实验研究

富氢生理盐水对3期压力性损伤大鼠创面修复的影响

刘冰雁[1,2],黄冬雪[1,2],张越[1],刘海迎[1],谢克亮[1],庄淑梅[2],沈悦好[1△]

摘要:目的 观察富氢生理盐水局部应用对3期压力性损伤大鼠创面修复的影响。**方法** 选取36只SPF级SD雄性大鼠,建立3期压力性损伤模型后(其中4只用于评判建模是否成功),随机分为对照组与干预组,每组16只。对照组使用生理盐水清创,干预组使用富氢生理盐水(氢含量≥2 mg/L)清创,均2次/d。于干预第0、3、7、10、14天观察创面愈合率;第3天检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)及血管内皮生长因子(VEGF)水平;第7、14天取创面组织行HE、Masson染色及Ki-67免疫组化检测,评估组织病理、胶原沉积与细胞增殖情况。**结果** 与对照组相比,干预组在第3、7、10、14天的创面愈合率均升高($P<0.05$);干预第3天,干预组血清TNF-α、IL-6水平降低,VEGF水平升高($P<0.05$)。HE和Masson染色显示,干预组创面愈合质量更优,第7、14天胶原体积分数均高于对照组($P<0.05$)。免疫组化显示,干预组第7天Ki-67阳性细胞比率高于对照组($P<0.05$)。**结论** 富氢生理盐水局部应用可促进3期压力性损伤创面愈合,其机制可能与减轻氧化应激与炎症反应、促进胶原合成与细胞增殖有关。

关键词:再灌注损伤;氧化性应激;炎症;压力性损伤;富氢生理盐水;创面修复
中图分类号:R318.01 **文献标志码:**A **DOI:**10.11958/20260964

Effect of hydrogen-rich normal saline on wound repair in rats with stage 3 pressure injury

LIU Bingyan[1,2], HUANG Dongxue[1,2], ZHANG Yue[1], LIU Haiying[1], XIE Keliang[1], ZHUANG Shumei[2], SHEN Yuehao[1△]
1 Department of Critical Care Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China;
2 School of Nursing, Tianjin Medical University
△Corresponding Author E-mail: yuehaoshen@163.com

Abstract: Objective To observe the effect of topical application of hydrogen-rich normal saline on wound repair in rats with stage 3 pressure injury. **Methods** Thirty-six SPF-grade male SD rats were selected to establish a stage 3 pressure injury model (among which 4 rats were used to evaluate successful modeling). Rats were then randomly divided into the control group and the intervention group, with 16 rats in each group. The control group received debridement with normal saline, while the intervention group received debridement with hydrogen-rich normal saline (with hydrogen content ≥ 2 mg/L), both twice daily. Wound healing rate was observed on the 0th, 3th, 7th, 10 and 14 days of intervention. On the day 3, serum levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were

基金项目:天津市卫生健康科技项目重点学科专项(TJWJ2024XK006);天津市科技计划项目(25YFKFYS00890)
作者单位:1天津医科大学总医院重症医学科(邮编300052);2天津医科大学护理学院
作者简介:刘冰雁(2002),女,硕士在读,主要从事重症护理方面研究。E-mail:bingyanliu123@163.com
△通信作者 E-mail:yuehaoshen@163.com
引用本文:刘冰雁,黄冬雪,张越,等. 富氢生理盐水对3期压力性损伤大鼠创面修复的影响[J]. 天津医药,2026,54(8):802-807. Liu B Y, Huang D X, Zhang Y, et al. Effect of hydrogen-rich normal saline on wound repair in rats with stage 3 pressure injury[J]. Tianjin Med J, 2026, 54(8): 802-807. doi:10.11958/20260964.

(25):5311-5319. doi:10.12307/2025.519.
[14]叶婷,李晶,徐利娟,等. 温通活血乳膏皮肤给药可减轻糖尿病周围神经病变模型大鼠的炎症反应[J]. 中国组织工程研究,2022,26(32):5091-5096. Ye T, Li J, Xu L J, et al. Skin administration of Wentong Huoxue Cream can relieve inflammation in diabetic peripheral neuropathy rats[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2022, 26(32): 5091-5096.
[15]YalçıN M B, Bora E S, çAkıR A, et al. Autophagy and anti-inflammation ameliorate diabetic neuropathy with Rilmenidine[J]. Acta Cir Bras, 2023, 38: e387823. doi: 10.1590/acb387823.
[16]Choi S, Kim S, Lee W S, et al. Autophagy dysfunction in a diabetic peripheral neuropathy model[J]. Plast Reconstr Surg, 2023, 151(2): 355-364. doi: 10.1097/PRS.0000000000009844.
[17]周强. 糖尿病心肌缺血再灌注损伤导致自噬流受损的转录组学机制研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2023. Zhou Q. Transcriptomic mechanism research on autophagic flow impairment caused by diabetic myocardial ischemia-reperfusion injury[D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2023.
[18]Hao E, Liu X, Chang L, et al. Melatonin alleviates endoplasmic reticulum stress to improve ovarian function by regulating the mTOR pathway in aged laying hens[J]. Poult Sci, 2024, 103(6): 103703. doi: 10.1016/j.psj.2024.103703.

(2025-12-12收稿 2026-04-02修回)
(本文编辑 李国琪)

measured. On days 7 and 14, wound tissue samples were collected for HE staining. Masson staining and Ki-67 immunohistochemistry were used to evaluate tissue pathology, collagen deposition and cell proliferation. **Results** Compared with the control group, the wound healing rate was significantly higher on days 3, 7, 10 and 14 in the intervention group ($P < 0.05$). On days 3 of intervention, serum levels of TNF-α and IL-6 were decreased, while VEGF level was increased ($P < 0.05$) in the intervention group. HE and Masson staining showed the wound healing quality was better in the intervention group, and the collagen volume fraction was higher on days 7 and 14 than those in the control group ($P < 0.05$). Immunohistochemistry showed that the percentage of Ki-67 positive cells on days 7 was significantly increased in the intervention group than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Topical application of hydrogen-rich normal saline can promote wound healing in stage 3 pressure injury, and the mechanism may be associated with alleviating oxidative stress and inflammatory responses, as well as promoting collagen synthesis and cell proliferation.

Key words: reperfusion injury; oxidative stress; inflammation; pressure injury; hydrogen-rich saline; wound repair

压力性损伤（pressure injury，PI）是全球住院患者的重大健康挑战，成年住院患者患病率达12.8%[1]。PI不仅是严重护理不良事件[2]，其严重程度更与死亡率呈正相关[3]。重症监护室（intensive care unit，ICU）患者因病情危重、活动受限，PI风险尤为突出[4]。该疾病也带来沉重的经济负担，在美国，每例患者治疗费用平均增加约10 708美元，其中超50%用于治疗3期及以上严重损伤[5]。以往研究证实PI的发生涉及细胞形变、炎症及缺血/再灌注损伤[6]，但现有针对3期及以上PI的治疗措施多集中于清创后使用功能性敷料联合减压，并提供营养及抗感染支持[7]，从PI发生机制上实施治疗的相关研究不足。缺血/再灌注损伤被视为PI形成的最关键环节[6]，其引发的剧烈氧化应激与炎症反应，严重阻碍组织修复。因此，抗氧化与抗炎环节是潜在的治疗PI新方向。氢气作为一种生物活性分子具有选择性抗氧化潜力，其可减轻缺血/再灌注或炎症引起的急性氧化损伤[8]。近期有研究[9]进一步证实，能持续释放氢气的创新微针系统可促进动物术后切口愈合并减轻疼痛。这为氢气局部应用提供了依据。基于此，本研究假设氢气的选择性抗氧化特性可促进缺血/再灌注损伤所致PI的修复，通过建立大鼠3期PI模型，创新性局部应用富氢生理盐水，系统观察该干预对创面愈合、炎症反应、组织修复及细胞增殖的影响，以期为临床PI护理提供具有转化潜力的辅助新思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物 36只SPF级Sprague-Dawley（SD）雄性大鼠，6~8周龄，体质量180~220 g，购自豪威生物科技有限公司［SCXK（津）2024－0002］。所有大鼠饲养于天津医科大学实验动物科学部基础医学研究中心［SYXK（津）2025－0020］，控制温度为（23.0±0.5）℃，相对湿度为55%~60%，自由摄食饮水、活动自如。本研究经天津医科大学总医院医学伦理委员会审批通过（批件号：IRB2024-YX-490-01）。

1.2 主要试剂与仪器 富氢生理盐水由天津阳光新线科技发展有限公司提供的装置制备；通用型组织固定液、Masson染液套装、20×Tris-EDTA抗原修复液（pH 9.0）、牛血清白蛋白BSA、苏木素染液、组化试剂盒DAB显色剂均购自武汉塞维尔生物科技有限公司；中性树胶（国药集团化学试剂有限公司）。脱水机（DIAPATH，型号Donatello），包埋机（武汉俊杰电子有限公司，型号JB-P5），病理切片机（上海徕卡仪器有限公司，型号RM2016）；正置光学显微镜（型号NIKON ECLIPSE E100）、成像系统（型号NIKON DS-U3）均购自尼康公司。

1.3 3期PI模型制备 实验前1周，每日抚摸大鼠5 min达到驯化目的。通过吸入3%~5%七氟烷诱导动物进行麻醉，1.5%~3%七氟烷维持麻醉[10]。去除大鼠背部5 cm×4 cm区域的毛发。麻醉全程保持室温温暖并监测大鼠呼吸频率。具体压迫方法如下：纵向提起背部预处理区域中心的皮肤，将两块磁通量为1 950高斯的圆形磁铁对称贴附于皮肤褶皱两侧，通过压迫组织诱导局部缺血。用记号笔标记磁铁边缘的受压区域，随后将大鼠放回笼中。大鼠自由活动2 h后取下磁铁，恢复灌注0.5 h，以此模拟缺血-再灌注过程，白天重复该循环4次，夜间持续保持磁压迫状态，次日清晨解除压迫0.5 h，该方案连续重复3 d。造模成功的评价标准参照美国国家压疮咨询委员会（NPUAP）2019年发布的分期系统[7]。3期PI的特征为全层皮肤缺损，通常可见皮下脂肪组织、肉芽组织及伤口边缘内卷，可能存在腐肉或焦痂，且无筋膜、肌肉、肌腱、韧带、软骨或骨骼暴露。造模完成时将大鼠按1—36编号，使用计算机随机数法生成多个随机数，取前4个随机数对应编号的大鼠进行建模成功验证。肉眼观察：受压处皮肤变黑变硬，针刺不出血，没有疼痛感；对大鼠麻醉后剪取距伤口边缘0.5 cm创面组织进行HE染色，病理观察表皮层连续性完全中断，真皮层及皮下脂肪组织出现广泛坏死，并伴有淋巴细胞和粒细胞浸润，局部溃疡深达肌层[11]。

1.4 分组及干预方法 剩余32只大鼠按随机数字表法分为对照组和干预组，每组16只。对照组创面予以生理盐水清创及常规护理，2次/d；干预组创面予以富氢生理盐水清创及常规护理，2次/d，自由摄食饮水，饲养环境同上。富氢生理盐水制备成功后使用50 μm玻璃针式氢气传感器（丹麦奥胡斯的Unisense）测定水中的氢含量，测得氢含量≥2 mg/L且放置1 h后复测氢含量基本不变，每次现制现用，以保证干预氢含

量的均衡性。

1.5 取材 干预第3天，于各组随机选取4只大鼠实施麻醉后采心脏血，标本于室温放置2 h后使用台式高速冷冻离心机于4 ℃环境3 000 r/min离心15 min。取上清液，于超低温冰箱(−80 ℃)冻存，供后续检测。干预第7、14天于各组随机抽取4只大鼠实施麻醉后取创面组织，放进4%多聚甲醛保存，供后续检测。剩余大鼠继续观察创面愈合情况。所有取材操作完毕后对其心内注射过量麻醉剂实施安乐死。

1.6 评价方法 (1)干预第0天每组随机选取4只大鼠，标记后拍摄创面初始图像，后续第3、7、10、14天均对同一批标记大鼠再次拍摄。相机固定于距离创面30 cm的地方，镜头平行于创面表面进行拍摄，拍摄后照片使用Image J软件进行面积计算，用创面愈合率来描述愈合情况。创面愈合率=(初始创面面积−观察点创面面积)/初始创面面积×100%。(2)干预第3天，采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中的炎性因子：肿瘤坏死因子−α(TNF−α)、白细胞介素−6(IL−6)、血管内皮生长因子(VEGF)。将样本解冻后再次离心，按试剂盒说明书进行封闭、洗涤、加样、温育、加抗体、加酶结合物、加显色底物，最后进行结果测定。(3)干预第7、14天，采用HE染色法观察2组大鼠不同时间点创面病理形态学变化。(4)干预第7、14天，采用Masson染色法观察2组大鼠不同时间点创面组织纤维化情况。取备用大鼠创面皮肤组织石蜡切片脱蜡至水，依次浸入Masson A、B、C、D、E、F染液，醋酸漂洗分化后乙醇脱水，脱水封片后正置光学显微镜镜检。使用Image J软件的颜色阈值功能测量胶原体积分数(CVF)，CVF=蓝色成熟胶原面积/选定组织总面积×100%，每个切片随机选取3个视野计算并取平均值。(5)干预第7、14天，采用免疫组化方法观察2组大鼠创面增殖细胞标志物增殖细胞核抗原−67(Ki−67)的表达情况。取备用大鼠创面皮肤组织石蜡切片脱蜡后进行抗原修复，阻断内源性过氧化物酶后血清封闭，再进行孵育，用显微镜控制显色后，用中性树胶封固并镜检。使用Image J软件在创面区域选择3个不重叠的视野计算阳性细胞数，取3个视野阳性细胞占比平均值作为该样本的增殖细胞密度。

1.7 统计学方法 采用Graphpad prism 9.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用t检验，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠创面愈合情况比较 各时间点干预组创面愈合率均高于对照组($P<0.05$)，见表1。干预后2组大鼠的创面随着时间的延长均逐渐愈合。干预第3天，对照组和干预组创面表面形成薄痂皮；干预第7天，干预组创面痂皮逐渐脱落，皮肤颜色呈粉红色，对照组仍留有较大痂块；干预第10天，对照组和干预组创面面积均缩小；干预第14天，干预组创面基本平整，对照组创面缩小但仍有痂块，见图1。

2.2 2组炎性因子水平比较 与对照组相比，干预组血清TNF−α与IL−6水平降低，VEGF水平升高($P<0.05$)，见表2。

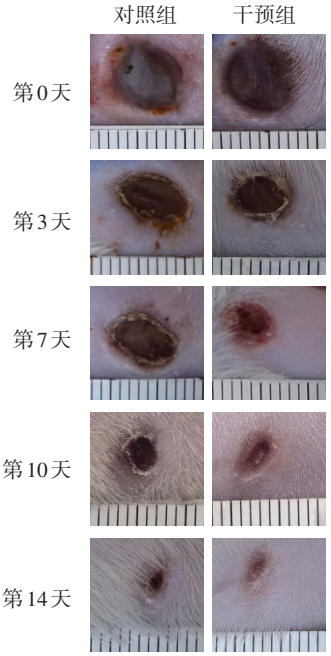
Tab. 1 Comparison of wound healing rates at different time points between two groups of rats

表1 2组大鼠干预不同时间点创面愈合率比较

(n=4，%，$\bar{x}\pm s$)

组别	第3天	第7天	第10天	第14天
对照组	23.85±3.87	40.13±6.17	65.07±5.31	81.54±1.70
干预组	36.98±3.29	67.28±6.97	78.15±3.67	90.69±3.73
t	5.205**	5.893**	3.992**	4.654**

**$P<0.01$。



图中标尺长度均为1 cm。

Fig. 1 Wound healing status at different time points in two groups of rats

图1 2组大鼠不同时间点创面愈合情况

Tab. 2 Comparison of systemic inflammatory factors TNF−α, IL−6 and VEGF between two groups of rats

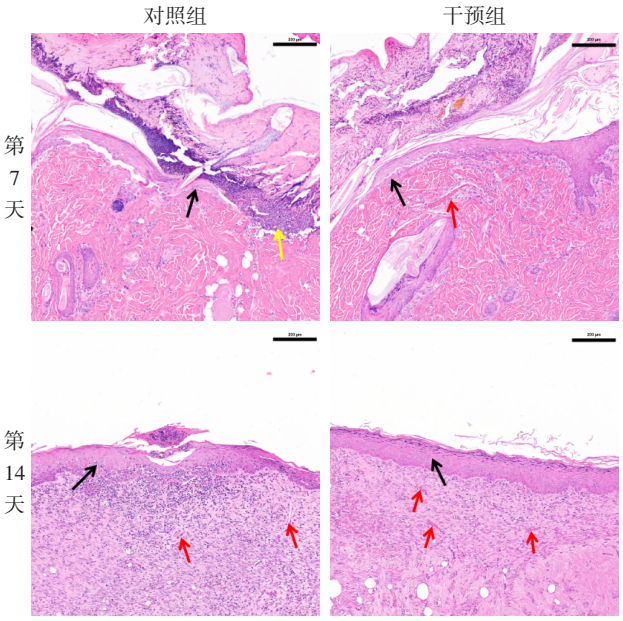
表2 2组大鼠TNF−α、IL−6、VEGF水平比较

(n=4，ng/L，$\bar{x}\pm s$)

组别	TNF−α	IL−6	VEGF
对照组	20.33±2.23	48.70±8.74	41.43±2.06
干预组	13.76±0.69	23.94±5.50	61.60±3.87
t	5.405**	4.925**	8.960**

**$P<0.01$。

2.3 大鼠创面组织HE染色结果 HE染色显示，干预第7天，对照组创面可见新生上皮覆盖有限且不连续，真皮层成纤维细胞增生不明显，胶原沉积稀疏；干预组炎性细胞浸润减少，肉芽组织更为致密，新生上皮连续，可见新生血管。干预第14天，对照组创面虽可见较厚的新生上皮，但结构排列紊乱、不规则，部分区域仍可见痂皮附着及炎性细胞；干预组创面新生上皮覆盖完整、结构规则、层次清晰，且炎症基本消退，未见明显痂皮残留，见图2。



黑色箭头示再上皮化边缘，红色箭头示新生血管，黄色箭头示坏死组织。

Fig. 2　HE staining of wound tissue at different time points in two groups of rats (×100)

图2　2组大鼠不同时间创面组织HE染色情况(×100)

2.4　大鼠创面组织Masson染色结果　Masson染色显示，干预组在干预第7天和第14天的CVF均高于同期对照组($P<0.05$)，见表3、图3。

Tab. 3　Comparison of CVF in wound tissue at different time points between two groups of rats

表3　2组大鼠不同时间创面组织CVF比较

(n=4，%，$\bar{x}\pm s$)

组别	第7天	第14天
对照组	33.92±2.65	54.92±9.24
干预组	48.84±6.66	75.31±8.19
t	4.009*	3.206*

*$P<0.05$。

2.5　大鼠创面组织免疫组化结果　免疫组化结果显示，干预第7天，干预组创面组织中Ki-67阳性细胞比率高于对照组($P<0.05$)；干预第14天，2组Ki-67阳性细胞比率差异无统计学意义，见表4、图4。

3　讨论

正常的伤口愈合需经历3个阶段的免疫反应，即最初的炎症阶段，随后是增殖和重塑阶段。而PI因多重持续性损伤机制叠加，导致慢性炎症状态，最终愈合受阻[12-13]。PI的病理基础是周期性压力导致的缺血-再灌注循环，这不仅引发线粒体功能障碍，而且促使大量活性氧(ROS)的生成，两者共同加剧氧化应激和细胞凋亡[14]，从而阻碍修复细胞的存活与功能。本研究观察到干预组在早期(第3、7天)即

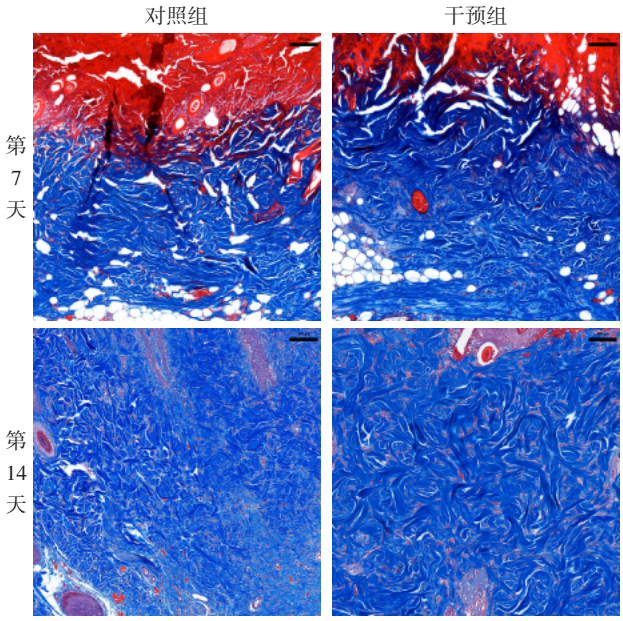


Fig.3　Masson staining of wound tissue at different time points in two groups of rats (×100)

图3　2组大鼠不同时间创面组织Masson染色情况(×100)

Tab. 4　Comparison of Ki-67 positive cell ratio in wound tissue at different time points between two groups of rats

表4　2组大鼠不同时间创面组织Ki-67阳性细胞比率比较

(n=4，%，$\bar{x}\pm s$)

组别	第7天	第14天
对照组	28.16±1.70	22.72±2.84
干预组	34.57±3.88	25.87±4.02
t	2.966*	1.241

*$P<0.05$。

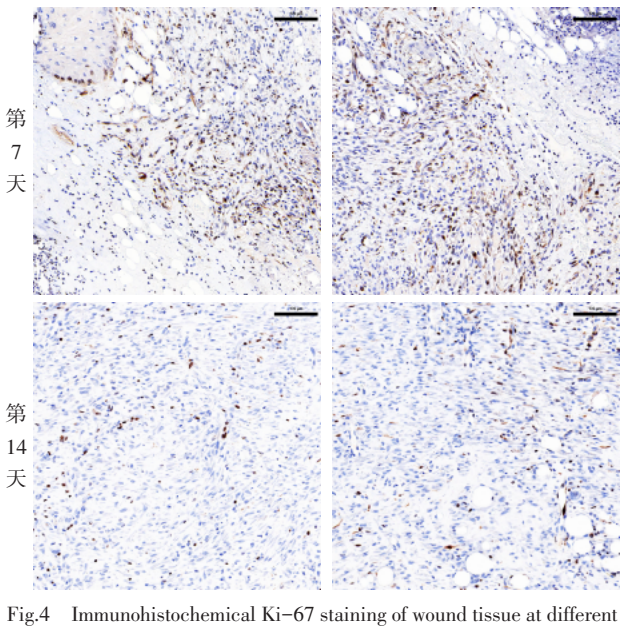


Fig.4　Immunohistochemical Ki-67 staining of wound tissue at different time points in two groups of rats (×200)

图4　2组大鼠不同时间创面组织免疫组化Ki-67染色情况(×200)

呈现更优的愈合率与更少的炎性渗出，这与氢气选择性中和强毒性自由基（如·OH和$ONOO^-$）的特性直接相关[15]。氢气通过清除ROS，可减轻氧化应激对细胞结构的直接损伤，并可能抑制ROS介导的凋亡通路激活[16]。研究表明，骨骼肌在压迫损伤后压迫区域蛋白激酶B（AKT）活性下调，表现为磷酸化AKT（p-AKT）水平降低[17]。p-AKT水平是磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（PI3K/AKT）通路活性的直接量化指标。韦佳琪等[18]在研究石斛碱作用机制时采用p-AKT表达量来反映该通路的激活情况。氢气在肝脏缺血/再灌注损伤中显示出激活PI3K/AKT通路的能力[19]。基于此，富氢盐水可能通过清除ROS减轻压迫部位的氧化应激，同时恢复PI3K/AKT依赖的细胞保护信号，从而为受压组织的早期再上皮化与结构修复创造有利的微环境。

过度的、非消散性的炎症是PI慢性化的重要特征。TNF-α与IL-6的水平反映了损伤所诱发的全身性炎症状态。缺血/再灌注产生的ROS是激活核因子κB（NF-κB）和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NLRP3）炎性小体等关键促炎通路的上游信号，将导致TNF-α、IL-6等炎性因子大量释放[13,20]。本研究结果显示，干预第3天，干预组血清TNF-α和IL-6水平降低，与Cui等[21]在脓毒症模型中观察到的氢气能够有效降低血清及脑组织中TNF-α、IL-1β等炎性因子水平的结果一致，提示富氢盐水通过源头清除ROS，抑制了NF-κB等通路的过度激活，从而下调了炎性因子的表达。VEGF是促进血管新生的关键因子，其表达上调通常与组织氧合改善和炎症受控相关[22]。本研究发现，干预组在早期血清VEGF水平显著升高，表明干预组组织氧合改善和炎症控制优于对照组。氢气治疗在其他缺血模型（如心肌缺血）中显示可通过调节微小RNA-126（miR-126）等促血管生成miRNA来增强VEGF信号和血管新生[23]，与本研究结果一致。

高质量的组织修复依赖于充分的胶原合成与有序排列。本研究Masson染色结果显示，干预组在第7天和第14天的胶原体积分数均高于对照组，表明富氢生理盐水干预促进了创面胶原沉积。PI愈合不良常表现为胶原合成不足、排列紊乱，导致瘢痕形成及组织强度下降[24]。胶原合成受局部氧化应激水平和炎性因子（如TNF-α）的负向调控，并受到细胞外基质重塑关键酶的严重影响[25]。此外，研究表明，氢气的保护作用与改善线粒体功能密切相关，在脓毒症脑损伤模型中，氢气治疗能提升线粒体膜电位和ATP产量，并促进线粒体生物合成[26]。良好的线粒体功能是成纤维细胞等修复细胞进行合成代谢的能量保障。因此，富氢盐水可能通过改善创面局部细胞的线粒体能量代谢，为胶原沉积创造有利的细胞内环境。

细胞增殖是组织再生的基础，Ki-67是细胞增殖活动的可靠标志物。本研究免疫组化结果显示，干预组创面组织中Ki-67阳性细胞比率在第7天高于对照组，提示富氢生理盐水干预可改善创面细胞增殖活性。持续的炎症和氧化应激可直接诱导细胞周期停滞或凋亡，抑制表皮细胞、成纤维细胞等修复细胞的增殖[27]。氢气已被证明在脑损伤[28]、肾损伤[29]、肝损伤[30]、皮肤损伤[31]等多种模型中具有抗凋亡和促增殖作用。其机制可能涉及多个层面：首先，通过清除ROS，减轻DNA损伤和脂质过氧化，直接保护细胞免于凋亡[8]；其次，可能通过调节与细胞存活和增殖相关的miRNA，从而起到抗凋亡和促增殖的作用。在PI的缺氧应激下，miR-449a表达上调会促进细胞凋亡，而抑制miR-449a则可增强细胞活力[32]。富氢盐水的抗氧化效应可能有助于逆转此类促凋亡miRNA的表达。

综上所述，富氢生理盐水局部应用可促进3期PI创面愈合，其机制可能与减轻氧化应激及全身炎症反应、促进胶原有序沉积和增强创缘细胞增殖活性密切相关。本研究的创新性在于提出并验证了一种安全、简便、成本低廉且易于临床转化的辅助护理策略。将氢气的生物学效应与常规清创护理相结合，不仅为严重PI的临床护理提供了新思路，更因其操作简便、材料成本极低的特点，具备显著降低治疗费用的潜力。严重PI治疗耗费巨大，本方法若能在临床转化中通过加速愈合来缩短治疗周期，将有望减轻患者与医疗系统的经济负担。然而，本研究仍存在一定局限性：样本量较小、未深入揭示相关信号通路机制。未来需进一步开展大样本、机制导向及卫生经济学评估的研究，以全面推动其临床转化与应用。

参考文献

[1] Li Z, Lin F, Thalib L, et al. Global prevalence and incidence of pressure injuries in hospitalised adult patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Nurs Stud, 2020, 105: 103546. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103546.

[2] Padula W V, Black J M, Davidson P M, et al. Adverse effects of the medicare PSI-90 hospital penalty system on revenue-neutral hospital-acquired conditions[J]. J Patient Saf, 2020, 16(2): e97-e102. doi: 10.1097/PTS.0000000000000517.

[3] Labeau S O, Afonso E, Benbenishty J, et al. Prevalence, associated factors and outcomes of pressure injuries in adult intensive care unit patients: the DecubICUs study[J]. Intensive Care Medicine, 2021, 47(2): 160-169. doi: 10.1007/s00134-020-06234-9.

[4] Wang Z, Fan J, Chen L, et al. Strategies to preventing pressure injuries among intensive care unit patients mechanically ventilated in prone

position: a systematic review and a Delphi study [J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1131270. doi: 10.3389/fmed.2023.1131270.
[5] Gould L J, Alderden J, Aslam R, et al. WHS guidelines for the treatment of pressure ulcers-2023 update [J]. Wound Repair Regen, 2024, 32(1): 6-33. doi: 10.1111/wrr.13130.
[6] Niemiec S M, Louiselle A E, Liechty K W, et al. Role of microRNAs in pressure ulcer immune response, pathogenesis, and treatment [J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1): 64. doi: 10.3390/ijms22010064.
[7] Kottner J, Cuddigan J, Carville K, et al. Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: The protocol for the second update of the international Clinical Practice Guideline 2019 [J]. J Tissue Viability, 2019, 28(2): 51-58. doi: 10.1016/j.jtv.2019.01.001.
[8] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals [J]. Nat Med, 2007, 13(6): 688-694. doi: 10.1038/nm1577.
[9] Zhang A, Jiang X, Xiong B, et al. Sustained-release photothermal microneedles for postoperative incisional analgesia and wound healing via hydrogen therapy [J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(35): e03698. doi: 10.1002/advs.202503698.
[10] Bu Y, Liu Y, Liu M, et al. TRIM55 aggravates cardiomyocyte apoptosis after myocardial infarction via modulation of the Nrf2/HO-1 pathway [J]. JACC Basic Transl Sci, 2024, 9(9): 1104-1122. doi: 10.1016/j.jacbts.2024.05.006.
[11] 张亚楠, 李贤, 严德云, 等. 构建各期大鼠压疮模型方法的实验研究[J]. 护理研究, 2017, 31(31): 3945-3948. Zhang Y N, Li X, Yan D Y, et al. Experimental study on establishing method of pressure ulcer model of rats [J]. Chinese Nursing Research, 2017, 31(31): 3945-3948. doi: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.31.013.
[12] Van Damme N, Van Hecke A, Remue E, et al. Physiological processes of inflammation and edema initiated by sustained mechanical loading in subcutaneous tissues: A scoping review [J]. Wound Repair Regen, 2020, 28(2): 242-265. doi: 10.1111/wrr.12777.
[13] Krzyszczyk P, Schloss R, Palmer A, et al. The role of macrophages in acute and chronic wound healing and interventions to promote pro-wound healing phenotypes [J]. Front Physiol, 2018, 9: 419. doi: 10.3389/fphys.2018.00419.
[14] 蔡灯塔, 常静宜, 贾姗姗, 等. 罗沙司他通过抑制凋亡和炎症反应改善小鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 天津医药, 2024, 52(11): 1146-1151. Cai D T, Chang J Y, Jia S S, et al. Roxadustat ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice by inhibiting apoptosis and inflammatory response [J]. Tianjin Med J, 2024, 52(11): 1146-1151. doi: 10.11958/20240445.
[15] Jin L, Tan S, Fan K, et al. Research progress of hydrogen on chronic nasal inflammation [J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 2149-2157. doi: 10.2147/JIR.S413179.
[16] Qiu X, Dong K, Guan J, et al. Hydrogen attenuates radiation-induced intestinal damage by reducing oxidative stress and inflammatory response [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 84: 106517. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106517.
[17] Sin T K, Yung B Y, Yip S P, et al. SIRT1-dependent myoprotective effects of resveratrol on muscle injury induced by compression [J]. Front Physiol, 2015, 6: 293. doi: 10.3389/fphys.2015.00293.
[18] 韦佳琪, 王甜, 穆昕, 等. 石斛碱激活 Akt/mTOR 信号通路缓解高糖诱导的 HTR8 细胞铁死亡[J]. 南开大学学报(自然科学版), 2025, 58(5): 6-10. Wei J Q, Wang T, Mu X, et al. Dendrobium activates Akt/mTOR signaling pathway to alleviate ferroptosis in HTR8 cells induced by high glucose [J]. Journal of Nankai University (Natural Science), 2025, 58(5): 6-10. doi: 10.3969/j.issn.0465-7942.2025.05.002.
[19] Li H, Chen O, Ye Z, et al. Inhalation of high concentrations of hydrogen ameliorates liver ischemia/reperfusion injury through A (2A) receptor mediated PI3K-Akt pathway [J]. Biochem Pharmacol, 2017, 130: 83-92. doi: 10.1016/j.bcp.2017.02.003.
[20] Song Y, Cui X, Zhao R, et al. Emodin protects against lipopolysaccharide-induced inflammatory injury in HaCaT cells through upregulation of miR-21 [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 2654-2661. doi: 10.1080/21691401.2019.1629951.
[21] Cui Y, Meng S, Zhang N, et al. High-concentration hydrogen inhalation mitigates sepsis-associated encephalopathy in mice by improving mitochondrial dynamics [J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(9): e70021. doi: 10.1111/cns.70021.
[22] Wigner-Jeziorska P, Janik-Karpińska E, Niwald M, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection and BNT162b2 vaccination on the mRNA expression of genes associated with angiogenesis [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16094. doi: 10.3390/ijms242216094.
[23] Endo-Takahashi Y, Negishi Y, Nakamura A, et al. Systemic delivery of miR-126 by miRNA-loaded Bubble liposomes for the treatment of hindlimb ischemia [J]. Sci Rep, 2014, 4: 3883. doi: 10.1038/srep03883.
[24] Luo Y L, Luo S F, Luo L, et al. Effect of hydrocolloid dressing on pressure ulcer in patients with non-invasive positive pressure ventilation: A meta-analysis [J]. Int Wound J, 2023, 21(2): e14442. doi: 10.1111/iwj.14442.
[25] Rodríguez D, Morrison C J, Overall C M. Matrix metalloproteinases: what do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1803(1): 39-54. doi: 10.1016/j.bbamcr.2009.09.015.
[26] Cui Y, Liu J, Song Y, et al. High concentration hydrogen protects sepsis-associated encephalopathy by enhancing Pink1/Parkin-mediated mitophagy and inhibiting cGAS-STING-IRF3 pathway [J]. CNS Neurosci Ther, 2025, 31(2): e70305. doi: 10.1111/cns.70305.
[27] Peng Y, He D, Ge X, et al. Construction of heparin-based hydrogel incorporated with Cu5.4O ultrasmall nanozymes for wound healing and inflammation inhibition [J]. Bioact Mater, 2021, 6(10): 3109-3124. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.02.006.
[28] Jiang X, Xia C, Zhao R, et al. Recent progress in hydrogen-mediated neuroprotection via modulation of mitochondrial quality control mechanisms in brain injury [J]. Curr Neurovasc Res, 2025, 22(5): 347-364. doi: 10.2174/0115672026430179251224095358.
[29] Li J, Hong Z, Liu H, et al. Hydrogen-rich saline promotes the recovery of renal function after ischemia/reperfusion injury in rats via anti-apoptosis and anti-inflammation [J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 106. doi: 10.3389/fphar.2016.00106.
[30] Ge Y S, Zhang Q Z, Li H, et al. Hydrogen-rich saline protects against hepatic injury induced by ischemia-reperfusion and laparoscopic hepatectomy in swine [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2019, 18(1): 48-61. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.12.001.
[31] Yu P, Hong N, Wang G, et al. Hydrogen gas therapy: A promising approach for sepsis management post-burn injury by modulating inflammation, oxidative stress, and wound healing [J]. Cytojournal, 2025, 22: 46. doi: 10.25259/Cytojournal_253_2024.
[32] Yu L, Wang Q, Liu N, et al. Circular RNA circ-Ttc3 protects HaCaT cells from hypoxic injury by downregulation of miR-449a [J]. IUBMB Life, 2020, 72(3): 505-514. doi: 10.1002/iub.2236.

（2026-04-14 收稿　2026-04-27 修回）
（本文编辑　李志芸）