

维生素与糖尿病足溃疡之间相关性研究进展

曹雨萌^{1,2}, 路思敏^{1,2}, 徐瑾睿^{1,2}, 李 亚^{1*}

¹西安医学院第一附属医院内分泌科, 陕西 西安

²西安医学院研工部, 陕西 西安

收稿日期: 2025年6月28日; 录用日期: 2025年7月22日; 发布日期: 2025年7月30日

摘 要

糖尿病足溃疡(DFU)是糖尿病的常见并发症之一, 是糖尿病患者死亡和截肢的主要原因。大多数糖尿病足患者存在不同程度的营养不良, 充足的营养对伤口愈合至关重要, 越来越多的研究表明维生素与DFU之间存在密切关系, 维生素的缺乏有可能导致或加重DFU的进展, 补充维生素可能缓解DFU病情进展。现对维生素A、B、C、D、E、K在DFU治疗中的应用及其作用机制进行总结, 旨在为DFU提供一种新的诊疗思路, 让患者能够接受低成本、低风险的治疗方式。

关键词

糖尿病足溃疡, 维生素, 炎症, 抗氧化, 伤口愈合

Research Progress on Correlation between Vitamin and Diabetes Foot Ulcer

Yumeng Cao^{1,2}, Simin Lu^{1,2}, Jinrui Xu^{1,2}, Ya Li^{1*}

¹Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Graduate, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 28th, 2025; accepted: Jul. 22nd, 2025; published: Jul. 30th, 2025

Abstract

Diabetes foot ulcer (DFU) is one of the common complications of diabetes and the main cause of death and amputation of diabetes patients. Most patients with diabetes feet suffer from malnutrition to varying degrees. Adequate nutrition is crucial to wound healing. More and more studies show that there is a close relationship between vitamins and DFU. The lack of vitamins may lead to or aggravate the progress of DFU, and vitamin supplementation may alleviate the progress of DFU.

*通讯作者。

文章引用: 曹雨萌, 路思敏, 徐瑾睿, 李亚. 维生素与糖尿病足溃疡之间相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 51-58. DOI: 10.12677/acm.2025.1582197

This article summarizes the application and mechanism of action of vitamins A, B, C, D, E, and K in the treatment of DFU, aiming to provide a new diagnosis and treatment approach for DFU and enable patients to accept low-cost and low-risk treatment methods.

Keywords

Diabetes Foot Ulcer, Vitamin, Inflammation, Antioxidant, Wound Healing

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病足是糖尿病患者致残、致死的主要原因之一，也是造成社会沉重负担的重大公共卫生问题，给患者和医疗费用带来沉重负担[1]。此外，与乳腺癌、肺癌或结肠癌等其他常见癌症相比，这种疾病的死亡风险更高[2]。糖尿病足溃疡(diabetes foot ulcer, DFU)是最常见的糖尿病足并发症之一，会增加感染和截肢的风险[1]。据估计，19%~34%的2型糖尿病患者在一生中会患上DFU，其中50%~60%会受到感染，20%最终需要截肢。新发溃疡后的发病率很高，3~5年复发率为65%，5年的存活率仅为50%~70%[3]。充足的营养对于伤口愈合至关重要，在治疗糖尿病足溃疡愈合的过程中，补充维生素很有必要[4]，本文综述了维生素在治疗糖尿病足溃疡的应用，旨在为DFU提供一种新的诊疗思路，让患者能够接受低成本、低风险的治疗方式。

2. 维生素 A

维生素A被称为视黄醇、视黄醇和视黄酸，被归类为脂溶性维生素，参与多种生理功能，包括生长、发育、免疫功能和视力。维生素A缺乏症与感染风险有关，并可能在世界范围内带来相当大的死亡和发病风险[5]。维生素A刺激上皮细胞正常增殖和分化并增加伤口中巨噬细胞的数量，除了具有抗氧化作用外，它还能干预成纤维细胞的分化和胶原蛋白的合成，并逆转糖皮质激素对伤口愈合的影响[6]。维生素A缺乏可能导致免疫功能改变、胶原蛋白沉积受损和伤口愈合延迟[7]。V.R. Serrudo等[8]记录了1名糖尿病足截肢术感染伤口经传统治疗治疗不佳，但在应用含维生素A纱布敷料和气雾剂3个月后残肢达到了所有理想的特征，特别是关于皮肤张力，这表明维生素A显著促进愈合，并有助于创造最佳的残肢。维生素A可以通过增加巨噬细胞数量、刺激上皮细胞正常分化及胶原蛋白合成加速DFU伤口愈合，对DFU的预防和治疗有重要意义。

3. 维生素 B

B族维生素由多种水溶性维生素组成，可作为多种生物过程的辅助因子、前体和底物[9]。因此补充B族维生素对于维持体内正常代谢至关重要，B族维生素缺乏及功能不足可能会造成DFU不愈合或难以愈合。

3.1. 维生素 B1

维生素B1又称硫胺素，参与葡萄糖代谢，维持神经膜的功能并支持髓磷脂和多种神经递质的合成[10]，同时是免疫系统中重要的辅助因子，具有调节和控制多种免疫细胞(包括T细胞、B细胞和NK细胞)

胞)的免疫细胞功能的多种功能[11]。硫胺素具有很强的抗氧化特性,它可以通过增加巨噬细胞的吞噬活性来具有抗炎特性[12]。苯磷硫胺是硫胺素的脂溶性衍生物,具有高生物利用度[13],在实验性糖尿病神经病变中,进行了一项为期 12 个月的随机对照研究,一组将接受苯磷硫胺 300 mg,每日两次(600 mg/天),另一组将接受安慰剂,与含有苯磷硫胺的片剂无法区分,研究表明苯磷硫胺治疗使神经传导速度接近正常化,诱导抑制神经咪唑型 AGE(糖基化终末产物)形成,并且 6 个月后完全预防了糖尿病引起的糖氧化产物,这种治疗会延缓糖尿病感觉运动性多发性神经病的进展,甚至诱导其消退,从而最终防止出现 DFU 和截肢等严重的后遗症[14]。此外,硫胺素可通过阻断电压门控钠通道,调节背根神经节(DRG)受损神经元的神经兴奋性,抑制热痛觉过敏并改善镇痛效果,在实验性小鼠模型中已被证明具有抗炎和抗伤害特性[15]。维生素 B1 可以通过营养神经、抗氧化、调节免疫功能等方面对预防和改善 DFU 有积极意义,间接降低 DFU 发生风险。但维生素 B1 与 DFU 的相关性目前研究较少,希望能有更进一步的研究。

3.2. 维生素 B3

维生素 B3 又称烟酸,是最早发现的 GPR109A 激动剂,可以激活 G 蛋白偶联受体,其通过抑制脂肪细胞腺苷酸环化酶来降低细胞 cAMP 水平,从而减少 PKA(蛋白激酶 A)介导的激素敏感性脂肪酶的激活,并减少甘油三酯水解和游离脂肪酸的释放,促进血液循环[16]。SIRT1(依赖 NAD⁺ 的组蛋白脱乙酰酶)活性下降被认为与胰岛素敏感性降低有关。烟酸是 NAD 的重要前体,NAD 是 SIRT1 的共底物,补充 NMN 等 NAD⁺ 前体可激活 SIRT1,增强肝脏胰岛素敏感性,并恢复与氧化应激、炎症反应等基因表达[17]。GAO 等[18]通过随机对照试验发现加用烟酸注射液治疗 25 mg + 100 mL 进行静脉滴注,1 次/日,连续治疗 4 周后可以有效调节 DFU 患者的血糖水平,抑制机体的炎症反应,促进抗凝血酶的表达,改善机体的凝血状态,提高肉芽组织覆盖率及创面清除率,缩短溃疡面修复时间,这表明烟酸可减少 DFU 的修复时间,促进 DFU 的痊愈。维生素 B3 通过减少甘油三酯促进血液循环、增加胰岛素敏感性、抗炎等方面来缓解 DFU 病情。

3.3. 维生素 B9

维生素 B9 又称叶酸,其作为一碳单位的载体参与甲基代谢,为体内众多甲基化反应提供甲基基团[9]。叶酸是内皮一氧化氮合酶(eNOS)的主要辅助因子,控制 eNOS 的偶联状态,其正常功能维持可能依赖叶酸提供的甲基化反应。eNOS 为角质形成细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞和内皮祖细胞提供 NO 产生并介导伤口修复。在糖尿病大鼠缺血足模型中,发现叶酸治疗使 eNOS 重新解偶联和新血管形成,从而减轻了氧化应激和保护内皮细胞功能[19]。Joseph V 等[20]通过回顾性队列研究发现,在接受高剂量叶酸(每日给药 5 mg) 4 周治疗后的退伍军人会显著改善伤口闭合和完全愈合,因此补充叶酸会促进伤口愈合和闭合不愈合的糖尿病足创面。维生素 B9 通过调节甲基化反应来缓解 DFU,因其是易于获得且廉价的维生素,可能对 DFU 病情有一定的帮助作用。

3.4. 维生素 B12

维生素 B12 又称钴胺素,其作为细胞内抗氧化剂,能够减少晚期糖基化终末产物(AGEs)引起的氧化应激。AGEs 在糖尿病周围神经病变(DPN)的发展中具有重要作用[21]。DPN 是 DFU 最重要的危险因素之一[22]。二甲双胍作为 2 型糖尿病(T2DM)治疗的一线药物,其会导致维生素 B12 吸收不良并减少其在回肠末端的摄取,长期使用二甲双胍会导致维生素 B12 缺乏[23]。Mohammed 等[24]开展的一项病例对照研究,发现维生素 B12 缺乏与 DFU 显著相关,维生素 B12 缺乏的 T2DM 患者发生 DFU 的风险是维生素 B12 水平正常的患者的 3 倍。宋宏文等[25]在解溪穴穴位注射维生素 B1 治疗糖尿病足,研究证实维生素

B12 组中 6 酮 - 前列腺素 $F1\alpha$ (6-Keto-PGF 1α) 的增加以及血栓素 B2 (TXB2) 的减少均有统计学意义, 有理由认为解溪穴穴位注射确能够改善 0 级糖尿病足患者的血液循环状态, 但 0 级糖尿病足患者神经功能缺失相对较小, 故对于 0 级以上糖尿病足神经功能大量破坏情况下治疗是否同样显著尚需更进一步的研究。相反, 另一项回顾性病例对照研究中大多数 DFU 患者的维生素 B12 水平在正常范围内[26]。关于维生素 B12 对 DFU 的不同影响可能与患者使用的不同降糖药物及使用维生素 B12 治疗方式及疗程有关, 但目前其对于减少糖尿病药物带来的不良反应效果是确定的, 维生素 B12 可以通过其抗氧化作用改善 DPN, 作为 DFU 的辅助治疗方式。

4. 维生素 C

维生素 C 又称抗坏血酸, 维生素 C 在胶原蛋白的合成时起到重要作用, 它是赖氨酰和脯氨酰羟化酶的辅助因子, 这两种酶催化胶原蛋白多肽上赖氨酸和脯氨酸的羟基化, 为新生的胶原蛋白提高拉伸强度, 使其在不撕裂的情况下起到最大拉伸作用[27]。有证据表明维生素 C 还能促进真皮成纤维细胞的增殖, 这是一种对伤口愈合很重要的功能[28]。维生素 C 同时还是一种重要的抗氧化剂, 有助于维持体内促氧化-抗氧化平衡, 减少氧化应激[27]。相关研究表明足部溃疡高危诊所的维生素 C 缺乏率高达 59% [29]。在一项对 16 名 DFU 溃疡患者进行的随机双盲试验中, 50% 的受试者患有基线维生素 C 缺乏症, 维生素 C 组在第 8 周时的愈合情况明显更好, 均实现愈合, 无需截肢。相比之下, 44% 的对照组在研究期结束时溃疡尚未愈合[30]。Guilherme 等[31]进行的前瞻性队列研究中, 只有 27% 的患者维生素 C 达到最佳水平, 22% 的患者处于临界水平, 51% 的患者维生素 C 缺乏。Amir 等[32]将 25 名 DFU 患者分成两组分别接受 PRP-FG 敷料(富血小板血浆纤维蛋白胶)加口服维生素 E (200 IU/2 天)、C (250 IU/2 天)或 PRP-FG 敷料加安慰剂, 治疗 8 周后干预组的 6 个伤口和对照组的 2 个伤口完全闭合, 与对照组相比, 干预组伤口尺寸的减小显著更大。此外, 干预组的促氧化 - 抗氧化平衡(PAB)、ESR (血沉)和 hs-CRP (高敏 C 反应蛋白)显著降低。维生素 C 通过促进胶原纤维的合成及减少氧化应激促进 DFU 伤口的愈合, 对 DFU 创面愈合具有一定的帮助作用。

5. 维生素 D

维生素 D 是一种类固醇类激素, 对多种生理功能起到至关重要的作用。维生素 D 缺乏症是 DFU 患者最常见的维生素缺乏症[31], 研究表明, 维生素 D 缺乏或不足可通过体液和细胞免疫机制加剧胰岛细胞凋亡, 导致血糖水平控制不稳定[33]。维生素 D 缺乏导致神经生长因子(NGF)减少和营养障碍, 引发神经系统炎症反应, 加速神经病变的发生和发展[34]。DFU 患者的活动量相应减少, 晒太阳的时间也减少, 从而导致维生素 D 缺乏或不足。维生素 D 调节的巨噬细胞可有效抑制 TNF、IL-12 等促炎因子的表达。此外, 具有效应 T 细胞募集功能的一组特定的 IFN 诱导趋化因子(CXCL9、CXCL10 和 CXCL11)被活性化合物显著抑制[35]。维生素 D 通过 Toll 样受体信号转导诱导抗菌肽基因表达, 从而帮助消除微生物, 并抑制促炎反应, 同时增强抗炎反应[36]。华西医院的一项对 488 名 DFU 患者进行的回顾性研究[37]中 31.6% DFU 患者存在维生素 D 缺乏, 42.2% DFU 患者存在维生素 D 不足。随访 52 个月后有 65 名患者死亡, 全因死亡率为 23.64%。多变量调整后, 维生素 D 缺乏与全因死亡率增加独立相关, 并且截肢患者的维生素 D 浓度往往更低。Peter M 等[38]对比了低剂量维生素 D (20 μ g)和高剂量维生素 D (170 μ g)在促进慢性 DFU 愈合方面的效果, 发现高剂量组的溃疡愈合率显著较高, 30 个溃疡中有 21 个愈合, 而低剂量组的 34 个溃疡中只有 12 个愈合。Reza Razzaghi 等[39]纳入 60 名 DFU 患者, 其中试验组每 2 周服用 50,000 IU 维生素 D 补充剂, 对照组予以安慰剂, 干预 12 周后, 与对照组相比, 补充维生素 D 组溃疡长度、宽度、深度显著减少, 红斑发生率也显著减少。此外, 补充维生素 D 后对葡萄糖稳态、总胆固醇(TC)、

低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇(TC/HDL)、ESR、hs-CRP 和丙二醛(MDA)水平均具有有益影响。维生素 D 通过多种机制促进 DFU 创面的愈合,补充维生素 D 为治疗 DFU 提供了一种非常有效且低成本、低风险的措施。

6. 维生素 E

维生素 E 又称生育酚,是一种重要的脂溶性营养素,以其免疫功能、基因表达调控、抗氧化特性和抗炎特性而闻名。据报道,维生素 E 会干扰许多酶的活性,RRR- α -生育酚抑制蛋白激酶 C (PKC),PKC 属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族,通过这种方式,它调节适应性免疫反应、生长和增殖、细胞凋亡、多种细胞类型的分化以及基因表达[40]。首份成人糖尿病足溃疡营养干预专家共识和指南指出,大多数 DFU 患者不符合当前关于伤口愈合最佳饮食摄入量的共识指南,纤维、锌、蛋白质、维生素 E 和维生素 A 明显不足[41]。Xu 等[42]发现维生素 E 通过增加参与细胞生长、运动和血管生成以及线粒体功能的基因的表达可以改善体内和体外伤口愈合。一项有 57 名 DFU 患者参与的随机双盲对照试验,试验组每天服用 250 毫克氧化镁加 400 IU 维生素 E,持续 12 周。与安慰剂相比,服用镁加维生素 E 补充剂可缩短溃疡长度、宽度和深度,还可使空腹血糖和胰岛素显著降低从而改善胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性。此外,还可降低甘油三酯(TG)和 LDL、hs-CRP 和 MDA,并且提高 HDL 和总抗氧化能力(TAC)水平[42]。上文提到的 PRP-FG 敷料联合口服维生素 E、C 治疗 8 周伤口完全闭合数量及伤口减小面积较对照组明显改善[32]。口服维生素 E 可通过调控抗氧化应激、抑制炎症反应及促进血管新生等多重机制,显著加速 DFU 患者的创面愈合进程。

7. 维生素 K

维生素 K 可以抑制血管平滑肌细胞的钙化过程。基质 Gla 蛋白(MGP)是一种由血管平滑肌细胞、软骨细胞和其他细胞产生的有效血管钙化抑制剂。它通过维生素 K 依赖性酶羧化激活,能够阻止钙在血管壁的异常沉积。在羧化状态下,MGP 以高亲和力结合钙离子并防止其异常沉积[43]。同时,维生素 K 可通过调控凝血功能平衡、抑制炎症级联反应及促进血管内皮修复等多重机制,在 DFU 病理进程中发挥潜在干预作用。具体而言,其作为 γ -谷氨酰羧化酶的辅酶,可通过激活维生素 K 依赖的凝血因子(如 II、VII、IX、X 因子)及抗凝蛋白(蛋白 C、蛋白 S),改善 DFU 患者创面局部高凝状态,减少微血栓形成[44];糖尿病足患者常伴有血管病变,血管钙化是其中一个重要问题。血管钙化会导致血管壁僵硬、弹性降低,影响下肢的血液循环,减少足部的血液供应。这不仅会延缓糖尿病足伤口的愈合,还会增加截肢的发生风险[45]。维生素 K 通过抑制血管钙化,有助于维持血管的正常弹性和通畅性,改善足部的血液灌注,对糖尿病足的治疗和康复具有积极意义。

8. 讨论与展望

DFU 是一种严重的糖尿病慢性并发症,其发病机制涉及到多个方面,主要包括下肢血管病变和周围神经病变,由于机体能量消耗增加,更应该注重营养的补充。已有研究证实了单一维生素对 DFU 发生的影响,本文综述了各类维生素在 DFU 发生和发展的作用机制,表明 DFU 患者存在不同程度的维生素缺乏,通过补充维生素可以改善 DFU 伤口愈合甚至减少截肢概率,所以在 DFU 患者的诊治和随访过程中,维生素方面应引起临床医生的关注,但补充维生素治疗 DFU 的有效性和安全性仍需进一步通过临床随机试验研究证实。补充各类维生素将来有望成为防治 DFU 的更简单、有效的新方法。

基金项目

2025 年陕西省自然科学基金面上项目,糖尿病足溃疡的遗传学和代谢组学:寻找新型生物

标志物及药物靶点, 2025JC-YBMS-1044。

参考文献

- [1] Zhang, Y., Lazzarini, P.A., McPhail, S.M., van Netten, J.J., Armstrong, D.G. and Pacella, R.E. (2020) Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*, **43**, 964-974. <https://doi.org/10.2337/dc19-1614>
- [2] Armstrong, D.G., Swerdlow, M.A., Armstrong, A.A., Conte, M.S., Padula, W.V. and Bus, S.A. (2020) Five Year Mortality and Direct Costs of Care for People with Diabetic Foot Complications Are Comparable to Cancer. *Journal of Foot and Ankle Research*, **13**, Article 16. <https://doi.org/10.1186/s13047-020-00383-2>
- [3] McDermott, K., Fang, M., Boulton, A.J.M., Selvin, E. and Hicks, C.W. (2023) Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*, **46**, 209-221. <https://doi.org/10.2337/dci22-0043>
- [4] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学会, 中华医学会组织修复与再生分会, 等. 中国糖尿病足防治指南(2019 版) (IV) [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(5): 316-327.
- [5] Khosravi-Largani, M., Pourvali-Talatappeh, P., Roust, A.M., Karimi-Kivi, M., Noroozi, E., Mahjoob, A., *et al.* (2018) A Review on Potential Roles of Vitamins in Incidence, Progression, and Improvement of Multiple Sclerosis. *eNeurologicalSci*, **10**, 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2018.01.007>
- [6] Martínez García, R.M., Fuentes Chacón, R.M., Lorenzo Mora, A.M. and Ortega Anta, R.M. (2021) Nutrition in the Prevention and Healing of Chronic Wounds. Importance in Improving the Diabetic Foot. *Nutrición Hospitalaria*, **38**, 60-63. <https://doi.org/10.20960/nh.03800>
- [7] Mahmoodpoor, A., Shadvar, K., Saghaleini, S., Dehghan, K. and Ostadi, Z. (2018) Pressure Ulcer and Nutrition. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, **22**, 283-289. https://doi.org/10.4103/ijccm.ijccm_277_17
- [8] Serrudo, V.R., Saurral, R., Pool, R., Kruler, A., Sanchez, N. and Carrio, L.M. (2024) Advanced Wound Healing in a Patient with Transmetatarsal Amputation Caused by Severe Diabetic Foot Infection: A Case Report. *International Journal of Surgery Case Reports*, **115**, Article 109180. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.109180>
- [9] Lyon, P., Strippoli, V., Fang, B. and Cimmino, L. (2020) B Vitamins and One-Carbon Metabolism: Implications in Human Health and Disease. *Nutrients*, **12**, Article 2867. <https://doi.org/10.3390/nu12092867>
- [10] Cassiano, L.M.G., Oliveira, M.S., Pioline, J., Salim, A.C.M. and Coimbra, R.S. (2022) Neuroinflammation Regulates the Balance between Hippocampal Neuron Death and Neurogenesis in an *ex Vivo* Model of Thiamine Deficiency. *Journal of Neuroinflammation*, **19**, Article No. 272. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02624-6>
- [11] Spinass, E., Sagginp, A., Kritas, S.K., *et al.* (2015) Crosstalk between Vitamin B and Immunity. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **29**, 283-288.
- [12] Mrowicka, M., Mrowicki, J., Dragan, G. and Majsterek, I. (2023) The Importance of Thiamine (Vitamin B1) in Humans. *Bioscience Reports*, **43**, BSR20230374. <https://doi.org/10.1042/bsr20230374>
- [13] Beltramo, E., Mazzeo, A. and Porta, M. (2021) Thiamine and Diabetes: Back to the Future? *Acta Diabetologica*, **58**, 1433-1439. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01752-4>
- [14] Bönhof, G.J., Sipola, G., Strom, A., Herder, C., Strassburger, K., Knebel, B., *et al.* (2022) BOND Study: A Randomised Double-Blind, Placebo-Controlled Trial over 12 Months to Assess the Effects of Benfotiamine on Morphometric, Neurophysiological and Clinical Measures in Patients with Type 2 Diabetes with Symptomatic Polyneuropathy. *BMJ Open*, **12**, e057142. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057142>
- [15] Paez-Hurtado, A.M., Calderon-Ospina, C.A. and Nava-Mesa, M.O. (2023) Mechanisms of Action of Vitamin B1 (Thiamine), B6 (Pyridoxine), and B12 (Cobalamin) in Pain: A Narrative Review. *Nutritional Neuroscience*, **26**, 235-253. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2022.2034242>
- [16] Chu, X. and Raju, R.P. (2022) Regulation of NAD⁺ Metabolism in Aging and Disease. *Metabolism*, **126**, Article 154923. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154923>
- [17] Yoshino, J., Mills, K.F., Yoon, M.J. and Imai, S. (2011) Nicotinamide Mononucleotide, a Key NAD⁺ Intermediate, Treats the Pathophysiology of Diet- and Age-Induced Diabetes in Mice. *Cell Metabolism*, **14**, 528-536. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.08.014>
- [18] 高丽丽, 倡微, 王婧, 等. 烟酸注射液联合自体富血小板凝胶对糖尿病足患者创面愈合及血糖、抗凝血酶等的影响[J]. 血栓与止血学, 2022, 28(3): 657-658.
- [19] Gao, L., Yu, A., Liu, J., Ma, L. and Li, J. (2018) eNOS Uncoupling: A Therapeutic Target for Ischemic Foot of Diabetic Rat. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **127**, 303-310. <https://doi.org/10.1055/s-0043-124763>
- [20] Boykin, J.V., Hoke, G.D., Driscoll, C.R. and Dharmaraj, B.S. (2020) High-Dose Folic Acid and Its Effect on Early Stage

- Diabetic Foot Ulcer Wound Healing. *Wound Repair and Regeneration*, **28**, 517-525. <https://doi.org/10.1111/wrr.12804>
- [21] Schleicher, E., Didangelos, T., Kotzakioulafi, E., *et al.* (2023) Clinical Pathobiochemistry of Vitamin B12 Deficiency: Improving Our Understanding by Exploring Novel Mechanisms with a Focus on Diabetic Neuropathy. *Nutrients*, **15**, Article 2597.
 - [22] Tang, W., Zhao, Y., Cheng, Z., *et al.* (2024) Risk Factors for Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vascular*, **32**, 661-669.
 - [23] Pratama, S., Lauren, B.C. and Wisnu, W. (2022) The Efficacy of Vitamin B12 Supplementation for Treating Vitamin B12 Deficiency and Peripheral Neuropathy in Metformin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **16**, Article 102634. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102634>
 - [24] Badedi, M., Darraj, H., Hummadi, A., *et al.* (2019) Vitamin B₁₂ Deficiency and Foot Ulcers in Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **12**, 2589-2596. <https://doi.org/10.2147/dmso.s233683>
 - [25] 宋宏文, 余白浪, 周海旺. 解溪穴穴位注射维生素 B1 对 0 级糖尿病足患者血浆 TXB₂、6-Keto-PGF1 α 的影响[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(1): 32-34.
 - [26] Alruqay, D.M., Alsaud, J.S., Alsogaihi, J.M., Alsawyan, W., Almutlaq, L.Y., Alsuhaibani, A., *et al.* (2024) The Association between Vitamin B12 Deficiency and Diabetic Foot Ulcer in Type 2 Diabetic Patients in Qassim Province, Saudi Arabia: A Case-Control Study. *Cureus*, **16**, e68598. <https://doi.org/10.7759/cureus.68598>
 - [27] Lykkesfeldt, J., Michels, A.J. and Frei, B. (2014) Vitamin C. *Advances in Nutrition*, **5**, 16-18. <https://doi.org/10.3945/an.113.005157>
 - [28] Pullar, J., Carr, A. and Vissers, M. (2017) The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients*, **9**, Article 866.
 - [29] Brookes, J.D.L., Jaya, J.S., Tran, H., *et al.* (2020) Broad-Ranging Nutritional Deficiencies Predict Amputation in Diabetic Foot Ulcers. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, **19**, 27-33.
 - [30] Gunton, J.E., Girgis, C.M., Lau, T., Vicaretti, M., Begg, L. and Flood, V. (2021) Vitamin C Improves Healing of Foot Ulcers: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *British Journal of Nutrition*, **126**, 1451-1458. <https://doi.org/10.1017/s0007114520003815>
 - [31] Pena, G., Kuang, B., Cowled, P., Howell, S., Dawson, J., Philpot, R., *et al.* (2020) Micronutrient Status in Diabetic Patients with Foot Ulcers. *Advances in Wound Care*, **9**, 9-15. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.0973>
 - [32] Yarahmadi, A., Saeed Modaghegh, M., Mostafavi-Pour, Z., Azarpira, N., Mousavian, A., Bonakdaran, S., *et al.* (2021) The Effect of Platelet-Rich Plasma-Fibrin Glue Dressing in Combination with Oral Vitamin E and C for Treatment of Non-Healing Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Clinical Trial. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **21**, 687-696. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1897100>
 - [33] Kawahara, T., Okada, Y. and Tanaka, Y. (2024) Vitamin D Efficacy in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **42**, 438-446. <https://doi.org/10.1007/s00774-024-01509-3>
 - [34] Putz, Z., Tordai, D., Hajdú, N., Vági, O.E., Kempler, M., Békeffy, M., *et al.* (2022) Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy. *Clinical Therapeutics*, **44**, 813-823. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.03.012>
 - [35] Korf, H., Wenes, M., Stijlemans, B., Takiishi, T., Robert, S., Miani, M., *et al.* (2012) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Curtails the Inflammatory and T Cell Stimulatory Capacity of Macrophages through an IL-10-Dependent Mechanism. *Immunobiology*, **217**, 1292-1300. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.07.018>
 - [36] White, J.H. (2022) Emerging Roles of Vitamin D-Induced Antimicrobial Peptides in Antiviral Innate Immunity. *Nutrients*, **14**, Article 284. <https://doi.org/10.3390/nu14020284>
 - [37] Tang, W., Chen, L., Ma, W., *et al.* (2023) Association of Vitamin D Status with All-Cause Mortality and Outcomes among Chinese Individuals with Diabetic Foot Ulcers. *Journal of Diabetes Investigation*, **14**, 122-131.
 - [38] Halschou-Jensen, P.M., Sauer, J., Bouchelouche, P., *et al.* (2023) Improved Healing of Diabetic Foot Ulcers after High-dose Vitamin D: A Randomized Double-Blinded Clinical Trial. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, **22**, 466-474.
 - [39] Razzaghi, R., Pourbagheri, H., Momen-Heravi, M., Bahmani, F., Shadi, J., Soleimani, Z., *et al.* (2017) The Effects of Vitamin D Supplementation on Wound Healing and Metabolic Status in Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Diabetes and its Complications*, **31**, 766-772. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.06.017>
 - [40] Brigelius-Flohé, R. (2021) Vitamin E Research: Past, Now and Future. *Free Radical Biology and Medicine*, **177**, 381-390.
 - [41] Donnelly, H.R., Clarke, E.D., Collins, C.E., Collins, R.A., Armstrong, D.G., Mills, J.L., *et al.* (2024) Most Individuals with Diabetes-Related Foot Ulceration Do Not Meet Dietary Consensus Guidelines for Wound Healing. *International*

-
- Wound Journal*, **21**, e14483. <https://doi.org/10.1111/iwj.14483>
- [42] Afzali, H., Jafari Kashi, A.H., Momen-Heravi, M., Razzaghi, R., Amirani, E., Bahmani, F., *et al.* (2019) The Effects of Magnesium and Vitamin E Co-Supplementation on Wound Healing and Metabolic Status in Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Wound Repair and Regeneration*, **27**, 277-284. <https://doi.org/10.1111/wrr.12701>
- [43] Aaseth, J.O., Alehagen, U., Opstad, T.B. and Alexander, J. (2023) Vitamin K and Calcium Chelation in Vascular Health. *Biomedicines*, **11**, Article 3154. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123154>
- [44] Mladěnka, P., Macáková, K., Kujovská Krčmová, L., Javorská, L., Mrštná, K., Carazo, A., *et al.* (2021) Vitamin K—Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Detection, Therapeutic Use, and Toxicity. *Nutrition Reviews*, **80**, 677-698. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab061>
- [45] So, J.M., Park, J.H., Kim, J.G., Park, I.R., Ha, E.Y., Chung, S.M., *et al.* (2023) Medial Arterial Calcification and the Risk of Amputation of Diabetic Foot Ulcer in Patients with Diabetic Kidney Disease. *Journal of Korean Medical Science*, **38**, e160. <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e160>