

康复新联合赛肤润治疗大鼠急性放射性皮肤损伤效果观察

李鲤¹, 杨晨¹, 于洋²

摘要:目的 观察康复新联合赛肤润治疗大鼠急性放射性皮肤损伤的疗效。方法 取 40 只 SD 大鼠,用放射性核素³²P 敷贴固定于大鼠背部皮肤以制备急性放射性皮肤损伤模型。建模后,将大鼠随机分为模型组、康复新组、赛肤润组、康复新联合赛肤润组(联合组),各 10 只。模型组用生理盐水擦拭皮损处;康复新组用康复新涂抹皮损处;赛肤润组用赛肤润喷涂皮损处;联合组先涂抹康复新液,待干后喷涂赛肤润,2 次/d。各组均在 8:00 及 16:00 固定时间涂抹药液。观察创面局部变化及愈合时间。治疗第 2 周、4 周、8 周时取皮损创面组织进行苏木精-伊红染色和 Masson 染色。结果 与模型组比较,康复新组、赛肤润组、联合组的愈合时间显著缩短(均 $P < 0.05$);联合组的愈合时间显著短于康复新组及赛肤润组(均 $P < 0.05$);组织病理学检测结果显示,联合组创面组织炎性细胞浸润、水肿程度显著低于其他组,新生毛细血管数量及胶原纤维含量显著高于其他组,胶原纤维排列更整齐,表皮结构更加完整。与模型组比较,治疗第 2 周、4 周、8 周时康复新组、赛肤润组、联合组的胶原纤维含量较高(均 $P < 0.05$);与康复新组、赛肤润组相比,联合组的胶原纤维含量较高(均 $P < 0.05$)。结论 康复新联合赛肤润能够减轻放射性皮肤损伤创面早期炎症反应,促进创面血管新生与胶原纤维形成,缩短创面愈合时间,加快创面修复。

关键词:急性放射性皮肤损伤; 创面愈合; 动物模型; 组织病理学; 赛肤润; 康复新; 动物实验

中图分类号:R47;R965.1 **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2023.21.072

Therapeutic effect of Kangfuxin combined with Saifurun on acute radiation-induced skin injury in rats Li Li, Yang Chen, Yu Yang. Department of Psychiatry and Psychology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China

Abstract: **Objective** To observe the therapeutic effect of Kangfuxin combined with Saifurun on acute radiation-induced skin injury in rats. **Methods** A total of 40 SD rats were selected, then radionuclide ³²P was fixed on their back skin to prepare an acute radiation skin injury model. After 2 weeks of modeling, the rats were randomized into a model group, a Kangfuxin group, a Saifurun group, and a Kangfuxin+Saifurun group, with 10 rats in each group. In the model group, the skin lesions were wiped with normal saline, the skin lesions were smeared with Kangfuxin in the Kangfuxin group, the skin lesions were sprayed with Saifurun in the Saifurun group, and in the Kangfuxin+Saifurun group, the skin lesions were smeared with Kangfuxin first, then sprayed with Saifurun twice a day after drying. Each group received medication at 8:00 and 16:00 every day. The local changes and healing time of the wound were observed. The skin lesions were taken for H-E staining and Masson staining at the 2nd, 4th and 8th week of treatment. **Results** When compared with the model group, the healing time of the other three groups were significantly shorter (all $P < 0.05$), and the healing time of the Kangfuxin+Saifurun group was significantly shorter than the Kangfuxin group and the Saifurun group (both $P < 0.05$). The pathological examination results showed that, the degree of inflammatory cell infiltration and edema in the wound tissue of the combined group were significantly lower than that of the other groups, and the number of new capillaries and collagenous fiber content were significantly higher than those of the other groups, its collagenous fibers were arranged more neatly and the epidermal structure was more complete. When compared with the model group, the collagenous fiber content in the other three groups were higher at the 2nd, 4th and 8th week of treatment (all $P < 0.05$), and the collagenous fiber content in the Kangfuxin+Saifurun group was higher than those in the Kangfuxin group and the Saifurun groups (both $P < 0.05$). **Conclusion** Kangfuxin combined with Saifurun can alleviate the early inflammatory reaction of the radiation-induced skin injury, promote the angiogenesis and collagenous fiber formation of the wound, shorten the wound healing time, and accelerate the wound repair.

Key words: acute radiation-induced skin injury; wound healing; animal model; histopathology; Saifurun; Kangfuxin; animal experiment

急性放射性皮肤损伤常发生于核事故和肿瘤放射治疗中。放射治疗所致的皮肤损伤多为亚急性,以Ⅰ~Ⅱ度放射性皮肤损伤常见,Ⅲ度及以上放射性皮肤损伤多由事故性照射引起^[1]。目前针对放射性皮

肤损伤主要通过外敷乳膏、喷剂等方法治疗,如细胞因子类、三乙醇胺乳膏以及糖皮质激素软膏等,也有少数通过静脉注射放射防护药物,但治疗效果均不显著^[2-3]。尽管国内外学者不断探索放射性皮肤损伤的防治手段,但至今尚未形成统一的临床指南和行业标准^[4]。康复新液主要成分为美国大蠊的干燥虫提取物,具有抑菌抗炎,促进肉芽组织生长,促进血管新生,改善创面微循环等作用。临床常用于治疗外伤性创面及糖尿病溃疡、压迫性溃疡等慢性创面^[5]。赛肤润成分中含亚油酸、亚麻酸、植物固醇和维生素 E 等,

作者单位:北部战区总医院 1. 精神心理科 2. 核医学科(辽宁 沈阳,110016)

李鲤:女,本科,副主任护师

通信作者:于洋,13840225354@163.com

科研项目:军队护理创新与培育专项计划项目(2021HL058)

收稿:2023-05-22;修回:2023-08-11

能改善局部循环,促进局部血液循环,并在局部形成脂质保护膜,具有营养皮肤、增加局部组织抵抗力的作用。临床主要用于压力性损伤、新生儿红臀、肛周皮肤护理、静脉炎和放射性皮肤反应等治疗^[6]。本研究在建立Ⅳ级放射性皮肤损伤动物模型基础上,应用康复新和赛肤润对急性放射性皮肤损伤创面进行治疗,探讨康复新和赛肤润联合应用的促愈疗效,为临床急性放射性皮肤损伤治疗和护理提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与材料 清洁级 SD 大鼠(Sprague Dawley Rats)40 只,鼠龄 6~8 周,雌雄各 20 只,体重(190.35±10.26)g,于北京华阜康生物科技股份有限公司购买,动物许可证号为 SCXK(京)2019-0008。所有动物实验操作遵循中华人民共和国《实验动物管理条例》,本实验通过北部战区总医院动物医学研究伦理委员会批准(第 2023-04 号)。于北京原子高科股份有限公司购买磷(³²P)酸钠盐口服溶液 1 480 MBq,半衰期 14.3 d,平均能量为 0.695 meV,组织中平均射程为 4 mm。康复新液由四川好医生攀西药业有效责任公司生产,100 mL/瓶,批准文号 Z51021834;赛肤润由法国优格公司生产,20 mL/瓶,注册证号国食药监械(进)字 2014 第 3643656。

1.2 方法

1.2.1 实验模型建立 照射前将大鼠用 3%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,剂量为 30 mg/kg。剪毛后备皮刀备皮,用 8%硫化钠背部脱毛,制备放射性核素³²P 敷贴(2 cm×2 cm),用医用胶布将其固定于大鼠背部皮肤(背部左右各 1 个,共 80 处创面),设置吸收剂量为 90 Gy。大鼠达到照射剂量后,取下敷贴,自由饮水摄食。当观察大鼠照射部位皮肤出现 2 cm×2 cm 皮肤坏死或全层溃疡,出现Ⅳ级放射性皮肤损伤时,建模成功。建模后每天同一时间拍照,观察各组大鼠全身情况、照射区皮肤和体毛生长变化,记录大鼠何时出现红肿、破溃、渗出等情况。观察过程中参考急性放射性皮肤损伤评级标准^[7]对大鼠皮肤损伤情况进行评估。0 级,大鼠皮肤无任何变化;Ⅰ级,大鼠皮肤表现为点状红斑,脱毛、呈干性脱皮;Ⅱ级,大鼠皮肤红斑明显,伴有斑状湿性脱皮,中度水肿;Ⅲ级,大鼠产生融合性湿性脱皮,凹陷水肿;Ⅳ级,大鼠皮肤出现溃疡、出血、坏死等。

1.2.2 分组与干预方法 采用随机数字表法将大鼠随机分为 4 组,每组 10 只(共 20 处创面),分组后即开始换药。①模型组:采用生理盐水局部擦拭照射部位皮肤,2 次/d。②康复新组:采用生理盐水清洗局部创面,去除死皮与结痂,无菌棉签蘸取康复新局部涂抹,2 次/d。③赛肤润组:采用生理盐水清洗局部创面后喷涂赛肤润,2 次/d。④康复新联合赛肤润组(联合组):采用生理盐水清洗局部创面后先涂抹康复新液,待干

后喷涂赛肤润,2 次/d。各组每天于固定时间(8:00、16:00)涂抹药液,药液涂抹范围均超过创面边缘 0.5 cm。实验结束,利用机械物理法(颈椎脱臼法)实施安乐死,动物尸体交由动物实验科统一处理。

1.2.3 评价方法

1.2.3.1 创面愈合时间 每天观察创面情况,以完全上皮覆盖作为创面愈合时间。

1.2.3.2 创面组织病理学检查 分别于建模第 1 周、第 2 周,治疗第 2 周、第 4 周、第 8 周取各组实验大鼠 2 只(4 处创面),用 3%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,剂量为 30 mg/kg。麻醉后无菌条件下取各个时间段各组大鼠的全层皮肤创伤组织(1 cm×1 cm)送检。样本经 4%多聚甲醛固定,常规石蜡包埋、切片。进行苏木精-伊红、丽春红酸性品红-苯胺蓝(Masson)染色。检测各组不同时间点创面组织内炎性细胞浸润、毛细血管生成,成纤维细胞增生及表皮增生胶原形成等组织病理学改变,计算胶原纤维含量百分比。

1.2.4 统计学方法 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析、LSD 检验、重复测量方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 四组创面肉眼观察 建模 1 周后大鼠皮肤开始出现红肿、干燥、脱屑;建模 2 周后出现明显皮肤溃疡,即开始分组换药。治疗第 2 周时溃疡面不再增大,出现痂皮反复形成-脱落过程。治疗第 4 周后溃疡面明显缩小,皮肤由四周到中心逐渐愈合。治疗第 8 周痂皮完全脱落,创面皮肤表面光滑。

2.2 四组创面愈合时间比较 见表 1。

表 1 四组创面愈合时间比较		
组别	创面(处)	愈合时间(d, $\bar{x} \pm s$)
模型组	20	63.52±3.54
康复新组	20	59.15±3.40 [*]
赛肤润组	20	57.31±2.43 [*]
联合组	20	54.23±2.65 ^{*#}

注:四组比较, $F=20.351,P<0.001$ 。两两比较,与模型组比较,^{*} $P<0.05$;与康复新组及赛肤润组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 病理学观察

2.3.1 苏木精-伊红染色 在 20 倍显微镜下,局部照射 2 周(治疗前)各组组织中可见较大的表皮层与真皮层细胞坏死,核碎裂或溶解,局部可见新生表皮层并可见水疱,真皮层与皮下组织被大面积增生的结缔组织取代,伴有大量新生血管及弥散的淋巴细胞与少量中性粒细胞浸润;皮下组织可见中度水肿,结缔组织排列疏松。治疗第 8 周组织中可见新生的表皮层,少量表皮层细胞变性,真皮层顶端可见少量残余的结缔组织,水肿及炎症反应消退,可见点状的淋巴细胞浸润。联合组创面组织炎性细胞浸润、水肿程

度明显低于其他组,新生毛细血管数量及胶原纤维含量明显高于其他组。

2.3.2 四组不同时间点胶原纤维含量比较 经 Masson 染色,在 20 倍显微镜下,局部照射 2 周(治疗前)各组组织中创面可见胶原纤维溶解、断裂、排列紊乱;照射后 8 周联合组胶原纤维增生减少,胶原纤维含量丰度,组织基质排列紧密,治疗效果优于其他组。四组不同时间点胶原纤维含量比较,见表 2。

表 2 四组不同时间点胶原纤维含量比较

组别	样本	%, $\bar{x}\pm s$		
		治疗第 2 周	治疗第 4 周	治疗第 8 周
模型组	20	55.42±6.73	43.55±5.45	51.23±6.73
康复新组	20	61.34±7.41 [*]	52.11±7.90 [*]	57.11±11.35 [*]
赛肤润组	20	65.22±7.57 [*]	54.98±6.73 [*]	59.45±7.61 [*]
联合组	20	68.98±4.83 ^{*#}	61.32±7.12 ^{*#}	76.55±8.93 ^{*#}

注:四组比较, $F_{\text{时间}}=35.001$, $F_{\text{组间}}=19.364$, $F_{\text{交互}}=48.844$,均 $P<0.001$ 。两两比较,与模型组比较, $^*P<0.05$;与康复新组及赛肤润组比较, $^{\#}P<0.05$ 。

3 讨论

急性放射性皮肤损伤患者临床主要表现为局部皮肤瘙痒,会发生脱皮、疼痛、溃疡造成局部感染;病情严重的患者皮肤会变薄,产生瘢痕、挛缩^[8-9]。目前,治疗放射性皮肤损伤的方法包括敷料、辐射保护剂等,但没有基于证据支持的防治放射性皮肤损伤的标准化治疗方案^[10]。

赛肤润是一种含有过氧化脂肪酸的液体敷料,主要成分是人体不能合成的必须脂肪酸、植物固醇和维生素 E 等。其除了直接诱导血管舒张,改善局部微循环外,还可以限制表皮内水分流失,防治皮肤干燥;同时可促进黏膜上皮细胞的修复,缓解因放射线引起的损伤,从而达到保护放射野皮肤的完整性的作用^[11-12]。既往研究显示,康复新药理作用广泛,对各种外伤创面、机体溃疡具有良好的组织修复活性,具有抗炎、镇痛、增强免疫力等作用^[5]。林继红^[13]研究结果表明,康复新液能减轻局部皮肤水肿,加速肉芽组织生长,加速血管新生,促使黏膜创面微循环改善,加速损伤组织修复再生,减轻疼痛。与本研究结果相一致。张汉超等^[14]研究结果显示,康复新液可促进局部碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和肿瘤坏死因子- β (TNF- β)的合成、表达,有促进创伤修复的细胞增殖分化作用,增加巨噬细胞和自然杀伤(NK)细胞的吞噬作用,达到迅速消除炎症反应和水肿等作用。

本研究结果表明,康复新联合赛肤润在治疗Ⅳ级急性放射性皮肤损伤的效果优于其中任何一种药物。分析原因:首先是药物剂型的互补性,康复新为水剂,涂抹局部创面时易于吸收;赛肤润为油剂,除能促进创面愈合外,还能起到隔绝空气中粉尘和微生物的作用,减少了创面感染的概率;其次,康复新联合赛肤润能够显著减低炎性细胞浸润,促进新生毛细血管及胶

原纤维的生成;第三,联合用药也对皮肤组织淋巴细胞、纤维细胞和浆细胞的增生具有一定促进作用。

本研究的局限性:只研究了同等照射剂量下康复新联合赛肤润的促愈疗效,且每只大鼠对放射剂量耐受性及放射性皮肤损伤表现存在个体差异,因此可能存在一定的误差。下一步将在不同照射剂量条件下研究康复新联合赛肤润的应用效果,并对促愈机制进行研究,为急性放射性损伤创面的治疗提供实证依据。

参考文献:

[1] 蒲汪畅,庄志祥,刘玉龙,等.三例急性放射性皮肤损伤患者诊治及医学随访[J].中华放射医学与防护杂志,2014,34(5):364-366.

[2] Jang H,Myung H,Lee J,et al. Impaired skin barrier due to sebaceous gland atrophy in the latent stage of radiation-induced skin injury:application of non-invasive diagnostic methods[J]. Int J Mol Sci,2018,19(1):185-188.

[3] Kawashima S,Funakoshi T,Sato Y,et al. Protective effect of pre- and post-vitamin C treatments on UVB-irradiation-induced skin damage[J]. Sci Rep,2018,8(1):16199.

[4] 赵茜,朱莺,王湘,等.宫颈癌放射性皮肤损伤的标准化护理[J].护理学杂志,2019,34(4):30-33.

[5] 张汉超,耿福能,沈咏梅,等.康复新液药理作用及临床应用的研究进展[J].中国民族民间医药,2017,26(3):57-60.

[6] 刘秀霞,王红.赛肤润临床应用研究进展[J].齐鲁护理杂志,2012,18(32):39-41.

[7] Xue J,Yu C,Sheng W,et al. The Nrf2/GCh1/BH4 axis ameliorates radiation-induced skin injury by modulating the ROS cascade[J]. J Invest Dermatol,2017,137(10):2059-2068.

[8] Kumar Soni S,Basu M,Agrawal P,et al. Evaluation of gamma radiation-induced biochemical changes skin for dose assesment:a study on small experimental animals [J]. Disaster Med Public Health Prep,2019,13(2):197-202.

[9] Adams T G,Yeddanapudi N, Clay M, et al. Modeling cutaneous radiation injure from fallout[J]. Disaster Med Public Health Prep,2019,13(3):463-469.

[10] 史雪萍,雷友金,曾珠梅,等.软聚硅酮泡沫敷料对放射性皮肤损伤影响的 Meta 分析[J].中国组织工程研究,2019,23(22):3591-3598.

[11] 邓红玉,熊婷,沈曾贵,等.放疗前后交替涂抹赛肤润乳膏和比亚芬按摩油预防鼻咽癌放射性皮炎的效果观察[J].护理学报,2012,19(7B):1-3.

[12] 邹霞,汪友平,蒋霞.放疗前涂抹赛肤润液体敷料预防放射性皮炎护理措施研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2019,40(15):1951-1952.

[13] 林继红.急性放射性皮炎应用康复新液加局部氧疗的护理[J].吉林医学,2021,42(2):489-490.

[14] 张汉超,耿福能,沈咏梅,等.康复新液药理作用及临床应用的研究进展[J].中国民族民间医药,2017,26(3):57-60.