

·综述·

放射性皮肤损伤的治疗进展

陆蒋惠文¹ 张舒羽² 张杰³ 余道江²

¹ 苏州大学附属第二医院放射医学转化中心 215004; ² 核工业四一六医院整形烧伤科, 成都 610051; ³ 空军军医大学军事预防医学系辐射防护医学教研室, 西安 710032

通信作者: 余道江, Email: ydj51087@163.com

【摘要】 人体暴露于电离辐射后会引发各个组织器官的损伤, 其中, 皮肤是人体最先暴露于射线的器官, 其损伤的机制和治疗是研究的热点。放射性皮肤损伤(RISI)最常见于放疗后, 还可见于核工业生产、放射性实验室和工业探伤等意外核事故。RISI形成后影响患者的健康状况和生活质量, 严重者会威胁患者的生命健康。然而, 到目前为止, 对于RISI尚无标准的治疗方案。笔者回顾性归纳总结了RISI的治疗方法, 旨在为临床治疗和进一步研究提供参考。

【关键词】 辐射损伤; 皮肤; 放射性皮炎; 治疗

基金项目: 国家自然科学基金(81703157、31770911); 中国核工业集团青年英才计划(2018-219); 陕西省杰出青年科学基金(2018JC-013); 四川省自然科学基金(2020YJ0194)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202005043-00030](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202005043-00030)

A review of the literature on the treatment of radiation-induced skin injury

Lu Jianghuiwen¹, Zhang Shuyu², Zhang Jie³, Yu Daojiang²

¹ Transformation Center of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China; ² Department of Plastic and Burn Surgery, Nuclear Industry 416 Hospital, Chengdu 610051, China; ³ Department of Radiation Protection Medicine, School of Military Preventive Medicine, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Yu Daojiang, Email: ydj51087@163.com

【Abstract】 Exposure to ionizing radiation will lead to the injury of various tissues and organs, among which the skin is the first organ exposed to radiation. Therefore, the mechanism and treatment of the injury are one of the research hotspots. Radiation-induced skin injury (RISI) is most common after medical radiotherapy, but also can be seen in accidents such as nuclear industry production, radioactive laboratories, industrial flaw detection and other accidental nuclear accidents. After RISI is formed, it affects the health status and quality of life of the patient, and even leads to death. However, there is no standard treatment for RISI so far. This review summarizes the treatment of RISI in order to provide reference for its clinical treatment and further research.

【Key words】 Radiation injuries; Skin; Radiodermatitis; Therapy

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81703157, 31770911); China National Nuclear Corporation Young Talents Program (2018-219); Science Foundation for Distinguished Young Scholars of Shanxi Province (2018JC-013); Sichuan Natural Science Foundation (2020YJ0194)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202005043-00030](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202005043-00030)

皮肤作为一种不断更新的器官, 包含迅速增殖和成熟的细胞, 不同细胞对电离辐射的敏感性不

同。放射性皮肤损伤(radiation-induced skin injury, RISI)是指皮肤受到一定剂量的电离辐射后所产生

的一系列生物学效应。随着电离辐射广泛运用于军事、工业、医学等诸多领域，RISI 发生的潜在风险逐渐增加，其发病率正在逐渐升高^[1]。尽管通过技术的改进和个体防护意识的提升，能够在一定程度上降低电离辐射对人体组织的损伤，但是 RISI 仍然不可避免。RISI 可分为急性损伤和慢性损伤：急性 RISI 发生在辐射暴露后数小时至数周，主要表现为皮肤红斑、色素沉着、脱毛、干燥或潮湿的脱屑和溃疡等；慢性 RISI 则是指暴露在辐射后数周甚至数年后出现的皮肤溃疡、坏死和纤维化等^[2]。我们从 RISI 的病理生理学和治疗方法两个方面对这一疾病的研究现状进行综述。

1 RISI 的病理生理学

1.1 急性 RISI

急性 RISI 早期可观察到充血和轻度红斑，这可能是由于毛细血管扩张和血管渗透性增加，同时血管周围炎症浸润而导致皮肤水肿；脱屑是由于射线损伤了基底层细胞，而皮肤试图通过增加有丝分裂来补偿损伤，但是新细胞的产生快于旧细胞的清除，因此皮肤会干燥、脱屑；同时机体为了保护基底层细胞免受进一步损伤，黑素细胞释放大量黑色素入血来试图抵抗和阻挡射线，从而使得局部色素沉着。皮脂腺、汗腺和毛囊等皮肤附属器官的损伤会导致皮肤出现干燥、瘙痒和脱毛的症状^[1]。

1.2 慢性 RISI

辐射引起的慢性 RISI 包括真皮和皮下组织的脉管系统以及结缔组织的损伤。色素沉着的表现不一定会持续加重，这是因为当辐射剂量足以破坏黑素细胞时，皮肤就会失去色素^[1]。受照射后，真皮成纤维细胞会受到破坏，胶原蛋白生成不足和再吸收增强，从而导致皮肤萎缩变薄。转化生长因子 β (TGF- β) 是一种调节蛋白，能够激活成纤维细胞转化为成肌纤维细胞，通过形成的肌球蛋白原纤维收缩伤口，形成纤维化，表现为真皮变硬、增厚，弹性和移动度降低^[2]。

RISI 病理生理学的细胞和分子机制尚未完全研究清楚，但现已明确有 3 种途径导致局部组织和细胞的损伤。(1) 射线的直接细胞毒性，即活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 损伤：正常情况下，机体的抗氧化系统可以抵御氧化损伤，而射线诱导活化白细胞、巨噬细胞和成纤维细胞等产生

ROS，使得 ROS 水平急剧升高，对基底层和真皮下的细胞产生损伤，使基底层细胞分裂、增殖及角化受阻。(2) 炎症反应：皮肤组织暴露于射线后，启动了一系列细胞因子的转录激活，例如白细胞介素 1 (interleukin, IL-1)、IL-6、TNF- α 和转化生长因子 β (TGF- β) 等，这些炎症因子介导的炎症反应在体内持续存在，会引起慢性组织损伤，这也是临床修复辐射损伤时，新移植的皮肤不易成活的病理基础。(3) 先天性免疫反应：包括骨髓源性细胞 (BMDC) 和巨噬细胞 M1、M2。表面标志物为分化抗原簇 11b (CD11b) 的骨髓单核细胞是主要的骨髓源性细胞，其在受到照射的组织中释放血管生成因子，以旁分泌特异性方式刺激血管形成和修复。另一方面，也可通过产生细胞因子介导的炎症雪崩而对组织的再生能力产生负面影响。巨噬细胞 M1 促进炎症、细胞外基质破坏和凋亡，而巨噬细胞 M2 促进细胞外基质构建、细胞增殖和血管生成。3 种机制间的相互作用如下(图 1)^[3]。

RISI 的风险因素可分为外在因素和内在因素两类。外在因素包括射线种类、总照射剂量、间隔时间、射线角度、同步化疗、药物和理化因素等。内在因素包括年龄、性别、体重指数、照射部位、基础疾病、营养状况、吸烟和遗传等^[2]。

2 RISI 的治疗方法

随着 RISI 病理生理过程的演进，局部皮肤及

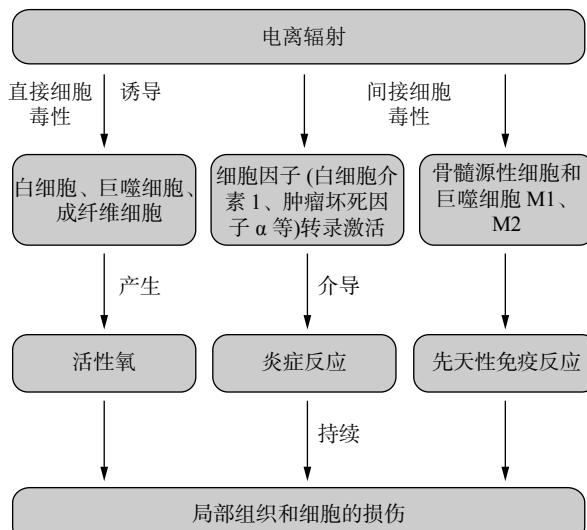


图 1 电离辐射通过 3 种机制导致局部组织和细胞的损伤

Figure 1 Ionizing radiation leads to the damage of local tissue and cell through 3 mechanisms

其深部组织的损伤会呈现出加重趋势，而且创面长期不愈合也会增加创面反复感染的风险，将严重影响患者的生活质量，甚至会被迫降低放射剂量或中断放疗过程^[1]。因此，在治疗过程中和治疗后，控制RISI的发生和进展是至关重要的。我们对RISI治疗方法的研究综述如下(表1)。

表1 RISI治疗方法的研究**Table 1** Studies on the treatment methods of radiation-induced skin injury

治疗方法	有效成分或方式方法	治疗途径	作用机制	临床疗效	研究者
口服及吸人药物治疗	EGCG 丙酮酸 二甲双胍	照射前口服 照射前口服 照射后口服	抗凋亡、抗氧化、免疫调节 抗炎、抗氧化 通过PIK3rl抑制FOXO3信号转导途径	症状未出现前小鼠已处死 减少上皮增厚和胶原纤维形成 抑制皮肤纤维化	Yi等 ^[4] Yoo等 ^[5] Kim等 ^[6]
	NAC	照射后口服及腹膜内给药	减少脂质过氧化和增加自由基清除活性	未观察症状，通过参数证实提高组织的抗张强度，抑制纤维化	Tascilar等 ^[7]
	HCG	照射前或后吸入给药	ROS清除作用，防止表皮角质形成细胞凋亡	早期皮肤毒性评分降低	Watanabe等 ^[8]
局部非中药治疗	虫草素 β-谷甾醇软膏	照射前局部注射 照射中涂抹	抗DNA损伤和细胞衰老 抗炎、抗菌	缓解放射性溃疡的发展 降低RTOG的RISI分级，减轻疼痛和瘙痒	Wang等 ^[9] Geara等 ^[10]
	肾上腺素能血管收缩剂 褪黑素	照射前涂抹 照射前腹膜内注射	诱导局部皮肤缺氧，减少ROS形成 清除自由基，抑制细胞凋亡	降低皮肤损伤的严重程度 降低皮肤损伤发生率，降低炎症和毛囊萎缩程度	Cleary等 ^[11] Rusanova等 ^[12]
	角蛋白	照射后涂抹	促进角质形成细胞迁移，增强成纤维细胞附着和增殖	减轻炎症，促进伤口愈合，提高存活率	Chen等 ^[13]
	EGCG	出现I级皮炎后喷涂	抗凋亡、抗氧化、免疫调节	降低RTOG的RISI分级，减轻疼痛、瘙痒和灼热感	Zhu等 ^[14]
	皮质类固醇	照射中涂抹	抗炎、抑制IL-6的转录和蛋白质水平	降低RTOG的RISI分级，减轻瘙痒、疼痛	Liao等 ^[15]
	ATV凝胶 橄榄油 氨磷汀	照射中涂抹 照射中涂抹 照射前皮下注射	抗炎、抗氧化、抗菌、免疫调节 抗氧化、抗炎 清除自由基	减轻乳房肿胀、瘙痒和疼痛 降低RTOG的RISI分级 减轻红斑、血肿等症状，减少伤口面积	Ghasemi等 ^[16] Chitapanarux等 ^[17] King等 ^[18]
	富氢水雾 含氢溶液	创面形成后喷涂 照射前皮下注射	抗氧化、抗炎 抗氧化、抗炎	加速创面愈合 降低RTOG的RISI分级，降低体重影响	周平等 ^[19] Mei等 ^[20]
	PDGF FGF	创面形成后涂抹 照射前皮下注射	促进新生毛细血管和修复细胞的增殖、抗凋亡 改善角质形成细胞的增殖和屏障功能、抗凋亡	加速创面愈合 加速伤口愈合	唐爱玲 ^[21] Kinoda等 ^[22]
局部中药治疗	溃疡油 复方紫草油 湿润烧伤膏	照射前或照射后局部涂抹 照射后或症状出现时涂抹 照射后涂抹	抗炎、清热解毒、止痛敛疮 抗菌消炎、清热解毒、凉血止痛 清热解毒、通络止痛、去腐生肌	缓解RISI的发展，降低皮肤损伤的严重程度，促进伤口愈合 减轻水肿和疼痛，降低皮肤损伤的严重程度，缩短伤口愈合时间 减轻疼痛和瘙痒感，促进创面愈合	赵瑞莲等 ^[23] 黄梅芳等 ^[24] 吕伟华和徐秀梅 ^[25]

续表1 RISI 治疗方法的研究

Table (continued) 1 Studies on the treatment methods of radiation-induced skin injury

治疗方法	有效成分或 方式方法	治疗途径	作用机制	临床疗效	研究者
局部中药 治疗	康复新液	症状出现后湿敷	通利血脉、去腐生肌	缓解 RISI 的发展，缩小皮肤 损伤的面积	冯志平等 ^[26]
皮肤敷料	聚氨酯薄膜 硅酮类敷料	照射前覆盖 照射中和症状出现后 覆盖	减少机械摩擦和水分流失 减少机械摩擦和水分流失	减轻红斑、色素沉着和脱屑 降低RTOG的RISI分级	Schmeel等 ^[27] Chan等 ^[28]
MSC治疗	MSC外泌体 BMSC hUC-MSCs ADSCs hFSSC 蓝光照射后的 hUC-MSCs	- 伤口形成后覆盖 照射后皮下注射 伤口形成后覆盖 照射后皮下注射 创面皮下注射	免疫抑制、免疫调节、血管生成 活性、调节细胞增殖与分化 多向分化、促血管生成、分泌生长因子 多向分化、促血管生成、分泌生长因子 多向分化、促进成纤维细胞和上皮细胞的增殖 激活特定基因表达 miR-135b-5p 和 miR-499a-3p 表达增加	促进伤口愈合 加速伤口愈合 减轻炎症，加速伤口愈合 加速伤口愈合 增强 hUC-MSCs 外泌体的促血管生成能力	Casado-Díaz等 ^[29] Kakabadze等 ^[30] Teng等 ^[31] Zhang等 ^[32] Rong等 ^[33] Yang等 ^[34]
手术治疗	皮瓣移植 VSD PDLT PBMT 高压氧治疗	溃疡形成后手术 应用于创面移植皮瓣上 负压吸引 毛细血管扩张后治疗 照射中治疗 伤口形成后治疗	提供创面覆盖和血供 清除皮瓣下积血积液，加速皮瓣与基底及创缘粘连 清除毛细血管扩张，改善生活质量 减少严重皮肤损伤和疼痛的发生率，改善生活质量 升高局部氧张力、增强血管生成 缓解疼痛，改善伤口愈合 和胶原蛋白形成、抗菌	除肿瘤复发和溃疡癌变患者 外，其余皮瓣存活，溃疡愈合 余道江等 ^[36] Rossi等 ^[37] Robijns等 ^[38] Borab等 ^[39]	覃凤均等 ^[35]

注：RISI 为放射性皮肤损伤；EGCG 为表没食子儿茶素没食子酸酯；PIK3r1 为磷脂酰肌醇-3-激酶的调节性 α 亚基；FOX3 为叉头框蛋白 O3；NAC 为 N-乙酰半胱氨酸；HCG 为 1.3% 氢气+20.8% 氧气+77.9% 氮气；ROS 为活性氧；RTOG 为美国放射肿瘤协会；IL-6 为白细胞介素 6；ATV 为阿托伐他汀；PDGF 为血小板衍生生长因子；FGF 为成纤维细胞生长因子；MSC 为间充质干细胞；BMSC 为骨髓间充质干细胞；hUC-MSCs 为脐带间充质干细胞；ADSCs 为脂肪干细胞；hFSSC 为人胎儿皮肤衍生干细胞；miR-135b-5p 和 miR-499a-3p 为 2 种微小核糖核酸；VSD 为持续负压封闭引流技术；PDLT 为脉冲染料激光治疗；PBMT 为光生物调节疗法；-表示无此项内容

2.1 全身治疗

2.1.1 支持治疗

积极采取措施控制感染，增加营养支持，改善微循环和造血功能，根据情况可使用丙种球蛋白等增强机体免疫力，提供心理健康支持。

2.1.2 口服及吸入药物

(1)表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin

gallate, EGCG): EGCG 是绿茶中的主要多酚，也是天然的抗氧化剂。Yi 等^[4]用 EGCG 预防性处理小鼠，可以增加其淋巴细胞的转化能力和单核细胞的吞噬能力，从而减轻射线对免疫系统的损伤，与对照组相比，超氧化物歧化酶(SOD)活性和谷胱甘肽(GSH)表达水平升高，这些结果表明 EGCG 增强了小鼠的抗氧化能力。(2)丙酮酸：丙酮酸脱氢

激酶2(PDK2)过表达和细胞丙酮酸高浓度可以抑制辐射诱导的细胞因子表达。研究结果表明,口服丙酮酸减少了上皮增厚、角化过度和皮肤胶原蛋白的积累^[5]。(3)二甲双胍:二甲双胍是治疗2型糖尿病的主要药物,也可减少肺部纤维化中胶原蛋白的积累^[6]。皮肤中磷脂酰肌醇-3-激酶的调节性α亚基(PIK3r1)会在受到辐射后被抑制^[5],而二甲双胍能够通过增强其表达抑制叉头框蛋白O3基因的表达,进而抑制辐射诱导的皮肤纤维化^[6]。(4)N-乙酰半胱氨酸(NAC):N-乙酰半胱氨酸(NAC)是一种含有巯基的小分子化合物,具有抗氧化特性,能够提高照射后组织的抗张强度,增加胶原蛋白的沉积,并且通过减少脂质过氧化和增强自由基清除来减轻氧化应激,促进伤口愈合,且与给药途径(口服或腹膜内)无关^[7]。(5)含氢气体(HCG):Watanabe等^[8]的研究结果表明,含氢气体(HCG)(1.3%氢气+20.8%氧气+77.9%氮气)的预吸入处理显著减轻了辐射诱发的氧化损伤及细胞凋亡($P<0.05$)。

2.2 局部治疗

2.2.1 伤口处理

穿宽松的衣服,减少治疗范围区域皮肤的摩擦,特别是在薄的皮肤区域和皮肤褶皱(如腋窝)。避免对治疗区域的皮肤使用可能具有刺激性的产品;避免暴露于极端温度环境下;避免阳光直射,必要时穿具有高紫外线防护系数材料制成的衣服;避免损伤皮肤。建议正在接受放疗的患者使用温水和温和的肥皂进行常规护理^[2]。

2.2.2 非中药类药物

(1)虫草素:虫草素是腺苷的天然衍生物,具有抗氧化、抗炎和神经保护等特性。其通过与自身抑制域(AID)附近的α1和γ1亚基相互作用直接与磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(AMPK)结合,通过磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(AMPK)依赖性Keap1降解激活核因子E2相关因子2(Nrf2),防止DNA损伤和细胞衰老,从而缓解放射性溃疡的发展^[9]。(2)β-谷甾醇软膏:β-谷甾醇软膏对烧伤、溃疡等伤口具有显著疗效,而在RISI方面,Geara等^[10]对比了三乙醇胺与β-谷甾醇软膏的防治作用,结果表明,2组损伤发生率的差异无统计学意义(损伤≥1级: $P=0.03$,损伤≥2级: $P=0.03$),然而β-谷甾醇软膏组患者的严重瘙痒和疼痛明显减轻(瘙痒: $P=0.016$,疼痛: $P=0.02$)。(3)肾上腺素能血管收缩

剂:血管收缩会引起局部组织缺氧,减少辐射诱导的ROS形成并且抑制ROS诱导的DNA损伤“固定”,从而减轻电离辐射对皮肤的损伤。临床试验结果表明,放疗前20 min局部应用肾上腺素能血管收缩剂可以显著降低皮肤损伤的严重程度^[11]。(4)褪黑素:褪黑素是一种有效的自由基清除剂,能在线粒体水平上减轻氧化损伤并且抑制细胞凋亡。研究结果表明,预防性使用褪黑素能明显降低RISI的发生率^[12]。(5)角蛋白:角蛋白是天然的蛋白质,可通过增强成纤维细胞附着和增殖能力、促进角质形成细胞迁移和胶原蛋白表达来促进伤口愈合。Chen等^[13]制备的角蛋白水凝胶能够减轻伤口的炎症反应、增强角质形成细胞的活力、促进伤口愈合并提高大鼠的存活率。(6)EGCG:EGCG多通过局部给药起效,可抑制促炎症细胞因子的表达,降低角质形成细胞的放射敏感性并诱导细胞凋亡,增强了皮肤对损伤的修复能力和活力。局部喷洒EGCG溶液能有效减轻患者的疼痛、灼热感和瘙痒等症状,并且阻止损伤进一步加重^[14]。(7)皮质类固醇:皮质类固醇是由肾上腺皮质产生的类固醇,但长期使用会导致皮肤萎缩,糠酸莫米他松软膏(MMF)是一种合成的皮质类固醇,可以明显降低皮肤萎缩的风险,局部应用有效时间延长,并且对IL-6活性有很强的抑制作用。糠酸莫米他松软膏(MMF)的局部应用可以显著减轻RISI区域的瘙痒、疼痛和烧灼感^[15]。(8)阿托伐他汀(ATV)凝胶:他汀类药物已被广泛用于治疗高胆固醇血症,其还具有抗炎、免疫调节和抗氧化等作用。局部施用阿托伐他汀(ATV)凝胶可显著降低乳腺癌患者放疗后的乳房肿胀、瘙痒和疼痛^[16]。(9)橄榄油:橄榄油的主要活性成分包括酚类、角鲨烯和生育酚等,具有抗氧化和抗炎作用。局部使用橄榄油涂抹治疗能明显降低严重RISI的发生率^[17]。(10)氨磷汀:氨磷汀是第一个获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准的临床放射防护剂,但随着调强适形放疗(IMRT)的出现,氨磷汀已基本不再使用^[18]。(11)氢:富氢水雾治疗可通过降低创面丙二醛及血清炎症因子IL-6的水平、提高超氧化物歧化酶(SOD)活力及表皮细胞生长因子(EGF)水平,从而促进创面愈合^[19]。皮下注射含氢溶液还能缓解辐射引起的体重减轻^[20],但Watanabe等^[8]认为,吸入含氢气体(HCG)可能是一种更容易且安全的预处

理技术。(12)血小板衍生生长因子(PDGF):在针对重组人血小板源生长因子(rhThr6-PDGF-BB)的动物实验结果中发现,其能够促进肉芽组织中血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子A(PDGF-A)和B淋巴细胞瘤2基因(Bcl-2)的表达,促进毛细血管新生和修复细胞增殖,并抑制细胞的凋亡,加快创面愈合^[21]。(13)成纤维细胞生长因子(FGF):用低分子量肝素/鱼精蛋白纳米颗粒作为成纤维细胞生长因子2(FGF-2)的局部载体,能在注射部位维持高浓度的成纤维细胞生长因子2(FGF-2)活性,明显诱导血管和纤维组织的形成,加速伤口愈合^[22]。

2.2.3 中药类药物

中国传统医学认为射线其性属火,放射性损伤为热毒淤积、邪犯腠理所致,应归属于中医“疮疡”范畴,因此,治疗应选用清热解毒和去腐生肌的药物^[23]。

(1)溃疡油:其配方精炼,制法简单,在临幊上已应用多年,通过抑制促炎因子的产生和释放、降低抑炎因子的减少速度以及后期促进表皮细胞生长因子(EGF)的产生,有效地预防和治疗RISI,改善患者的生活质量^[23]。(2)复方紫草油:紫草是中医外科的常用药,主要成分为紫草醌和乙酰紫草醌等,能有效预防严重RISI,配合微波热疗可大幅度缩短皮肤损伤的治愈时间,且经济安全,值得推广^[24]。(3)湿润烧伤膏:湿润烧伤膏是临幊上治疗各种烧烫伤的常用药,酚性苷类物质具有很好的抗辐射损伤及镇痛效果。研究结果显示,其还能明显减轻患者创面的瘙痒感,有效避免创面遭受二次损伤^[25]。(4)康复新液:康复新液是从美洲大蠊体内提取的有效成分精炼而成,可有效缓解皮肤损伤症状,缩小损伤面积,且经济安全^[26]。

剂型多样和自制性好是中药的治疗特色,但其在某种程度上会导致临幊使用的混乱,这就需要更多的临床试验结果总结出最优剂型,以保证治疗方案的严谨规范。

2.2.4 皮肤敷料

皮肤敷料为创面提供湿润的愈合环境,有利于上皮细胞在伤口床上的迁移,促进创面上皮化,同时保护伤口免受污染和摩擦。但更换时需要小心操作,避免损伤皮肤角质层^[27]。

(1)聚氨酯薄膜:聚氨酯薄膜是一种无菌、半

渗透性的透明薄膜,预防性应用可显著减少辐射引起的红斑、色素沉着和脱屑症状,同时也缓解了瘙痒、疼痛、灼热和活动受限等主观感受,附着力强但不易去除^[27]。(2)硅酮类敷料:成膜有机硅凝胶(StrataXRT)可有效降低皮肤损伤的程度,促进创面愈合,且可用于有毛发的皮肤部位^[28]。

2.2.5 间充质干细胞 (mesenchymal stem ceus, MSC)

MSC是能够在体外稳定增殖,具有自我更新和多向分化能力的多能干细胞,经局部注射给药,通过直接替换受损细胞及旁分泌作用,分泌保护性生物活性因子,加速伤口愈合。这些生物活性因子可通过外泌体携带起作用,目前越来越多的研究结果表明,外泌体能促进伤口愈合,这种新型无细胞治疗方法不仅避免了细胞移植的伦理问题和肿瘤发生的风险,而且在制备、保存和使用方面都很方便^[29]。

(1)骨髓间充质干细胞:冻干的骨髓间充质干细胞保留了其独特的旁分泌因子,而人羊膜含有大量的细胞因子和生长因子,具有抗炎、屏障功能以及良好的吸附特性。于是,Kakabadze等^[30]创建了一种生物活性敷料,将去细胞的人羊膜和冻干的大鼠骨髓间充质干细胞结合,研究结果显示,其可使伤口愈合速度提高4倍。(2)脂肪干细胞(adipose-derived stem sells, ADSCs):能够显著加速放射性创面的血管生成和再上皮化,除局部注射外,还可通过细胞片联合支架进行无损伤移植,其外泌体通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路促进和优化胶原蛋白沉积,加速伤口愈合,在无细胞疗法和再生医学领域具有广阔前景^[29,31-32]。(3)人胎儿皮肤衍生干细胞:与成人相比,胎儿组织细胞更易于培养且更容易增殖,而且因抗原性低,出现排斥反应的概率也低。研究结果显示,人胎儿皮肤衍生干细胞显著改善了创面的愈合质量和速度^[33],其外泌体可以通过Notch信号通路激活成人真皮纤维细胞的运动性和分泌能力来促进伤口愈合^[29]。(4)脐带间充质干细胞:通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路途径促进新血管形成,改善伤口愈合,且没有潜在发生肿瘤的风险^[29,31]。有研究结果表明,蓝光(455 nm)可以增强脐带间充质干细胞外泌体的促血管生成能力^[34]。

由于ADSCs抗原性低、免疫调节作用强且易获得,其分离产生的干细胞数量更多,并且其外泌

体的创面修复作用是目前的研究热点，这预示着ADSCs将来在临幊上大有前景。但是，干细胞的可塑性可能是一把双刃剑，有研究者报道，ADSCs在继代培养4个月后发生了恶性转化，虽然这种自发转化可能是与其他肿瘤细胞系的交叉污染造成的，但需要进一步的研究以评估其安全性，控制其稳定地朝目标细胞分化，降低致瘤性^[31]。

2.2.6 手术治疗

(1)皮瓣移植：放射性溃疡形成后，创面难以愈合，如伴有感染则会加重组织坏死，通常需要彻底扩创、应用血供良好的皮瓣移植促进创面愈合^[35]。持续负压封闭引流技术(VSD)可辅助清除皮瓣下的积血和积液，加速皮瓣与基底及创缘粘连，提高皮瓣修复成功率^[36]。(2)脉冲染料激光治疗(PDLT)：RISI中红斑的形成是由于毛细血管扩张，而脉冲染料激光治疗(PDLT)已经成熟地用于毛细血管扩张的治疗。虽然治疗会产生激光后疼痛、紫癜和红斑等并发症，但这些都是能被预期到且短暂的^[37]。(3)光生物调节疗法(PBMT)：也称低级光疗(LLLT)，可以调节炎症介质，增加角质形成细胞和成纤维细胞的增殖和迁移，增加肉芽组织产量，加速伤口的上皮化，同时没有增强肿瘤行为的风险^[38]。(4)高压氧治疗(HBOT)：通常是在密闭室内以大于1个绝对大气压的压力吸入100%氧气，能显著减轻患者的疼痛，促进创面愈合，且无任何不良反应^[39]。

3 小结与展望

RISI的伤口处理和心理支持是治疗中首要考虑的方面。目前，上述研究结果表明，针对RISI的治疗具有显著的效果，但在判断其临床疗效之前，还需进一步大规模的验证试验研究。其中，全身支持治疗、皮质类固醇、溃疡油、MSC治疗和手术治疗等已经在临幊上用于治疗RISI，尤其是MSC和手术治疗已成为治疗慢性RISI的常用方法。二甲双胍、氢、成膜硅酮凝胶、干细胞外泌体、脉冲染料激光治疗(PDLT)和光生物调节疗法等作为有效的新型治疗手段，无不良反应且患者的满意度较高，值得未来更多的研究者关注。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展，不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 陆蒋惠文负责文献的收集、综述初稿的撰写；余道

江负责写作思路的拟定、综述撰写的指导；张舒羽、张杰负责综述的修订。

参 考 文 献

- [1] Hegedus F, Mathew LM, Schwartz RA, et al. Radiation dermatitis: an overview[J]. *Int J Dermatol*, 2017, 56(9): 909–914. DOI: 10.1111/ijd.13371.
- [2] Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, et al. Acute and chronic cutaneous reactions to ionizing radiation therapy[J/OL]. *Dermatol Ther* (Heidelb), 2016, 6(2): 185–206[2020-05-25]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13555-016-0120-y>. DOI: 10.1007/s13555-016-0120-y.
- [3] Kim JH, Jenrow KA, Brown SL. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials[J]. *Radiat Oncol J*, 2014, 32(3): 103–115. DOI: 10.3857/roj.2014.32.3.103.
- [4] Yi JJ, Chen C, Liu X, et al. Radioprotection of EGCG based on immunoregulatory effect and antioxidant activity against ⁶⁰Co γ radiation-induced injury in mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 135: 111051. DOI: 10.1016/j.fct.2019.111051.
- [5] Yoo H, Kang JW, Lee DW, et al. Pyruvate metabolism: a therapeutic opportunity in radiation-induced skin injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(3): 504–510. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.060.
- [6] Kim JM, Yoo H, Kim JY, et al. Metformin alleviates radiation-induced skin fibrosis via the downregulation of FOXO3[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(3): 959–970. DOI: 10.1159/000491964.
- [7] Tascilar O, Cakmak GK, Emre AU, et al. N-acetylcysteine attenuates the deleterious effects of radiation therapy on incisional wound healing in rats[J]. *Hippokratia*, 2014, 18(1): 17–23.
- [8] Watanabe S, Fujita M, Ishihara M, et al. Protective effect of inhalation of hydrogen gas on radiation-induced dermatitis and skin injury in rats[J]. *J Radiat Res*, 2014, 55(6): 1107–1113. DOI: 10.1093/jrr/rru067.
- [9] Wang ZW, Chen ZL, Jiang ZY, et al. Cordycepin prevents radiation ulcer by inhibiting cell senescence via NRF2 and AMPK in rodents[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2538[2020-05-25]. <https://www.nature.com/articles/s41467-019-10386-8>. DOI: 10.1038/s41467-019-10386-8.
- [10] Geara FB, Eid T, Zouain N, et al. Randomized, prospective, open-label phase III trial comparing Mebo ointment with Biafine cream for the management of acute dermatitis during radiotherapy for breast cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(12): 1257–1262. DOI: 10.1097/COC.0000000000000460.
- [11] Cleary JF, Anderson BM, Eickhoff JC, et al. Significant suppression of radiation dermatitis in breast cancer patients using a topically applied adrenergic vasoconstrictor[J/OL]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 201[2020-05-25]. <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-017-0940-7>. DOI: 10.1186/s13014-017-0940-7.
- [12] Rusanova I, Martínez-Ruiz L, Florido J, et al. Protective effects

- of melatonin on the skin: future perspectives[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4948[2020-05-25]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/19/4948>. DOI: 10.3390/ijms20194948.
- [13] Chen XL, Zhai DL, Wang BC, et al. Hair keratin promotes wound healing in rats with combined radiation-wound injury[J/OL]. *J Mater Sci Mater Med*, 2020, 31(3): 28[2020-05-25]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10856-020-06365-x>. DOI: 10.1007/s10856-020-06365-x.
- [14] Zhu WQ, Jia L, Chen GX, et al. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates radiation-induced acute skin damage in breast cancer patients undergoing adjuvant radiotherapy[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(30): 48607–48613[2020-05-25]. <https://www.oncotarget.com/article/9495/text>. DOI: 10.18632/oncotarget.9495.
- [15] Liao Y, Feng G, Dai TZ, et al. Randomized, self-controlled, prospective assessment of the efficacy of mometasone furoate local application in reducing acute radiation dermatitis in patients with head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(52): e18230. DOI: 10.1097/MD.00000000000018230.
- [16] Ghasemi A, Ghashghai Z, Akbari J, et al. Topical atorvastatin 1% for prevention of skin toxicity in patients receiving radiation therapy for breast cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(2): 171–178. DOI: 10.1007/s00228-018-2570-x.
- [17] Chitapanarux I, Tovanabutra N, Chiewchanvit S, et al. Emulsion of olive oil and calcium hydroxide for the prevention of radiation dermatitis in hypofractionation post-mastectomy radiotherapy: a randomized controlled trial[J]. *Breast Care (Basel)*, 2019, 14(6): 394–400. DOI: 10.1159/000496062.
- [18] King M, Joseph S, Albert A, et al. Use of amifostine for cytoprotection during radiation therapy: a review[J]. *Oncology*, 2020, 98(2): 61–80. DOI: 10.1159/000502979.
- [19] 周平, 刘沙, 潘涛, 等. 富氢水对放射性皮肤损伤的作用研究[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(1): 71–73, 83. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.01.020.
- Zhou P, Liu S, Pan T, et al. Effect of hydrogen-rich water on skin radiation injury in rat models[J]. *J Med Res*, 2017, 46(1): 71–73, 83. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.01.020.
- [20] Mei K, Zhao SH, Qian LR, et al. Hydrogen protects rats from dermatitis caused by local radiation[J]. *J Dermatolog Treat*, 2014, 25(2): 182–188. DOI: 10.3109/09546634.2012.762639.
- [21] 唐爱玲. 新型血小板源生长因子对放创复合伤大鼠创面的促愈作用[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- Tang AL. Recombinant human platelet-derived growth factor improves wound healing in rats after combined radiation-trauma injury[D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2015.
- [22] Kinoda J, Ishihara M, Nakamura S, et al. Protective effect of FGF-2 and low-molecular-weight heparin/protamine nanoparticles on radiation-induced healing-impaired wound repair in rats[J]. *J Radiat Res*, 2018, 59(1): 27–34. DOI: 10.1093/jrr/rrx044.
- [23] 赵瑞莲, 沈红梅, 张明, 等. 复方溃疡油对放射性皮肤炎患者血液细胞因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(9): 153–157. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016090153.
- Zhao RL, Shen HM, Zhang M, et al. Effect of compound ulcer oil on blood cytokines in patients with radiation dermatitis[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2016, 22(9): 153–157. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016090153.
- [24] 黄梅芳, 侯兴兰, 邓省益, 等. 紫草油及微波热疗防治严重放射性皮炎的临床探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(3): 618–620. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2013.03.54.
- Huang MF, Hou XL, Deng SY, et al. Clinical study on Gromwell root oil and microwave thermotherapy used to prevent and treat acute radiodermatitis[J]. *J Mod Oncol*, 2013, 21(3): 618–620. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2013.03.54.
- [25] 吕伟华, 徐秀梅. 湿润烧伤膏治疗放射性皮炎的临床观察[J]. 中国医药导刊, 2016, 18(8): 822–823.
- Lyu WH, Xu XM. Clinical observation of MEBO in treating radiation dermatitis[J]. *Chin J Med Guide*, 2016, 18(8): 822–823.
- [26] 冯志平, 宋元华, 邓智勇, 等. 康复新液治疗鼻咽癌患者放射性皮炎的临床观察[J]. 中国药房, 2018, 29(10): 1392–1395. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.24.
- Feng ZP, Song YH, Deng ZY, et al. Clinical observation of Kangfuxin liquid in the treatment of radioactive dermatitis of nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *China Pharm*, 2018, 29(10): 1392–1395. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.24.
- [27] Schmeel LC, Koch D, Schmeel FC, et al. Hydrofilm polyurethane films reduce radiation dermatitis severity in hypofractionated whole-breast irradiation: an objective, intra-patient randomized dual-center assessment[J/OL]. *Polymers (Basel)*, 2019, 11(12): 2112[2020-05-25]. <https://www.mdpi.com/2073-4360/11/12/2112>. DOI: 10.3390/polym11122112.
- [28] Chan RJ, Blades R, Jones L, et al. A single-blind, randomised controlled trial of StrataXRT®—a silicone-based film-forming gel dressing for prophylaxis and management of radiation dermatitis in patients with head and neck cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 139: 72–78. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.07.014.
- [29] Casado-Díaz A, Quesada-Gómez JM, Dorado G. Extracellular vesicles derived from Mesenchymal Stem Cells (MSC) in regenerative medicine: applications in skin wound healing [J/OL]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 146[2020-05-25]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2020.00146/full>. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00146.
- [30] Kakabadze Z, Chakhunashvili D, Gogilashvili K, et al. Bone marrow stem cell and decellularized human amniotic membrane for the treatment of nonhealing wound after radiation therapy [J]. *Exp Clin Transplant*, 2019, 17(Suppl1): S92–98. DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.O29.
- [31] Teng M, Huang YS, Zhang HS. Application of stems cells in wound healing—an update[J]. *Wound Repair Regen*, 2014, 22(2): 151–160. DOI: 10.1111/wrr.12152.
- [32] Zhang YZ, Li D, Fang S, et al. Stimulatory effect of engineered three-layer adipose tissue-derived stem cells sheet in atelocollagen matrix on wound healing in a mouse model of radiation-induced skin injury[J]. *J Biomater Appl*, 2019, 34(4):

- 498–508. DOI: [10.1177/0885328219862123](https://doi.org/10.1177/0885328219862123).
- [33] Rong XL, Li JN, Yang YY, et al. Human fetal skin-derived stem cell secretome enhances radiation-induced skin injury therapeutic effects by promoting angiogenesis[J/OL]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 383[2020-05-25]. <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-019-1456-x>. DOI: [10.1186/s13287-019-1456-x](https://doi.org/10.1186/s13287-019-1456-x).
- [34] Yang K, Li D, Wang MT, et al. Exposure to blue light stimulates the proangiogenic capability of exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells[J/OL]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 358[2020-05-25]. <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-019-1472-x>. DOI: [10.1186/s13287-019-1472-x](https://doi.org/10.1186/s13287-019-1472-x).
- [35] 覃凤均, 宁方刚, 陈欣, 等. 26例慢性放射性溃疡的治疗分析[J]. 中国全科医学, 2018, 21(Suppl1): S232–234. DOI: [10.3969/j.issn.1007-9572.2018.z1.099](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-9572.2018.z1.099).
- Qin FJ, Ning FG, Chen X, et al. Treatment analysis of 26 cases of chronic radiation ulcer[J]. Chin Gen Pract, 2018, 21(Suppl1): S232–234. DOI: [10.3969/j.issn.1007-9572.2018.z1.099](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-9572.2018.z1.099).
- [36] 余道江, 赵天兰, 刘玉龙, 等. 间生态组织保护理念在急性放射性皮肤损伤修复中的应用[J]. 中华整形外科杂志, 2019, 35(5): 465–471. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2019.05.010](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2019.05.010).
- Yu DJ, Zhao TL, Liu YL, et al. The application of the concept of parabiotic tissue protection in the repair of acute radiation-induced skin injury[J]. Chin J Plast Surg, 2019, 35(5): 465–471. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2019.05.010](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2019.05.010).
- [37] Rossi AM, Blank NR, Nehal K, et al. Effect of laser therapy on quality of life in patients with radiation-induced breast telangiectasias[J]. Lasers Surg Med, 2018, 50(4): 284–290. DOI: [10.1002/lsm.22780](https://doi.org/10.1002/lsm.22780).
- [38] Robijns J, Lodewijkcx J, Mebis J. Photobiomodulation therapy for acute radiodermatitis[J]. Curr Opin Oncol, 2019, 31(4): 291–298. DOI: [10.1097/CCO.0000000000000511](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000511).
- [39] Borab Z, Mirmanesh MD, Gantz M, et al. Systematic review of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced skin necrosis[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2017, 70(4): 529–538. DOI: [10.1016/j.bjps.2016.11.024](https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.11.024).

(收稿日期: 2020-05-26)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2021年本刊可直接使用缩写形式的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷

AUC(area under curve), 曲线下面积

CI(confidence interval), 可信区间

CT(computed tomography), 计算机体层摄影术

CV(coefficient of variation), 变异系数

DNA(deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸

DTC(differentiated thyroid cancer), 分化型甲状腺癌

DTPA(diethylene-triaminepentaacetic acid), 二亚乙基三胺五乙酸

FDG(fluorodeoxyglucose), 氟脱氧葡萄糖

MDP(methylenediphosphonate), 亚甲基二膦酸盐

MIBI(methoxyisobutylisonitrile), 甲氧基异丁基异腈

MRI(magnetic resonance imaging), 磁共振成像

MTT(3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide), 3-(4, 5-二甲基噻唑-2)-2, 5-二苯基四氮唑溴盐

PBS(phosphate-buffered solution), 磷酸盐缓冲液

PCR(polymerase chain reaction), 聚合酶链反应

PET(positron emission tomography), 正电子发射断层显像术

RBC(red blood cell), 红细胞

RNA(ribonucleic acid), 核糖核酸

ROC(receiver operator characteristic), 受试者工作特征

ROI(region of interest), 感兴趣区

SER(sensitization enhancement ratio), 放射增敏比

SPECT(single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机体层摄影术

SUV(standardized uptake value), 标准化摄取值

SUV_{max}(maximum standardized uptake value), 最大标准化摄取值

SUV_{min}(minimum standardized uptake value), 最小标准化摄取值

T₃(triiodothyronine), 三碘甲腺原氨酸

T₄(thyroxine), 甲状腺素

TNF(tumor necrosis factor), 肿瘤坏死因子

TNM(tumor, node, metastasis), 肿瘤、淋巴结、转移

T/NT(the ratio of target to non-target), 靶/非靶比值

TSH(thyroid-stimulating hormone), 促甲状腺激素

WBC(white blood cell count), 白细胞计数