

# 氢医学在糖尿病足溃疡中的应用进展

万浩<sup>1,3</sup>, 丁晓琳<sup>1</sup>, 牛玉硕<sup>2</sup>, 张震<sup>3</sup> (1. 山东第一医科大学第二附属医院足踝外科, 山东 泰安 271000; 2. 山东第一医科大学附属省立医院肝胆外科, 山东 济南 250014; 3. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生院, 山东 济南 250000)

**[摘要]** 糖尿病足溃疡(diabetic foot ulceration, DFU)作为糖尿病的严重慢性并发症之一,其发病率日益增高,而对于DFU的治疗一直以来都是临床较为棘手的难题。氢医学自2007年开始逐渐被人们重新认识并开展了大量研究,在动脉粥样硬化、皮肤病、癌症等疾病模型中已取得了较好的治疗效果。近几年,氢医学在糖尿病足领域中的应用也受到了很多关注。本文主要就氢医学发挥作用的主要机制以及在DFU中的应用进行综述。

**[关键词]** 氢医学; 氢气; 作用机制; 糖尿病足; 糖尿病足溃疡

**[中图分类号]** R587.2 **[文献标识码]** A

糖尿病足(diabetic foot, DF)是指糖尿病患者足部出现感染、溃疡或组织的破坏,作为糖尿病严重的慢性并发症之一,其预后很差,常导致截肢甚至死亡<sup>[1]</sup>。目前,关于DFU的治疗方式包括降糖、降压、调脂和抗血小板等整体调控<sup>[1]</sup>以及清创、减压、伤口覆盖敷料、负压治疗、应用生长因子及皮肤替代物等局部治疗<sup>[2-3]</sup>。长期以来,氢气(hydrogen, H<sub>2</sub>)在哺乳动物细胞内一直被认为是惰性气体,直到2007年1篇关键性文章的发表,认为氢可以作为抗氧化剂,使细胞免受氧化损伤<sup>[4]</sup>。此后,H<sub>2</sub>在医学中的研究逐渐走入人们视野,大量研究开始探索H<sub>2</sub>的治疗及预防作用,从而揭开了氢医学的研究序幕。氢医学是指氢分子在生物体内发挥相应的生理作用,从而达到治疗和预防疾病的一门新兴学科。近来有研究<sup>[5]</sup>发现,在动物模型的组织中,H<sub>2</sub>有抗氧化、抗炎症、抗凋亡及抗过敏等作用。随着氢医学的发展,有研究<sup>[6]</sup>发现H<sub>2</sub>在DFU等慢性伤口治疗中发挥着重要作用。本文将从糖尿病足的流行病学和溃疡愈合缓慢的原因、氢医学的可能作用机制和给药途径以及氢医学在DFU中的应用等方面进行介绍。

## 1 糖尿病足

**1.1 糖尿病足的流行病学** 根据国际糖尿病联盟统计,2021年全球20~79岁的糖尿病患者人数约5.37亿人,预计到2045年患病人数将增至7.83亿<sup>[7]</sup>。我国随着城市化进程加快、人口老龄化加重以及

人们生活水平的提高,糖尿病的发病率越来越高<sup>[1]</sup>。一项调查<sup>[8]</sup>显示,在2013年我国成年人的糖尿病总患病率为10.2%。而在2017年的一项调查<sup>[9]</sup>中,基于世界卫生组织标准我国成年人群的糖尿病患病率为11.2%。随着糖尿病患者的增加,其慢性并发症随之增加。JIANG等<sup>[10]</sup>报道,我国糖尿病患者溃疡形成的年发生率为8.1%,而糖尿病足溃疡患者截肢的年发生率为5.1%。在糖尿病患者中,患有足部溃疡者10年的死亡风险是未患有足部溃疡者的2倍,而发生糖尿病相关截肢后的患者5年的死亡率超过70%<sup>[11]</sup>。

**1.2 DFU愈合缓慢的原因** 在糖尿病患者中,因血糖控制不佳而导致存在持续的高血糖状态,此时会促进动脉粥样硬化和内皮细胞功能受损以及破坏再上皮化,进而影响了DFU的愈合<sup>[12]</sup>。氧化应激被认为是影响DFU愈合的关键因素之一,过度的氧化应激和抗氧化能力的降低会导致细胞、组织损伤和伤口愈合不良<sup>[13]</sup>。糖尿病神经病变和血管病变也是导致DFU创面难愈合的重要因素,而氧化应激在神经病变和血管病变中发挥着重要的作用<sup>[13]</sup>。感染同样也被认为是阻碍糖尿病足伤口愈合的重要因素<sup>[14]</sup>。

## 2 氢医学

H<sub>2</sub>在生物体内一直被认为是惰性气体,与人类的健康疾病是无关的,而自2007年OHSAWA等<sup>[4]</sup>的1篇关键性文章发表,便开启了氢医学研究新的

**[基金项目]** 泰安市科技创新发展项目(2021NS191)

**[通讯作者]** 丁晓琳, E-mail: ankle163@163.com

篇章。 $H_2$  由于其疗效显著且细胞毒性很小甚至没有细胞毒性, 在临床许多疾病治疗中展现出了巨大的潜力<sup>[5]</sup>。 $H_2$  具有高度的生物膜穿透性并能顺利通过屏障扩散到细胞成分, 且其足够温和, 不会影响细胞中正常的信号调节<sup>[15]</sup>。

## 2.1 氢医学的可能作用机制

2.1.1 抗氧化应激作用 由心肌梗死、缺血再灌注、器官移植以及炎症等诸多因素导致的急性氧化应激通常会对组织造成严重损伤, 且持续的氧化应激也被认为是炎症、癌症等常见疾病的病因之一<sup>[4, 16]</sup>。有研究<sup>[4]</sup>发现, 在缺血再灌注损伤诱导的大鼠脑氧化应激模型中, 吸入  $H_2$  能够在不影响其他活性氧生理功能的情况下, 选择性清除活性氧中最具细胞毒性的羟基自由基来缓冲氧化应激的影响, 进而改善脑损伤。活性氧中具有毒性的羟基自由基和过氧亚硝酸盐在促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移中起作用, 而  $H_2$  在不干扰细胞信号中其他氧化还原反应的情况下, 选择性地清除这些具有毒性的活性氧物质<sup>[16]</sup>。 $H_2$  作为一种新兴的抗氧化气体, 在医学领域的研究越来越受关注。

2.1.2 抗炎作用 炎症反应参与多种疾病的病理过程。ISHIBASHI 等<sup>[17]</sup>对 24 例类风湿关节炎患者进行了随机、双盲、安慰剂对照实验, 其中实验组的患者持续 5 d 静脉滴注 500 ml 含氢盐水, 对照组则为生理盐水, 在滴注后即刻以及 4 周后测量的 28 个关节疾病活动度评分 (disease activity score in 28 joints, DAS28) 均得到了改善, 且血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等标记物水平也显著下降, 表明了静脉滴注含氢盐水通过抗炎作用有效缓解了类风湿关节炎的症状。急性剧烈运动后往往导致血浆的 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平升高, NOGUEIRA 团队<sup>[18]</sup>通过在给急性运动后的大鼠模型吸入  $H_2$  后, 发现大鼠血浆内的 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平降低, 从而达到了降低急性运动所导致的炎症状态。可见  $H_2$  的抗炎作用在多种疾病的治疗中均可体现。

2.1.3 抗凋亡作用 细胞凋亡是多基因严格控制的过程, 常涉及多种凋亡因子。 $H_2$  常通过上调抗凋亡因子和 (或) 下调促凋亡因子来抑制各种致病状态下的细胞凋亡, 如  $H_2$  可以刺激 B 淋巴细胞瘤-2 (bcl2lymphoma-2, Bcl-2) 和 B 淋巴细胞瘤-xL (bcl2lymphoma-xL, Bcl-xL) 抗凋亡因子的表达, 并抑制半胱氨酸蛋白酶 3 (cysteinylasspartate-specific protease 3, Caspase-3)、半胱氨酸蛋白酶 8

(cysteinylasspartate-specific protease 8, Caspase-8) 和半胱氨酸蛋白酶 12 (cysteinylasspartate-specific protease 12, Caspase-12) 等促凋亡因子的表达来抑制细胞凋亡<sup>[5]</sup>。LU 等<sup>[19]</sup>研究发现, 在叔丁基过氧化氢 (tert-butyl hydroperoxide, TBHP) 处理的人软骨细胞中,  $H_2$  对 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化有显著的抑制作用, 从而使得 JNK 信号通路受到抑制, 使裂解的 caspase-3、细胞色素 c 以及 Bax 等促凋亡因子的产生得以下调, 导致骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 的进展得到改善。此外, 在手术诱导的内侧半月板失稳的小鼠 OA 模型中,  $H_2$  通过抑制 JNK 通路激活来减少软骨细胞凋亡, 从而来改善 OA 的症状。

## 2.2 氢医学的给药途径

2.2.1 吸入  $H_2$  通过氧气面罩、鼻导管等方式吸入  $H_2$ , 操作简单快捷。OHSAWA 等<sup>[4]</sup>在通过吸入  $H_2$  来改善大鼠脑缺血损伤的一项研究中发现, 大鼠在吸入  $H_2$  后,  $H_2$  含量在动脉血中逐渐增加, 而静脉血中的  $H_2$  含量要低于动脉血, 这表明  $H_2$  被运输到各器官组织中利用。ONO 等<sup>[20]</sup>的研究发现, 在吸入 3% 和 4% 浓度的  $H_2$  后, 动脉和静脉血中的氢浓度迅速增加, 大约在 20 min 后分别达到 10 ~ 20  $\mu\text{mL}$ 。当停止给氢 6 ~ 8 min 后, 动脉氢浓度骤降至停止给氢前水平的 10% 以下, 而静脉氢浓度则在大约 18 min 后降至 10% 以下。整个过程并未影响生理参数的改变, 且没有发现  $H_2$  蓄积的现象, 这表明吸入  $H_2$  没有毒副作用, 安全性较高。

2.2.2 饮用富氢水 在日常生活中, 持续吸入  $H_2$  似乎不切合实际, 但饮用富氢水则更加方便。KASUYAMA 等<sup>[21]</sup>通过给牙周炎模型的大鼠分别给予纯净水和富氢水饮用, 发现摄入富氢水可抑制血清活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平的升高, 从而抑制了牙周炎的进展。随着氢医学的发展, 近来有研究<sup>[22]</sup>发现饮用富氢水可通过抗氧化和抗凋亡来改善慢性移植植物抗宿主病小鼠的生存率和临床症状。在一项有关小鼠肾损伤模型的研究中, 发现饮用富氢水可能通过抑制多种途径发挥抗氧化、抗炎和抗纤维化作用, 从而减轻草酸诱导的肾损伤<sup>[23]</sup>。

2.2.3 注射氢生理盐水 在高压下将  $H_2$  溶解于生理盐水中而制备成的氢生理盐水, 可用于静脉或腹腔注射, 从而使  $H_2$  在动物模型中更加高效地发挥作用<sup>[5]</sup>。通过对 CO 中毒的大鼠模型腹腔注射氢生理盐水, 发现腹腔注射生理盐水可通过减少脑组

组织中的氧化应激和炎症反应等来改善 CO 中毒脑病大鼠模型的症状,可见氢生理盐水有作为急性 CO 中毒后神经损伤替代疗法的潜力<sup>[24]</sup>。在促进神经再生以及对神经功能的保护上,氢生理盐水仍然有疗效。通过对自体移植坐骨神经的大鼠进行腹腔注射氢生理盐水,发现接受氢生理盐水治疗的大鼠轴突再生和功能恢复状况要比仅接受生理盐水治疗的大鼠更为满意<sup>[25]</sup>。

2.2.4 其他方式 TAKAHASHI 等<sup>[26]</sup>发现,将肺浸泡在富氢盐水中,使得肺中氢浓度升高,且浸泡在富氢盐水中的肺顺应性及其氧合水平要显著高于浸泡在生理盐水组,而肺组织的炎症因子要低于生理盐水组,这表明溶解于盐水中的氢能够通过内脏胸膜有效地输送至肺部且将肺浸泡于富氢盐水中也可有效地减弱肺的缺血-再灌注损伤。同样有研究<sup>[27]</sup>发现,含氢滴眼液可以用于治疗视网膜缺血-再灌注损伤。由于 H<sub>2</sub> 的溶解度低且容易挥发,于是 CHEN 等<sup>[6]</sup>将一种共生藻类-产氢凝胶辅料用于糖尿病伤口的治疗,发现其能为伤口提供持续的氢气输送环境,可有效地穿透皮肤并促进糖尿病等慢性伤口的愈合。

### 3 氢医学与 DFU

3.1 对 2 型糖尿病的作用 糖尿病以长期高血糖为特征,是一种慢性代谢性疾病<sup>[12]</sup>。高血糖会增加线粒体内电子传递链产生的质子电化学梯度,进而诱导细胞内 ROS 产生<sup>[28]</sup>。高血糖还可通过下调抗氧化剂的基因表达而使 ROS 水平升高<sup>[29]</sup>。正常浓度的 ROS 对于维持许多生理过程至关重要,但过量的 ROS 会致使氧化应激而破坏蛋白质、脂质和 DNA 等生物分子<sup>[30]</sup>。MING 等<sup>[31]</sup>通过高脂饮食和低剂量链脲霉素注射诱导 2 型糖尿病大鼠模型,给予糖尿病模型大鼠胃内注射饱和氢盐水处理 80 d 为 H<sub>2</sub> 组,模型组则给予等量生理盐水处理,发现从 H<sub>2</sub> 组大鼠肝门静脉分离的血液中的糖原水平较高,表明 H<sub>2</sub> 可以促进肝糖原的合成,同时提高肝脏中葡萄糖的利用率,降低空腹血糖浓度,并且 H<sub>2</sub> 处理提高了糖尿病大鼠的胰岛素敏感性,缓解了胰岛素抵抗症状;与模型组相比, H<sub>2</sub> 组的甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-c) 水平显著降低,而高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-c) 水平显

著升高,而机体内重要的超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的含量也显著提高;同样在胰岛和肾小球的 HE 染色结果中发现, H<sub>2</sub> 组大鼠的胰岛和肾小球的形态结构完整性以及细胞数量和形态均与正常大鼠相当,而模型组则在形态结构上遭到了破坏;该研究还发现以上 H<sub>2</sub> 组的改变均是通过抑制 toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)、髓样分化初级反应基因 88 (myeloid differentiation primary response 88, MyD88) 和 NF- $\kappa$ B 信号传导来发挥作用的。同样在 ZHENG 等<sup>[32]</sup>的研究中,在给予高脂饮食和链脲霉素注射诱导的 2 型糖尿病大鼠模型 3 周的恒定浓度富氢水饮用后,发现该组大鼠的饮水量和血糖水平比饮用 3 周蒸馏水的 2 型糖尿病大鼠低,并且其血清 TC、TG、LDL-C 的水平也显著降低,这些作用可能与富氢水改善胰腺  $\beta$  细胞功能、防止脂质过氧化和刺激能量代谢有关。该研究还表明补充富氢水可以通过上调 SOD 水平来减少氧化应激、降低 IL-1 $\beta$  的水平来减轻 2 型糖尿病大鼠的炎症,可见饮用恒定浓度的富氢水可以延缓 2 型糖尿病的进展。

3.2 对 DFU 创面的愈合作用 由高血糖引起的过量 ROS 产生是导致糖尿病患者慢性伤口难以愈合的主要原因之一,并且过量的 ROS 会促进炎症因子的表达、氧化损伤以及细胞外基质的破坏,使血管内皮功能发生紊乱,从而参与糖尿病足的发生<sup>[6, 33]</sup>。而长期高血糖导致的过度氧化应激会损伤周围神经组织,使得糖尿病患者因足部痛温觉以及压力异常而导致皮肤保护机制减弱,继而形成溃疡甚至感染<sup>[34]</sup>。因此,治疗糖尿病足等慢性伤口的关键是清除 ROS 和减少慢性炎症。H<sub>2</sub> 可以选择性地减少活性氧中毒性最强的羟基自由基、保留正常细胞中其他活性氧的生理功能,被广泛用作新型抗氧化剂,且 H<sub>2</sub> 能够促进 SOD 等抗氧化酶的生成以及下调相关炎症因子的表达,这对于糖尿病足的治疗至关重要<sup>[4, 35-36]</sup>。李余杰等<sup>[37]</sup>通过对皮肤缺损模型小鼠腹腔注射富氢生理盐水发现,经过富氢生理盐水处理的小鼠皮肤创面愈合时间要显著缩短,且于造创后第 3、7 天分别取创面皮肤组织进行染色后发现腹腔注射富氢生理盐水组的炎性细胞浸润和坏死组织要更少,而胶原纤维要更多。进一步对由 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理构建的细胞氧化应激模型进行富氢培养发现富氢培养,基处理减少了细胞中活性氧的生成,缓解了氧化应激反应。目前在大多数动物实验中采用较多的两种供氢方式为饮用富氢水以及

腹腔注射富氢生理盐水,其可以有效地提供  $H_2$  来促进糖尿病皮肤创面的愈合,可改善高糖环境对成纤维细胞活性的抑制,减轻皮肤创面的氧化应激状态以及炎症反应,以及促进组织增殖等<sup>[38-39]</sup>。而 CHEN 等<sup>[6]</sup>的一项研究开发了一种新型伤口敷料,即芽孢杆菌-小球藻 (*Bacillus-Chlorella*, *Bac-Chl*) 凝胶敷料,其可以持续产生  $H_2$  且氢很少逃逸到周围,将细胞置于含有或不含有来自 *Bac-Chl* 凝胶释放的  $H_2$  的培养基中,并通过添加  $H_2O_2$  诱导氧化应激,结果发现  $H_2O_2$  可以诱导 ROS 的产生,而溶解的  $H_2$  则缓解了细胞内氧化,且通过检测炎症因子发现含有  $H_2$  的培养基能够下调促炎因子 IL-6 的表达,进而增加了抗炎因子 IL-10 的表达来减轻炎症。在基质凝胶成管实验中发现,从 *Bac-Chl* 凝胶释放的  $H_2$  通过增殖人皮肤成纤维细胞诱导肉芽组织形成,并通过分化人脐静脉内皮细胞诱导血管形成。在动物实验中,用 *Bac-Chl* 凝胶处理的糖尿病小鼠伤口的愈合速度要比正常小鼠伤口的愈合速度更快。综上结果表明,*Bac-Chl* 凝胶通过释放  $H_2$  减轻了氧化应激和炎症,显著改善了糖尿病伤口愈合和血管生成。

#### 4 小结

氢医学作为近年来较为热门的一门学科,在许多疾病的治疗中都体现了重要的作用。 $H_2$  由于生物膜穿透性很强、细胞毒性微乎其微且不会影响正常的细胞信号调节,因此近年来被广泛用作治疗性的医用气体。但氢医学在糖尿病足中的研究与应用尚处于起步阶段,仍有诸多问题亟待解决。首先,由于  $H_2$  的低溶解度以及释放速率较快,在局部应用时难以维持有效的治疗浓度,治疗糖尿病足溃疡的应用途径会因此受到限制,所以需要探索更合适的方法以维持局部应用时的治疗浓度。其次,氢医学目前在糖尿病足溃疡中的研究大多集中在动物实验,对其作用机制的研究较少,且缺少相关临床研究的支撑,因此未来需要更为深入的研究。

#### 【参考文献】

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] BOWLING FL, RASHID ST, BOULTON AJ. Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(10): 606-616.
- [3] LIM JZ, NG NS, THOMAS C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers[J]. *J R Soc Med*, 2017, 110(3): 104-109.
- [4] OHSAWA I, ISHIKAWA M, TAKAHASHI K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals[J]. *Nat Med*, 2007, 13(6): 688-694.
- [5] OHTA S. Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 144(1): 1-11.
- [6] CHEN HH, GUO YF, ZHANG ZW, et al. Symbiotic algae-bacteria dressing for producing hydrogen to accelerate diabetic wound healing[J]. *Nano Letters*, 2022, 22(1): 229-237.
- [7] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183(10267): 109119.
- [8] WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [9] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American diabetes association: national cross sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 369(4): 997.
- [10] JIANG Y, WANG X, XIA L, et al. A cohort study of diabetic patients and diabetic foot ulceration patients in China[J]. *Wound Repair Regen*, 2015, 23(2): 222-230.
- [11] ARMSTRONG DG, BOULTON AJM, BUS SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(24): 2367-2375.
- [12] BURGESS JL, WYANT WA, ABDO ABUJAMRA B, et al. Diabetic wound-healing science[J]. *Medicina*, 2021, 57(10): 1072.
- [13] DENG LL, DU CZ, SONG PY, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic wound healing[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1): 1-11.
- [14] FALANGA V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot[J]. *Lancet*, 2005, 366(9498): 1736-1743.
- [15] OHTA S. Recent progress toward hydrogen medicine: potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic applications[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(22): 2241-2252.
- [16] YANG Y, ZHU YP, XI XW. Anti-inflammatory and antitumor action of hydrogen via reactive oxygen species (Review)[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3): 2771-2776.
- [17] ISHIBASHI T, SATO B, SHIBATA S, et al. Therapeutic efficacy of infused molecular hydrogen in saline on rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. *Int*

- Immun, 2014,21(2):468–473.
- [18] NOGUEIRA JE, PASSAGLIA P, MOTA CMD, et al. Molecular hydrogen reduces acute exercise-induced inflammatory and oxidative stress status[J]. Free Radical Biol Med, 2018,129(3):186–193.
- [19] LU HW, WANG W, KANG XD, et al. Hydrogen (H<sub>2</sub>) alleviates osteoarthritis by inhibiting apoptosis and inflammation via the JNK signaling pathway[J]. J Inflamm Res, 2021,14(4):1387–1402.
- [20] ONO H, NISHIJIMA Y, ADACHI N, et al. A basic study on molecular hydrogen (H<sub>2</sub>) inhalation in acute cerebral ischemia patients for safety check with physiological parameters and measurement of blood H<sub>2</sub> level[J]. Med Gas Res, 2012,2(1):21.
- [21] KASUYAMA K, TOMOFUJI T, EKUNI D, et al. Hydrogen-rich water attenuates experimental periodontitis in a rat model[J]. J Clin Period, 2011,38(12):1085–1090.
- [22] QIAN LR, LIU JX, MA WN, et al. Hydrogen-rich water ameliorates murine chronic graft-versus-host disease through antioxidation[J]. OMCL, 2021,2021(11):1–8.
- [23] SI YC, LIU LL, CHENG J, et al. Oral hydrogen-rich water alleviates oxalate-induced kidney injury by suppressing oxidative stress, inflammation, and fibrosis[J]. Front Med, 2021,2021(8):1298.
- [24] SUN Q, CAI JM, ZHOU JR, et al. Hydrogen-rich saline reduces delayed neurologic sequelae in experimental carbon monoxide toxicity[J]. Crit Care Med, 2011,39(4):765–769.
- [25] ZHANG YG, SHENG QS, WANG ZJ, et al. Hydrogen-rich saline promotes motor functional recovery following peripheral nerve autografting in rats[J]. Exper Therap Med, 2015,10(2):727–732.
- [26] TAKAHASHI M, CHEN-YOSHIKAWA TF, SAITO M, et al. Immersing lungs in hydrogen-rich saline attenuates lung ischaemia-reperfusion injury†[J]. Eur J Cardio-Thorac Surg, 2017,51(3):w342.
- [27] OHARAZAWA H, IGARASHI T, YOKOTA T, et al. Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen:administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury[J]. Invest Ophthalmol Visual Sci, 2010,51(1):487.
- [28] NISHIKAWA T, EDELSTEIN D, DU XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage[J]. Nature, 2000,404(6779):787–790.
- [29] ASMAT U, ABAD K, ISMAIL K. Diabetes mellitus and oxidative stress—a concise review[J]. Saudi Pharm, 2016,24(5):547–553.
- [30] DAENEN K, ANDRIES A, MEKAHLI D, et al. Oxidative stress in chronic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol, 2019,34(6):975–991.
- [31] MING Y, MA QH, HAN XL, et al. Molecular hydrogen improves type 2 diabetes through inhibiting oxidative stress[J]. Exper Therap Med, 2020,20(1):359–366.
- [32] ZHENG MN, YU H, XUE Y, et al. The protective effect of hydrogen-rich water on rats with type 2 diabetes mellitus[J]. Molec Cellular Bioch, 2021,476(8):3089–3097.
- [33] GIACCO F, BROWNLEE M. Oxidative stress and diabetic complications[J]. Circul Res, 2010,107(9):1058–1070.
- [34] FARMER KL, LI CY, DOBROWSKY RT. Diabetic peripheral neuropathy: should a chaperone accompany our therapeutic approach? [J]. Pharm Rev, 2012,64(4):880–900.
- [35] WAN WL, TIAN B, LIN YJ, et al. Photosynthesis-inspired H<sub>2</sub> generation using a chlorophyll-loaded liposomal nanoplatform to detect and scavenge excess ROS[J]. Nature Commun, 2020,11(1):534.
- [36] MENG J, YU P, JIANG H, et al. Molecular hydrogen decelerates rheumatoid arthritis progression through inhibition of oxidative stress[J]. Am J Transl Res, 2016,8(10):4472–4477.
- [37] 李余杰, 张江河, 周鑫, 等. 氢气通过抑制氧化应激促进创面愈合 [J]. 中华实验外科杂志, 2021,38(7):1260–1263.
- [38] 于攀. 氢气促糖尿病创面愈合的研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2011.
- [39] 郑蒙娜, 涂秋芬, 吕磊, 等. 富氢水对 2 型糖尿病大鼠皮肤创面的促愈作用 [J]. 华西药理学杂志, 2021,36(4):383–387.
- (收稿日期: 2022-03-25)
- 本文引用格式: 万浩, 丁晓琳, 牛玉硕, 等. 氢医学在糖尿病足溃疡中的应用进展 [J/CD]. 足踝外科电子杂志, 2022,9(3):106–110.