci, 2011, 63(4): 1031-1036.
- [51] Bouayed J, Rammal H, Dicko A, et al. The antioxidant effect of plums and polyphenolic compounds against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress in mouse blood granulocytes[J]. J Med Food, 2009, 12(4): 861-868.

[ 收稿日期 ] 017-07-21

[ 本文编辑 ] 吴 洋

