

## 氢分子在皮肤疾病治疗中的潜力与前景

杨建鸿<sup>1</sup>, 陈军<sup>1</sup>, 李雪飞<sup>1</sup>, 刘利君<sup>1</sup>, 陈丽莉<sup>1</sup>, 段昕所<sup>1</sup>, 秦树存<sup>2</sup>, 何磊<sup>1\*</sup>

1.承德医学院附属医院皮肤病与性病科, 河北 承德 067000;

2.山东第一医科大学动脉粥样硬化研究所, 山东 泰安 271000

**摘要:** 皮肤是人体最大的器官,其在防护环境中的物理、化学和生物危害方面发挥着关键作用。然而,当这些危害超出防御系统的抗氧化能力时,则可能导致体内氧化应激和慢性炎症的发生,并进一步损坏胶原纤维妨碍皮肤细胞功能,引起各种皮肤疾病。氢分子在医学领域具有广泛的应用前景,包括在皮肤疾病治疗领域。综述了氢分子对皮肤病的抗氧化、抗炎作用机制及给药方式,总结了氢分子在不同类型皮肤病及美容护肤方面的应用进展,并讨论了氢分子用于皮肤病治疗的安全性。氢分子有望成为预防和治疗皮肤相关疾病的有效方法。

**关键词:** 氢分子; 皮肤疾病; 氧化应激; 美容

**DOI:** 10.19586/j.2095-2341.2023.0087

中图分类号: Q505, R751

文献标志码: A

## The Potential and Prospect of Molecular Hydrogen in the Treatment of Skin Diseases

YANG Jianhong<sup>1</sup>, CHEN Jun<sup>1</sup>, LI Xuefei<sup>1</sup>, LIU Lijun<sup>1</sup>, CHEN Lili<sup>1</sup>, DUAN Xinsuo<sup>1</sup>, QIN Shucun<sup>2</sup>, HE Lei<sup>1\*</sup>

1. Department of Dermatology and Venereology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Hebei Chengde 067000, China;

2. Institute of Atherosclerosis, Shandong First Medical University, Shandong Taian 271000, China

**Abstract:** The skin, as the largest organ of the human body, plays a crucial role in protecting against physical, chemical, and biological hazards from environment. However, when these hazards exceed the antioxidant capacity of the defense system, it can lead to oxidative stress and chronic inflammation in the body, further damaging collagen fibers and hindering the function of skin cells, resulting in various skin diseases. Molecular hydrogen (H<sub>2</sub>) has broad prospects for application in the medical field, including the treatment of skin diseases. This review summarized the antioxidant and anti-inflammatory mechanisms of molecular hydrogen in skin diseases and its administration methods. It also provided an overview of the progress in the application of molecular hydrogen in different types of skin diseases and cosmetic skincare, as well as discussing the safety of molecular hydrogen for the treatment of skin diseases. Molecular hydrogen is expected to be an effective approach for the prevention and treatment of skin-related diseases.

**Key words:** molecular hydrogen; skin diseases; oxidative stress; beauty

皮肤是人体最大的器官,对于人体的健康和外观都有着至关重要的作用。然而,皮肤也容易受到环境中的物理、化学和生物危害的影响,从而引起氧化反应并产生反应性氧/氮物质及其他氧化剂。如果超出其防御系统的抗氧化能力,则可能导致体

内氧化应激和慢性炎症的增加,继而可能会损坏胶原纤维并妨碍皮肤细胞功能,导致各种皮肤疾病的发展,例如牛皮癣、特应性皮炎等。

氢分子(H<sub>2</sub>)是由两个氢原子结合形成的。由于具有较小的分子量和极佳的渗透性,氢分子能

收稿日期: 2023-06-24; 接受日期: 2023-09-21

基金项目: 河北省财政厅卫健委政府资助临床医学优秀人才培养项目(ZF2023253); 承德市科技计划自筹经费项目(202204A069)。

联系方式: 杨建鸿 E-mail: 819587855@qq.com; \*通信作者 何磊 E-mail: helei1369@163.com

轻松地穿透细胞膜、血管壁以及各种组织,使其能迅速到达体内各部位。Ohsawa等<sup>[1]</sup>发现氢分子能选择性地中和一些体内产生的有毒且具有氧化性的物质,如过氧亚硝酸盐阴离子( $\text{ONOO}^-$ )和羟基自由基( $\cdot\text{OH}$ )。这使得氢分子在抗氧化和抗凋亡方面能够发挥重要作用。已有研究表明,氢分子在医学领域具有广泛的应用前景,包括在皮肤疾病治疗领域。近年来,氢分子在生物医学领域的研究不断深入,尤其是氢气和富氢水(hydrogen-rich water, HW)在医学应用上取得了显著成果。

本文综述了氢分子在氧化应激中的作用,并结合氢气的选择性中和毒性自由基的功能,分析了氢分子在皮肤疾病治疗领域的潜力和作用机制,旨在探讨氢分子在皮肤疾病治疗领域的应用及发展前景。未来需要在研究氢分子作用机制、优化治疗方法以及拓展应用领域等方面加大力度,进一步推动氢分子在皮肤病治疗领域的应用和发展。

## 1 氢分子的作用机制

### 1.1 氢分子抗氧化机制

人体细胞在代谢过程中会产生自由基,通常具有非常活跃的化学物质以及很强的氧化性,因此也称之为活性氧(reactive oxygen species, ROS)。氢分子可以选择性地中和体内产生的有害且具有氧化性的物质,如过氧亚硝酸盐阴离子( $\text{ONOO}^-$ )和羟基自由基( $\cdot\text{OH}$ )<sup>[1]</sup>,并在此过程中扮演着清除剂的角色。氢气通过减少细胞内的 $\text{O}_2^-$ 水平,增强细胞的抗氧化能力而发挥作用<sup>[2]</sup>。Ohsawa等<sup>[3]</sup>研究发现富氢水同样具有良好的抗氧化性。富氢水在进入机体后可以有效地选择性清除血液及身体细胞中所累积的有害的活性氧。此外,富氢水可对受损和氧化的细胞进行修复。

### 1.2 氢分子抗炎机制

近年来,富氢水在皮肤病上的研究取得了新的进展。在动物实验中,对于大鼠的紫外线B辐射<sup>[4]</sup>、糖尿病大鼠皮肤创面<sup>[5]</sup>、犬皮肤伤口愈合<sup>[6]</sup>、大鼠颞区皮肤创伤<sup>[5]</sup>、特应性皮炎<sup>[7]</sup>和放射性皮肤损伤<sup>[8]</sup>等采用富氢水的治疗均达到了积极的治疗效果。在临床试验中,富氢水对于面部烧伤色素沉着<sup>[9]</sup>、放射性皮肤损伤<sup>[10]</sup>、褥疮<sup>[11-13]</sup>、银屑病和银屑病伴斑块<sup>[14]</sup>、高原皮肤病<sup>[15]</sup>等也展示出良好的治疗效果。氢气对机体内正常的活性氧无影响的

前提下,还可选择性地清除体内的 $\cdot\text{OH}$ 和 $\text{ONOO}^-$ <sup>[16]</sup>。这些研究结果表明,氢分子可能通过调节活性氧的水平以及抑制与炎症相关的信号通路来发挥抗炎作用。

### 1.3 其他氢分子机制

氢分子在医学领域的研究主要集中在抗氧化和抗炎等方面<sup>[17]</sup>。在抗肿瘤方面,氢分子可能通过调控氧化应激以及影响肿瘤细胞的生长和凋亡,发挥其抗肿瘤作用。在抗凋亡方面,氢分子可以通过调节细胞凋亡相关蛋白的表达,发挥抗凋亡的作用<sup>[18]</sup>。在调节代谢方面,氢分子可以通过调节葡萄糖代谢、脂质代谢和氨基酸代谢等途径发挥作用。在线粒体途径方面,氢分子可以通过调节线粒体膜电位、线粒体呼吸链复合物等途径保护线粒体<sup>[19]</sup>。

## 2 氢分子的给药方式

随着氢分子研究的深入,氢分子的给药方式也在不断增加。已有的给药方式包括局部表面湿敷、全身浸泡、氢气眼罩、口服富氢水、气道吸入、静脉注射富氢氯化钠溶液(0.9%)、腹腔注射富氢氯化钠溶液(0.9%)以及微针后局部湿敷和利用Pd氢化物纳米材料储氢自催化加氢的光热疗法(图1)。吸氢可以快速提高血液中的氢浓度,但是需要将浓度控制在4%以内。口服富氢水是一种方便易行的给药方式,可以通过口腔黏膜吸收,达到全身治疗的效果。静脉注射需要富氢氯化钠溶液(0.9%)来达到有效治疗的氢浓度。这些给药方式各有优缺点,由于每种给药方式均存在着不同的环境和时间等因素影响其氢分子浓度的问题,临床工作仍需结合疾病特点、患者需求和客观条件有针对性地选择治疗方案和给药方式。此外,利用PdH 0.2纳米晶的光热疗法也是一种新型给药方式,可以通过靶点递送和光声成像引导的近红外光吸收控制释放氢和热量进行治疗<sup>[9, 20-21]</sup>。

## 3 氢分子在不同类型皮肤病治疗中的应用

### 3.1 银屑病和斑块状类银屑病

银屑病和斑块状类银屑病是两种慢性炎症性



图1 氢分子的给药方式

Fig. 1 Drug-delivery ways of molecular hydrogen

皮肤疾病,严重影响了患者的生活质量。已有研究证实,富氢水能够显著且快速地改善银屑病和斑块状类银屑病患者的疾病严重程度。Zhu等<sup>[14]</sup>探讨了富氢水对银屑病和斑块状类银屑病的治疗作用。该研究招募了41名银屑病患者和6名斑块状类银屑病,使用纳米气泡技术制备富氢水,然后进行氢水浴治疗。治疗过程包括每周皮肤浸泡全身两次(间隔3 d),每次水浴时间为10~15 min。在平行对照试验中发现,接受氢化水浴的患者中有24.4%的患者银屑病区域严重指数有75%以上的改善。56.1%的患者在银屑病面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)评分方面取得了至少50%的改善,而对照组只有17.7%瘙痒症状发生明显改善。此外,第8周时,33.3%的斑块状类银屑病患者症状完全缓解,66.7%部分缓解。综合这些结果说明富氢水浴治疗可改善银屑病和斑块状类银屑病的症状。

以上结果为氢分子在治疗皮肤病方面的应用提供了新的见解,为未来进一步探究氢水浴治疗在这些疾病中的作用奠定了基础。

### 3.2 痤疮

痤疮是一种常见的皮肤疾病,表现为皮肤爆发,会降低患者的生活质量。氢净化治疗是一种新型治疗方法,用于改善面部皮肤参数。

化妆酸已经用于治疗寻常痤疮多年,并在改善皮肤状况方面取得了较好的效果。Chilicka

等<sup>[11]</sup>对轻度痤疮和高皮脂水平患者做了对照研究,A组接受氢净化治疗,B组使用40%混合物(pH 1.4)的植物酸、丙酮酸、乳酸和阿魏酸进行氢净化治疗。结果中尽管两组患者的皮肤爆发均减少,表皮表面皮脂量减少,并且皮肤水分得到改善,但B组效果优于A组。该研究表明,治疗的协同作用产生了比单纯完成氢净化治疗更好的效果。Chilicka等<sup>[12]</sup>对患有高皮脂水平和痤疮的女性使用Hebe Hydrogenium+碱性水,每7天进行一次氢净化治疗,结果发现氢净化期间皮脂水平降低,皮肤水分水平增加,这表明局部氢净化是一种安全有效的治疗痤疮的方法。尽管研究表明氢净化治疗在治疗痤疮方面具有潜在效果,但仍然需要进一步的研究来探讨不同氢净化剂量和治疗频率对痤疮治疗的影响,并且需要与其他治疗方法进行比较。此外,未来的研究还应扩大样本量和长期随访,以更好地评估氢净化治疗在痤疮患者中的长期疗效和安全性。

### 3.3 其他皮肤疾病

富氢水在皮肤病治疗中的疗效已经得到了广泛的研究。研究表明,富氢水可以有效地促进褥疮、特应性皮炎、硬皮病、放射性皮肤损伤、慢性炎症性皮肤溃疡、单纯疱疹感染等疾病皮肤创面的愈合。氢分子主要通过抗氧化、抗炎和抗凋亡作用实现治疗效果。此外,富氢水还可以通过口服或湿敷的方式应用于皮肤,以改善各种皮肤问

题。Li等<sup>[13]</sup>对褥疮患者每天管饲600 mL富氢水,结果发现摄入富氢水有利于褥疮患者伤口缩小和早期恢复,氢分子主要通过促进皮肤纤维细胞和表皮角蛋白细胞的功能发挥作用。

Yoon等<sup>[7]</sup>研究了饮用富氢水对2,4-二硝基氯苯诱导的小鼠特应性皮炎的作用,发现与纯化水(purified water, PW)组相比,富氢水(HW)组的ROS水平受到显著抑制。同时与PW相比,HW增强了2,4-二硝基氯苯诱导的特应性皮炎中的谷胱甘肽过氧化物酶活性,且HW组胸腺、活化调节趋化因子和细胞因子水平显著降低。在实验中发现HW喂养小鼠的IL-5、IL-6和TNF- $\alpha$ 以及Th2细胞因子水平相比于对照组和PW组显著降低,HW组的血清总免疫球蛋白E水平也显著降低。结果表明HW通过氧化还原平衡和免疫调节抑制了特应性皮炎,是一种安全的特应性皮炎临床液体治疗方案。

富氢水对硬皮病cGVHD(chronic graft-versus-host disease)小鼠模型具有积极作用。Qian等<sup>[22]</sup>研究了口服富氢水对cGVHD小鼠模型的治疗性效应及其机制。该研究建立了小鼠cGVHD模型,通过观察其存活率、临床评分变化和皮肤病理学特征,评估富氢水对小鼠的治疗效应。结果发现,富氢水组小鼠1个月存活率显著高于对照组。移植96 d后,富氢水改善了cGVHD小鼠的临床评分。该研究表明,氢分子可通过抗氧化和抗凋亡作用改善cGVHD小鼠皮肤病理学特征。

富氢水治疗放射性皮肤损伤也有着积极作用。周平等<sup>[8]</sup>研究了富氢水对放射治疗所致大鼠皮肤损伤的愈合作用。研究发现,富氢水干预导致MDA和IL-6水平显著降低,EGF水平SOD活性也显著增加。该实验结果表明,富氢水通过抗氧化和抗炎作用加速辐射诱导的皮肤损伤的伤口愈合,可见富氢水对急性辐射介导的皮肤损伤具有愈合作用。

细菌性炎症性皮肤溃疡是一种常见的皮肤疾病,其发生与细菌感染和炎症反应有关。氢分子作为一种新型的抗氧化剂,具有抗氧化和抗炎等多种生物学效应。氢分子可以通过减少氧自由基的产生和清除已有的氧自由基,从而减轻氧化应激和炎症反应。

富氢水湿敷处理能够治疗条件性致病菌株所致感染的慢性炎症性皮肤溃疡。Yang等<sup>[23]</sup>研究了2例长期使用激素的寻常型天疱疮患者,在激

素减量的过程中发现多处皮肤溃疡,伤口培养提示感染链格孢菌、克氏枸橼酸杆菌和金黄色葡萄球菌。采用富氢水处理,每天2次,每次1 h。7 d后发现全身各处溃疡明显愈合,2月后患者皮肤溃疡痊愈,且真菌镜检、细菌、真菌培养均呈阴性。实验结果表明富氢水能促进条件致病菌感染相关的慢性炎症性皮肤溃疡的愈合。

Ono等<sup>[24]</sup>报道了1例左侧面部单纯疱疹感染的男性病例,患者左侧面部重度疼痛和皮疹,红斑水疱溃疡伴左侧上睑下垂和复视,无法张口,同时全身状况恶化,抗病毒药物和止痛药治疗无效。在富氢水治疗3 d,患者的病情显著改善,包括红斑面积和溃疡面积减小、面部疼痛程度减轻。第6天,患者可以正常进食,疼痛明显减轻,皮肤炎症消失且未发现皮肤红斑复发。

富氢水也可以促进动物皮肤创面的愈合。郑蒙娜等<sup>[5]</sup>在2型糖尿病大鼠实验中发现,摄入富氢水可以缩短创面愈合的炎症期和肉芽组织生长期加速愈合。富氢水还可以抑制成纤维细胞的增殖并影响细胞状态的变化。另一项实验中,Qi等<sup>[6]</sup>在犬皮肤创面模型中使用富氢水可以提高伤口愈合率、缩短愈合时间,并促进皮肤上皮组织的增生、降低炎症反应水平和刺激愈合相关细胞因子的表达。此外,Tamaki等<sup>[25]</sup>研究发现富氢水可以通过激活Nrf2/抗氧化防御途径来降低全身氧化应激和促炎细胞因子水平,促进愈合修复相关基因的表达,加快伤口愈合速度。以上结果表明,富氢水对伤口愈合有益,并能够减少氧化应激和炎症反应。

## 4 氢分子在皮肤护理和美容方面的应用

### 4.1 色素沉着

富氢生理盐水的湿敷对于改善烧伤后色素沉着具有显著的作用。王锦玲等<sup>[26]</sup>收集了67例,面部烧伤且遗留色素沉着的患者,将患者随机分为治疗组和对照组,治疗组患者于每天6:00、12:00、18:00,对烧伤后色素遗留的部位进行30 min面部湿敷富氢氯化钠溶液(0.9%),而对照组以氯化钠溶液(0.9%)进行同等时长的湿敷,结果发现富氢水组患者的感觉评价明显高于对照组评价。在实验结束时,施加富氢氯化钠溶液(0.9%)的治疗组的色素变淡明显,对照组的色素

沉着没有明显变化。对实验综合评价为使用富氢氯化钠溶液(0.9%)的治疗组的治愈率明显高于对照组。总的来说,这项研究为烧伤后色素沉着患者的治疗提供了一种新的方法,并显示出潜在的临床效果。

#### 4.2 光老化

富氢水在皮肤病治疗和保护方面具有潜在的积极效果,包括改善高原皮肤病、减轻紫外线辐射引起的皮肤损伤、减少炎症反应和氧化应激。李鸿昌等<sup>[15]</sup>以收治的106例高原皮肤病官兵为研究对象,将实验对象随机分为治疗组和对照组,对照组采用传统常规的羟氯喹治疗,治疗组在对照组基础上增加富氢水泡浴。结果显示,两组都有改善,治疗组的改善情况较对照组更为明显,且复发率也低于对照组。这说明高原皮肤病患者在富氢水泡浴的处理下,可以有效降低体内的炎症因子水平,同时提高超氧化物歧化酶及过氧化氢酶(catalase, CAT)水平,最终达到减轻机体血浆氧化应激反应的程度。氢气可减少ROS并减轻紫外线(ultraviolet, UV)辐射诱发的炎症。郭泽等<sup>[4]</sup>通过对UVB辐射引起的皮肤损伤的大鼠腹腔注射富含氢和富含氮的氯化钠溶液(0.9%),发现腹腔注射富氢氯化钠溶液(0.9%)改变了皮肤受损大鼠体内的炎症标记物水平并缓解了大鼠辐射损伤,这说明富氢氯化钠溶液(0.9%)对辐射损伤有保护作用,同时减少上皮组织炎症和氧化应激水平。

除此之外,Asada等<sup>[27]</sup>研究了富氢水对氧化应激相关皮肤问题的影响,该研究发现煮沸后的富氢水浴具有改善皮肤斑点的效果。Saitoh等<sup>[28]</sup>研究了富氢水培养基对人表皮HaCaT细胞紫外线相关应激损伤的保护作用。实验使用人皮肤角质形成细胞研究了H<sub>2</sub>对3种紫外线诱导的氧化应激的影响。研究结果显示,H<sub>2</sub>对这3种应激具有细胞保护作用,部分是通过抑制细胞内氧化应激和过氧化物的产生介导的。

#### 4.3 抗面部衰老

富氢水对70岁及以上的老年人具有抗衰老的潜力,可以改善分子和表型生物标志物,增加端粒长度、改善大脑功能和肌肉表现,同时改善面部皮肤的弹性和光滑度。Zanini等<sup>[29]</sup>进行关于富氢水的一个随机对照试验,调查了为期6个月的富氢水摄入对70岁及以上老年人体内相关分子和表型生物标志物的影响。研究结果发现,在增加

端粒长度、TET2表达、大脑胆碱、N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)水平和大脑肌酸方面,富氢水组优于对照组,且富氢水组的老年人面部皮肤更加光滑有弹性。这一结果提示,氢气能够作为一种抗衰老剂,改善衰老的多个指标,包括功能下降和端粒缩短。

## 5 氢分子治疗皮肤病的安全性

### 5.1 安全性评估

氢分子作为一种具有潜在治疗作用的物质,在治疗各种皮肤病方面引起了科研人员的关注。氢分子具有较强的抗氧化性能,能够有效中和损害皮肤的自由基,从而减缓衰老过程,改善皮肤炎症以及其他皮肤病症状。

关于氢分子治疗皮肤病的安全性,当前的研究显示,氢分子治疗在很大程度上是安全的。氢气是一种无刺激性的气体,不会引起皮肤过敏反应。在进行皮肤病治疗时,氢分子以水溶液的形式使用,这种形式不仅易于吸收,而且在皮肤表面具有很好的生物相容性。在多项临床试验中,使用氢分子治疗的患者未报告出现严重不良事件,这进一步证实了氢分子治疗的安全性。然而,尽管氢分子治疗在当前的研究中被认为是安全的,但仍需要开展更多长期临床试验来确保这一治疗方法的安全性。

### 5.2 副作用和不良反应

氢分子治疗通常被认为是安全的<sup>[17]</sup>,大多数副作用和不良反应都是轻微和暂时性的,例如轻度皮肤刺激、瘙痒或干燥。这些反应可能与氢分子溶液在皮肤表面的暂时作用有关。在少数情况下,氢分子治疗可能会引起轻度的皮肤过敏反应,这些过敏反应在大多数情况下是罕见的。

值得注意的是,尽管氢分子治疗在很大程度上被认为是安全且副作用较少的治疗方法,但每个人的体质和皮肤状况都不尽相同。因此,对于某些患者来说,可能需要采用不同的治疗方法,或者在进行氢分子治疗的同时,结合其他疗法以获得更佳的治疗效果。氢分子治疗作为一种新型治疗方法,目前的研究仍相对有限。未来需要开展更多的研究和长期临床试验,以深入了解氢分子治疗在各类皮肤病治疗中的潜在益处、副作用和不良反应,为患者提供更加全面和个性化的治疗方案。

## 6 展望

尽管氢分子在皮肤病治疗方面显示出巨大潜力,但仍需更多研究与临床试验以确保其有效性和安全性。目前,关于高原皮肤病的治疗效果尚缺乏具体数据和统计分析。此外,富氢水在生产与质量控制中存在技术难题,可能影响其质量、稳定性和医学应用。对于氢分子在人体内的作用机制,尚需深入研究。

未来应开展更多长期临床试验,探讨氢分子在皮肤病治疗中的潜在效益、副作用及不良反应,为患者提供全面且个性化的治疗方案。

近十年来,氢分子在多种皮肤病模型和人类皮肤病的治疗中取得了显著进展。富氢水对于皮肤病的治疗具有重要意义。已有研究显示,氢分子具有渗透性、选择性中和活性氧的能力以及修复受损和氧化细胞等优势。在动物和人类研究中,感染性疾病、色素沉着、皮肤修复、特应性皮炎、结缔组织病和光老化等疾病的治疗取得了一定成果。氢分子的摄入也能减缓面部衰老,但这一领域的研究主要集中在动物模型以及人群中的小样本临床试验。研究重点是探讨氢分子在皮肤疾病方面的防治效用,然而,对于氢分子如何选择性抗氧化、调控机体免疫信号、干预炎症因子表达等方面的准确信号通路仍需进一步研究。虽然已有部分研究探讨了氢分子的机制,但仍需深入挖掘。氢分子有望在许多其他皮肤病的治疗和防治中发挥作用。通过减少氧化应激和炎症反应,氢分子有利于伤口愈合过程,这一假设得到了越来越多的认同。然而,我们仍需详细阐明氢分子或富氢水效应的作用机制,以及如何正确高效使用氢分子以期达到最佳治疗效果。为了将来治疗皮肤疾病时能够使用氢分子形成统一的科学个性化理论基础和开拓新的方向,仍需要更深入的研究。

### 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]. *Nat. Med.*, 2007, 13(6): 688-694.
- [2] YU P, WANG Z, SUN X, *et al.* Hydrogen-rich medium protects human skin fibroblasts from high glucose or mannitol induced oxidative damage[J]. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011, 409(2): 350-355.
- [3] OHSAWA I, NISHIMAKI K, YAMAGATA K, *et al.* Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, 377(4): 1195-1198.
- [4] GUO Z, ZHOU B, LI W, *et al.* Hydrogen-rich saline protects against ultraviolet B radiation injury in rats[J]. *J. Biomed. Res.*, 2012, 26(5): 365-371.
- [5] 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.
- [6] QI D D, DING M Y, WANG T, *et al.* The therapeutic effects of oral intake of hydrogen rich water on cutaneous wound healing in dogs[J/OL]. *Vet. Sci.*, 2021, 8(11): 264[2023-06-20]. <https://doi.org/10.3390/vetsci8110264>.
- [7] SYOONY, SAJO M E J V, IGNACIO R M C, *et al.* Positive effects of hydrogen water on 2, 4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice[J]. *Biol. Pharm. Bull.*, 2014, 37(9): 1480-1485.
- [8] ZHOU P, LIN B, WANG P, *et al.* The healing effect of hydrogen-rich water on acute radiation-induced skin injury in rats[J]. *J. Radiat. Res.*, 2019, 60(1): 17-22.
- [9] ZHAO P, JIN Z, CHEN Q, *et al.* Local generation of hydrogen for enhanced photothermal therapy[J/OL]. *Nat. Commun.*, 2018, 9(1): 4241[2023-07-15]. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06630-2>.
- [10] HIRANO S I, ICHIKAWA Y, SATO B, *et al.* Molecular hydrogen as a potential clinically applicable radioprotective agent[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22(9): 4566[2023-07-22]. <https://doi.org/10.3390/ijms22094566>.
- [11] CHILICKA K, RUSZTOWICZ M, ROGOWSKA A M, *et al.* Efficacy of hydrogen purification and cosmetic acids in the treatment of acne *Vulgaris*: a preliminary report[J/OL]. *J. Clin. Med.*, 2022, 11(21): 6269[2023-06-20]. <https://doi.org/10.3390/jcm11216269>.
- [12] CHILICKA K, ROGOWSKA A M, SZYGUŁA R. Effects of topical hydrogen purification on skin parameters and acne *Vulgaris* in adult women[J/OL]. *Healthcare*, 2021, 9(2): 144[2023-06-20]. <https://doi.org/10.3390/healthcare9020144>.
- [13] LI Q, KATO S, MATSUOKA D, *et al.* Hydrogen water intake via tube-feeding for patients with pressure ulcer and its reconstructive effects on normal human skin cells *in vitro*[J/OL]. *Med. Gas Res.*, 2013, 3(1): 20[2023-06-20]. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-3-20>.
- [14] ZHU Q, WU Y, LI Y, *et al.* Positive effects of hydrogen-water bathing in patients of psoriasis and parapsoriasis en plaques[J/OL]. *Sci. Rep.*, 2018, 8(1): 8051[2023-05-15]. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26388-3>.
- [15] 李鸿昌,代春丽,张晖.富氢水泡浴在高原官兵皮肤病患者中的临床效果及对炎症因子的影响研究[J].*解放军医药杂志*, 2021, 33(4): 104-107.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] HAAM S, LEE J G, PAIK H C, *et al.* Hydrogen gas inhalation

- during *ex vivo* lung perfusion of donor lungs recovered after cardiac death[J]. *J. Heart Lung Transplant.*, 2018, 37(10): 1271-1278.
- [19] SUMBALOVÁ Z, KUCHARSKÁ J, RAUSOVÁ Z, *et al.*. The effect of adjuvant therapy with molecular hydrogen on endogenous coenzyme Q(10) levels and platelet mitochondrial bioenergetics in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24(15): 12477[2023-08-05]. <https://doi.org/10.3390/ijms241512477>.
- [20] ZHANG Y, ZHANG J, FU Z. Molecular hydrogen is a potential protective agent in the management of acute lung injury[J/OL]. *Mol. Med.*, 2022, 28(1): 27[2023-05-15]. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00455-y>.
- [21] GE L, YANG M, YANG N N, *et al.*. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 102653-102673.
- [22] QIAN L, LIU J, MA W, *et al.*. Hydrogen-rich water ameliorates murine chronic graft-versus-host disease through antioxidantation[J/OL]. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2021, 2021: 1165928 [2023-06-20]. <https://doi.org/10.1155/2021/1165928>.
- [23] YANG F, CHEN Z, CHEN S A, *et al.*. Skin ulcers infected with conditional pathogenic strains treated with local hydrogen water packing in two *Pemphigus vulgaris* patients: case reports with follow-up for 2 months[J/OL]. *Dermatol. Ther.*, 2019, 32(5): e13027[2023-06-20]. <https://doi.org/10.1111/dth.13027>.
- [24] ONO H, NISHIJIMA Y, ADACHI N, *et al.*. Hydrogen(H<sub>2</sub>) treatment for acute erythematous skin diseases. report of 4 patients with safety data and a non-controlled feasibility study with H<sub>2</sub> concentration measurement on two volunteers[J/OL]. *Med. Gas Res.*, 2012, 2(1): 14[2023-06-20]. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-2-14>.
- [25] 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/OL]. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2016, 2016: 5679040[2023-06-20]. <https://doi.org/10.1155/2016/5679040>.
- [26] 王锦玲, 骆宁. 富氢水浸浴治疗烧伤患者面部色素沉着疗效观察[J]. *中国临床实用医学*, 2015(3): 67-68.
- [27] ASADA R, SAITOH Y, MIWA N. Effects of hydrogen-rich water bath on visceral fat and skin blotch, with boiling-resistant hydrogen bubbles[J]. *Med. Gas Res.*, 2019, 9(2): 68-73.
- [28] SAITOH Y, YAMAGUCHI Y, OKADA Y. Protective effects of dissolved molecular hydrogen against hydrogen peroxide-, hydroperoxide-, and glyoxal-induced injuries to human skin keratinocytes[J]. *Mol. Cell. Biochem.*, 2021, 476(10): 3613-3622.
- [29] ZANINI D, TODOROVIC N, KOROVLEJEV D, *et al.*. The effects of 6-month hydrogen-rich water intake on molecular and phenotypic biomarkers of aging in older adults aged 70 years and over: a randomized controlled pilot trial[J/OL]. *Exp. Gerontol.*, 2021, 155: 111574[2023-06-20]. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111574>.