

## 放射性皮肤损伤防治药物的研究进展

### Research progress of drugs for prevention and treatment of radiation-induced skin injury

Wang Na, Zhou Xiaoliang, Xu Wenqing

引用本文:

王娜, 周晓靓, 徐文清. 放射性皮肤损伤防治药物的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(8): 515-522. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202306019-00328

Wang Na, Zhou Xiaoliang, Xu Wenqing. Research progress of drugs for prevention and treatment of radiation-induced skin injury[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2023, 47(8): 515-522. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202306019-00328

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202306019-00328>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 太阳辐射对皮肤损伤及其损伤机制的研究进展

Research Progress on Mechanism of skin damage and injury induced by solar radiation

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 561-568 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.011>

#### 放射性皮肤损伤的治疗进展

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

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(7): 461-469 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202005043-00030>

#### 放射性骨损伤的研究进展

Research progress on radiation-induced bone injury

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(9): 591-596 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007046-00093>

#### 肠道微生物在放射性肠损伤及其治疗中的研究进展

Research progress of intestinal microbiota in radiation-induced intestinal injury and treatment

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(10): 649-654 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201906022-00080>

#### 放射性肠损伤模型及其评价研究进展

Progress on the evaluating and establishing methods of radiation-induced intestinal injuries animal model

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(1): 33-39,44 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.007>

#### 辐射损伤相关生物标志物的研究进展

Research progress of biomarkers related to radiation injury

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(2): 118-123 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202009038-00019>

## ·综述·

## 放射性皮肤损伤防治药物的研究进展

王娜<sup>1</sup> 周晓靓<sup>2</sup> 徐文清<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 联勤保障部队第九八三医院重症医学科, 天津 300142; <sup>2</sup> 中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室, 天津 300192

通信作者: 徐文清, Email: [xuwenqing@irm-cams.ac.cn](mailto:xuwenqing@irm-cams.ac.cn)

**【摘要】** 皮肤是人体最大的器官, 在肿瘤放疗或意外照射事故中, 皮肤会受到不同剂量的辐射, 造成放射性皮肤损伤(RISI)。临床上对 RISI 的治疗主要采取对症治疗, 缺乏有效的针对性药物, 因此研究安全、有效的 RISI 防治药物极为重要。笔者总结了近年来国内外 RISI 防治药物的研究进展, 旨在为 RISI 防治药物的研究提供参考。

**【关键词】** 辐射损伤; 皮肤; 辐射防护剂

**基金项目:** 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2022-I2M-2-003)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202306019-00328](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202306019-00328)

**Research progress of drugs for prevention and treatment of radiation-induced skin injury**Wang Na<sup>1</sup>, Zhou Xiaoliang<sup>2</sup>, Xu Wenqing<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Intensive Care Medicine, the 983th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Tianjin 300142, China; <sup>2</sup>Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Xu Wenqing, Email: [xuwenqing@irm-cams.ac.cn](mailto:xuwenqing@irm-cams.ac.cn)

**【Abstract】** The skin is the largest organ of the human body. In tumor radiotherapy or accidental radiation accidents, the skin will receive different doses of radiation, resulting in radiation-induced skin injury (RISI). Clinical treatment of RISI is mainly symptomatic treatment, lack of effective targeted drugs. Therefore, it is very important to study safe and effective drugs for the prevention and treatment of RISI. This paper reviews the research progress of RISI prevention and treatment drugs at home and abroad in recent years, in order to provide reference for the research of RISI prevention and treatment drugs.

**【Key words】** Radiation injuries; Skin; Radiation-protective agents

**Fund program:** Chinese Academy of Medical Sciences Medical and Health Sciences and Technology Innovation Project (2022-I2M-2-003)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202306019-00328](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202306019-00328)

放射性皮肤损伤(radiation-induced skin injury, RISI)是放疗患者最常见的并发症之一, 若不采取保护措施, RISI 的发生率可达 90% 以上。轻度 RISI 无需治疗即可自愈, 重度 RISI 可能会引起难以愈合的创面坏死、溃疡, 从而使患者被迫停止放疗。

随着核能技术的不断发展和同位素技术的广泛应用, 核与辐射事故发生的概率增加。RISI 的早期症状包括红

斑、水泡、脱发、黏膜炎、结膜炎、表皮剥落和溃疡等; 晚期症状包括皮肤毛细血管扩张、指(趾)甲下线状出血、表皮萎缩、弥漫性角化病、皮肤和皮下纤维化伴有局部溃疡等<sup>[1]</sup>。

目前普遍认为 RISI 的发生机制与辐射诱导的活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成、炎症反应和先天性免疫反应有关<sup>[2]</sup>。根据药物作用机制和结构类型不同, 我们对

近年来 RISI 防治药物的研究进展进行分类综述。

## 1 抗氧化剂

### 1.1 氨磷汀

氨磷汀是一种正常细胞保护剂,患者在放疗前使用氨磷汀可显著减少口腔干燥和黏膜炎的发生,其对放疗引起的 RISI 也具有防治作用。但氨磷汀的不良反应(恶心、呕吐、乏力等)和给药途径(静脉给药)限制了其应用。Clémenson 等<sup>[3]</sup>研发了一种含氨磷汀代谢产物活性硫醇的热凝胶(简称 CPh-1014),它能在正常体温下聚合,作为局部应用于皮肤或黏膜的基质,其研究结果显示:在照射前使用 CPh-1014,大大降低了单剂量照射或分次照射引起的小鼠口腔黏膜炎和 RISI 的严重程度,且 CPh-1014 不影响黏膜下和皮下肿瘤的放疗效果;与氨磷汀静脉给药途径相比,CPh-1014 口服给药更方便;CPh-1014 作为一种方便有效的治疗药物,可以减轻放疗对乳腺癌和头颈癌患者的不良反应。因此 CPh-1014 具有辐射防护作用,能减少全身不良反应,且不影响放疗效果。

### 1.2 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)

SOD 是生物体内存在的一种抗氧化金属酶,它能催化超氧阴离子自由基歧化生成氧和过氧化氢,在机体氧化与抗氧化平衡中起着至关重要的作用。脂质体 SOD 能减轻放疗诱导的皮肤纤维化。局部应用聚乙二醇(PEG)-SOD 能减轻辐射诱导的乳房浅表性纤维化。奥克喷是一种富含高纯度 SOD 的复合制剂,能透过皮肤或创面清除辐射诱导的自由基,从而降低炎症反应。李雪<sup>[4]</sup>通过临床观察发现,奥克喷可以提高皮肤黏膜的辐射损伤耐受剂量,明显降低 RISI 的发生率及其严重程度,甚至可以避免 RISI 的发生。

### 1.3 Tempol

Tempol 是一类稳定的自由基化合物,也是一种 SOD 类似物,在体内和体外都具有较强的抗氧化活性,其通过淬灭辐射产生的各类有害自由基从而发挥辐射防护作用。Metz 等<sup>[5]</sup>对 11 例脑转移癌患者进行 Tempol 治疗,每次放疗前 15 min,将 100 ml 质量浓度为 70 mg/ml 的 Tempol 均匀涂抹于患者头皮,使其在头皮上停留 30~45 min 后洗掉,在给药前、给药期间和给药后进行毒性评估,同时对头发保有度进行评分,结果显示,4 例患者涂抹 Tempol 的头皮部位有头发保留,3 例头部包裹纱布以将 Tempol 保持在头皮的患者的头发完全保留,且超过 50% 的患者的血液样本中未检测到 Tempol。上述研究结果表明,在头部放疗前,头皮局部应用 Tempol 是安全且耐受性良好的,对辐射诱导的脱发有明显的预防作用。

### 1.4 N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)

NAC 是一种含有巯基的小分子化合物,具有抗氧化活

性,其通过减少脂质过氧化、增强自由基清除能力来减轻氧化应激反应,促进伤口愈合。Tascilar 等<sup>[6]</sup>的研究结果显示,NAC 组大鼠 RISI 的严重程度显著低于对照组;NAC 和阳性对照药 WR-2721 在临床和组织病理学上对 RISI 的防治作用效果相当。

### 1.5 含氢气体(1.3% 氢气+20.8% 氧气+77.9% 氮气)

周平等<sup>[7]</sup>的研究结果显示,照射前让大鼠吸入含氢气体能显著减轻辐射诱导的氧化损伤和细胞凋亡,明显降低 RISI 的严重程度,加速伤口修复和愈合;富氢水雾治疗可通过降低创面丙二醛和炎症因子白细胞介素(interleukin, IL)6 的水平,增强 SOD 活性,提高表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)水平,从而促进创面愈合。Watanabe 等<sup>[8]</sup>认为,吸入含氢气体是一种容易操作且安全的辐射防护方法。

### 1.6 表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)

EGCG 是绿茶的主要成分,具有抗炎、抗氧化、抗感染、抗癌等广泛的生物活性作用。Zhao 等<sup>[9]</sup>开展了一项双盲、安慰剂对照、II 期随机临床试验,观察 EGCG 预防乳腺癌术后放疗患者 RISI 的疗效,其中 EGCG 治疗组和安慰剂对照组患者发生 II 级或更严重的 RISI 的比例分别为 50.5% 和 72.2%,差异有统计学意义;此外,EGCG 治疗组患者的症状指数也显著降低。这表明 EGCG 具有安全性,预防性使用 EGCG 可显著降低乳腺癌辅助放疗患者 RISI 的发生率和严重程度。

### 1.7 维生素 E 纳米颗粒乳膏

Schmidt 等<sup>[10]</sup>进行了一项随机、三盲、平行研究,将 40 例接受放疗的乳腺癌成年女性患者分为 3 组:干预组使用含有维生素 E 和纳米颗粒的乳膏;2 个对照组分别使用不含纳米颗粒含维生素 E 的乳膏、含纳米颗粒不含维生素 E 的乳膏。所有患者均被随访至研究结束。该研究结果显示,所有患者在放疗中均出现 RISI,在 RISI 分级、生活质量方面,组间差异无统计学意义;在未接受增强辐射剂量放疗的患者中,含维生素 E 和纳米颗粒的乳膏对 RISI 诱导的轻度乳下红斑的发生具有防治作用。上述研究结果表明,含维生素 E 和纳米颗粒乳膏具有潜在的辐射保护作用。

## 2 抗炎剂

### 2.1 皮质类固醇

皮质类固醇是由肾上腺皮质产生的类固醇,局部使用皮质类固醇能减少辐射诱导的细胞因子的释放,治疗 RISI。皮质类固醇在乳腺癌放疗中被广泛使用<sup>[11]</sup>,但长期使用会导致患者皮肤萎缩。糠酸莫米他松软膏是一种合成的皮质类固醇,可以明显降低皮肤萎缩的发生风险,减轻 RISI 区

域的瘙痒、疼痛和烧灼感,并且对 IL-6 的活性有很强的抑制作用<sup>[12]</sup>。

## 2.2 三乙醇胺

比亚芬是一种水包油剂型非激素抗炎复合制剂,主要成分是三乙醇胺,其通过渗透和毛细作用原理,起到清洁和引流的双重作用。袁芳等<sup>[13]</sup>的研究结果显示,比亚芬治疗 II 级急性 RISI 效果显著,能有效预防鼻咽癌患者的 RISI、推迟 RISI 发生的时间、减轻急性 RISI 的程度。美国肿瘤放疗协作组的一项多中心 III 期随机临床试验结果显示,三乙醇胺可有效治疗 RISI,但没有预防作用<sup>[14]</sup>。

## 3 临床上不同机制老药新用

### 3.1 非诺贝特

非诺贝特作为临床上的一种调血脂药物,通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR)发挥作用。PPAR 途径参与皮肤组织对电离辐射的反应,PPAR $\alpha$  是 PPAR 核激素受体超家族的成员,可被非诺贝特激活。Sun 等<sup>[15]</sup>的研究结果显示,PPAR $\alpha$  在受照射的小鼠、大鼠、猴子和人类患者的皮肤组织中的表达水平低于未受照射的皮肤组织;非诺贝特能显著降低辐射诱导的人角质形成细胞 HaCaT 和皮肤成纤维细胞 WS1 中的 ROS 水平及细胞凋亡水平,且降低程度呈剂量依赖性;此外,非诺贝特能显著降低电子束辐射诱导的大鼠皮肤组织中的 ROS 和丙二醛水平。

### 3.2 2-甲氧基雌二醇(2-methoxyestradiol, 2-ME)

2-ME 作为缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )抑制剂已被美国食品和药物管理局批准用于癌症治疗。Kim 等<sup>[16]</sup>的研究结果显示,2-ME 可调节辐射诱导的血管内皮细胞向间质细胞的转变;无论在照射前或照射后给药均能抑制小鼠 RISI;2-ME 还能减轻辐射引起的炎症反应和血管纤维化,特别是在皮肤受到辐射后使用 2-ME 处理,能修复 RISI,抑制内皮细胞中缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的表达;此外,2-ME 能显著抑制辐射后人皮肤微血管内皮细胞中 DNA 的累积辐射损伤和皮肤纤维化。因此,2-ME 可能是一种有效的 RISI 治疗药物。

### 3.3 去铁胺

去铁胺是一种铁螯合剂,经皮给药可以改善辐射诱导的小鼠 RISI,促进伤口愈合。Shen 等<sup>[17]</sup>评估去铁胺对小鼠慢性 RISI 伤口愈合影响的临床前研究结果显示,相较于对照组和未经治疗的 RISI 组,去铁胺能加速治疗组 RISI 的伤口愈合。Lintel 等<sup>[18]</sup>的研究结果显示,去铁胺能通过上调血管生成速度,增加伤口经皮给药的灌注量;还能增加创面厚度和胶原蛋白密度,改善胶原纤维组织,增加疤痕组织的弹性;在 RISI 伤口愈合早期,去铁胺能上调诱导型一氧

化氮合酶水平,增加一氧化氮生成。

### 3.4 替马洛尔

替马洛尔是一种  $\beta$ -肾上腺素能受体拮抗剂,其对促进伤口愈合的效果较佳,对促进慢性和不可治愈的伤口的愈合均有效果。由于  $\beta$ -肾上腺素能受体在皮肤细胞和角质细胞迁移中发挥的作用和抗炎作用,局部使用替马洛尔可有效预防 RISI。Nabi-Meybodi 等<sup>[19]</sup>对侵袭性和局限性乳腺癌患者开展了随机三盲安慰剂对照临床试验,结果显示,在纳入的 64 例女性患者中,安慰剂组和替马洛尔组首次出现 RISI 的平均时间分别为 4.09 周和 4.53 周( $P=0.035$ );随着时间的推移,替马洛尔组 RISI 的最高等级显著降低;安慰剂组和替马洛尔组中分别有 75.0% 和 31.3% 的患者患有 II 级急性 RISI( $P=0.002$ )。这项随机对照临床试验结果表明,预防性使用替马洛尔凝胶可显著延缓乳腺癌患者急性 RISI 的发生时间和降低发生率。

### 3.5 己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)

PTX 是一种甲基黄嘌呤衍生物,具有抗炎、免疫调节和血管调节作用,临床上将其用于脑部血循环障碍的治疗。Wang 和 Tepper<sup>[20]</sup>的研究结果表明,PTX 可用于治疗放疗诱导的皮肤纤维化和细胞坏死,通常与维生素 E 联合应用于乳腺癌放疗患者,或放射性骨坏死的保守治疗。PTX 口服给药能降低放射性口腔黏膜炎的发生风险,放疗时 PTX 和维生素 E 联合使用可以降低严重口腔黏膜炎和吞咽困难的发生率。

## 4 新型辅料

水凝胶是一种高度交联的聚合物,由亲水性和疏水性基团聚合而成,具有优良的生物相容性。Hao 等<sup>[21]</sup>报道了一种具有抗氧化活性、仿肝素的肽水凝胶(简称 K16),K16 可以自组装成具有三维网状多孔纳米纤维结构的水凝胶,为 RISI 的修复提供了一定的物理支持矩阵;K16 水凝胶不仅能清除 ROS,而且能减轻辐射对细胞 DNA 的损伤,促进细胞增殖、迁移和血管生成;在 K16 的 N 端进行 4-巯基苯甲酸修饰可以吸附炎症细胞因子从而消除伤口部位的炎症;小鼠体内实验结果表明,K16 水凝胶能抑制创面恶化,减轻炎症反应,促进血管生成和胶原沉积,从而促进伤口愈合。

Feng 等<sup>[22]</sup>设计了一种皮肤细胞外基质(extracellular matrix, ECM)激发的糖肽水凝胶(简称 GK@TAgel),通过调节 RISI 的慢性炎症来加速伤口愈合,GK@TAgel 不仅能复制类似 ECM 的糖蛋白成分和纳米纤维结构,而且具有有效的 ROS 清除和辐射防护能力,可以减轻 RISI;更重要的是,GK@TAgel 中的甘露糖受体表现出高亲和力和生物活性,可以驱动 M2 巨噬细胞极化,从而减轻慢性 RISI 的炎症;

小鼠 RISI 修复实验结果表明, GK@TAgel 能显著减少上皮细胞增生, 促进血管生成, 降低促炎细胞因子表达水平, 治疗效果优于氨磷汀。综上所述, ECM 水凝胶敷料可以减轻 RISI, 并能愈合重复性 RISI 的慢性伤口, 在临床伤口管理和促进组织再生方面具有很大的潜力。

## 5 生长因子

### 5.1 人表皮生长因子 (human epidermal growth factor, hEGF)

hEGF 是一种多功能细胞生长因子, 通过与细胞膜上 hEGF 受体结合发挥生理作用。hEGF 能促进皮肤创面组织修复过程中的 DNA、RNA 和羟脯氨酸的合成, 促进鳞状上皮细胞和血管内皮细胞等的生长, 以及新生肉芽组织的形成和伤口的再上皮化。通过基因重组技术获得的 hEGF 具有缓释作用, 在创面停留时间长, 能保持对创面各类细胞的持续刺激, 且在表面形成一层薄膜, 防止细菌感染, 有利于细胞生长, 加速创面愈合。Kang 等<sup>[23]</sup> 的临床试验结果表明, 预防性使用含基因重组 hEGF 的乳膏可以有效地预防 RISI 的发生。Liu 等<sup>[24]</sup> 的研究结果显示, 基因重组 hEGF 对直肠癌放疗患者的 RISI 具有防治作用。

### 5.2 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)

FGF 是哺乳动物体内一种非常微量的活性物质, 具有广泛的生理功能和重要的临床应用价值。碱性 FGF (bFGF) 不仅能刺激新生血管形成, 还参与创面伤口愈合和组织再生, 促进胚胎发育和分化等。Kinoda 等<sup>[25]</sup> 的研究结果显示, 照射前局部应用含低分子肝素和(或)鱼精蛋白的 FGF-2 纳米颗粒能减轻 X 射线照射所致的 RISI。

## 6 干细胞

间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 是能够在体外稳定增殖, 具有自我更新和多向分化潜能的多能干细胞。MSC 可经局部注射给药, 通过直接替换受损细胞, 以及旁分泌作用分泌的保护性生物活性因子, 加速伤口愈合。人 MSC 能降低 RISI 的严重程度, 并提高受照射裸鼠腿部皮肤伤口的愈合度, 这表明干细胞策略可能会发展成一种治疗 RISI 综合征的新方法。Teng 等<sup>[26]</sup> 的研究结果显示, 通过骨髓 MSC 移植治疗 RISI 的大鼠状态良好, 饮食、活动均正常, 创面修复状态良好, 无发热、红肿、分泌物、异味, 这表明大鼠未出现排斥反应; 采用同种异体动物 MSC 培养物进行 RISI 的治疗也有明显的效果。

### 6.1 骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cell, BMMSC)

BMMSC 具有分化成成骨细胞、成软骨细胞、肌腱细胞、内皮细胞、神经胶质细胞和肝细胞的能力。BMMSC 具有独特的临床和生物特性, 如分泌各种造血生长因子、重建

造血微环境等; BMMSC 具有多向分化潜能, 能促进组织修复与再生<sup>[27]</sup>。Kakabadze 等<sup>[28]</sup> 研制了一种生物活性敷料, 将去细胞的人羊膜 BMMSC 和冻干的大鼠 BMMSC 结合, 结果显示, 其可使 RISI 的伤口愈合速度提高数倍。

### 6.2 脂肪干细胞 (adipose-derived stem cell, ADSC)

ADSC 是来源于人体脂肪组织的一种干细胞, 其获取方便且具有分泌多种分化潜能的细胞因子和免疫豁免的特点。Wu 等<sup>[29]</sup> 对 ADSC 的表型进行了鉴定并详细阐述了其转录因子, 其均具有自我更新和多谱系分化的潜力; 该研究验证了 ADSC 在人体使用的安全性和有效性。ADSC 很容易从自体腹腔皮下脂肪获取, 免疫原性低且很少有伦理争议。除局部注射外, 还可通过细胞片联合支架进行无损伤移植, 其分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 RISI 的伤口愈合, 在再生医学领域具有广阔应用前景<sup>[30]</sup>。

### 6.3 脐带间充质干细胞 (umbilical cord mesenchymal stem cell, UCMSC)

近年来, 因与 BMMSC 相比具有较强的增殖和分化能力, UCMSC 受到越来越多的关注。UCMSC 不仅具有抗炎功能, 还具有促进全身和局部组织修复, 增强细胞自噬和自我修复, 促进血管新生的能力<sup>[31]</sup>。Fang 等<sup>[32]</sup> 的研究结果显示, UCMSC 衍生的外泌体在 RISI 小鼠模型中可减少肌成纤维细胞的积累, 从而减少瘢痕形成。

### 6.4 基质血管组分 (stromal vascular fraction, SVF)

SVF 是从患者自体抽取的脂肪组织中提取的有效成分, 含有多种具有修复功能的细胞以及细胞因子混合物形成的细胞群, 可以促进不同原因导致的难治性伤口的愈合。Yu 等<sup>[33]</sup> 从 RISI 患者脂肪组织中分离出 SVF, 通过流式细胞术, 确定脂肪源性干细胞约占 SVF 的 10%; 他们招募了 5 例 RISI 接受 SVF 治疗的患者, 或单独或联合皮瓣移植, 结果显示, SVF 移植后创面愈合明显改善, 疼痛明显减轻, 无进一步的伤口复发。这表明, SVF 移植可能是治疗严重 RISI 的有效方法。

## 7 中草药

### 7.1 清热解毒方 (大黄、黄连、黄芩、地榆、红花)

中医认为 RISI 是由于热邪伤阴引起热蕴肌腠, 从而导致患者脱屑、瘙痒、溃疡等症, 血热起红斑, 血瘀至色素沉着, 气血凝滞, 在防治上以清热解毒, 消炎止痛为原则。周欢欢等<sup>[34]</sup> 的临床研究结果表明, 清热解毒方对 RISI 具有明显的治疗作用。

### 7.2 黄连解毒膏 (黄连、黄柏、黄芩、紫草)

Yu 等<sup>[35]</sup> 通过随机对照双盲临床试验结果证实, 黄连解毒膏能有效治疗 RISI, 降低 III 级以上 RISI 的发病率, 提高

RISI的临床治疗效果。Wang等<sup>[36]</sup>的体内外试验结果显示,黄连解毒膏降低了炎症细胞因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 和表皮损伤相关因子整合素 $\beta$ 1、趋化因子配体9(CXCL-9)、细胞角蛋白17的表达水平,并显著下调了高迁移率族蛋白B1(HMG-B1)的表达水平。

### 7.3 淫羊藿

淫羊藿是一种传统中药,因其具有补肾阳、祛风湿、强筋骨的功效,常被用作补药。淫羊藿素是从中药淫羊藿中提取、分离得到的淫羊藿苷水解产物。淫羊藿素不仅具有促进骨骼修复和消炎等作用,还可影响多种免疫细胞的活性,临床上可作为一种新的免疫调节剂用于肝癌的治疗。王程等<sup>[37]</sup>研究了淫羊藿素对人角质形成细胞HaCat辐射损伤的保护作用,HaCat细胞经20 Gy的X射线照射后,细胞存活率下降、凋亡率升高,给予淫羊藿素处理后,HaCat细胞的增殖和存活能力均得到提高,细胞凋亡率、细胞内ROS和丙二醛的水平均降低,从而减轻了氧化应激反应;同时HaCat细胞中炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6以及TNF- $\alpha$ 的表达水平降低。这表明,淫羊藿素对人角质形成细胞HaCat存在明显的辐射保护作用,具有促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、抗氧化和抗炎的功效。

### 7.4 芦荟

白芷芦荟凝胶可在一定程度上改善急性RISI患者的疼

痛、瘙痒等临床症状<sup>[38]</sup>。刘燕和秦亚辉<sup>[39]</sup>采用芦荟硅霜防治鼻咽癌RISI,在照射剂量为20 Gy时,预防组发生I、II级RISI的例数及百分比均显著低于治疗组,且放疗结束时预防组未发生III级RISI,而治疗组有4例;预防组较治疗组平均治愈时间缩短2~3 d。这表明芦荟硅霜对RISI有一定的预防和治疗作用,放疗前使用效果更好。Wang等<sup>[40]</sup>的研究结果显示,芦荟预处理组与未使用芦荟的对照组相比,服用芦荟的患者患RISI的可能性更小。因此芦荟的预防性应用可能显著降低RISI的发生率,尤其是II级和III级RISI。

### 7.5 金盏花

金盏花作为民间草药,具有平肝清热、祛风、化痰、抗炎和促进伤口愈合等功效。金盏花软膏有助于减轻炎症,促进皮肤再生,并缓解RISI的症状<sup>[41]</sup>。此外,接受金盏花治疗的患者RISI疼痛程度较轻,很少中断放疗,这在最近的一项随机试验中已得到证实<sup>[42]</sup>。

### 7.6 姜黄素

姜黄素是从多年生草本植物姜黄中提取的一种多酚类化合物,具有多种药理活性。Ostadi等<sup>[43]</sup>的荟萃分析研究结果显示,姜黄素能减轻RISI的严重程度。有必要进一步进行大规模的前瞻性试验,以确定用于RISI防治的姜黄素的给药形式和剂量。

综上,RISI防治药物及其作用机制见表1。

表1 放射性皮肤损伤防治药物及其作用机制

Table 1 Drugs for prevention and treatment of radiation-induced skin injury and their mechanisms

类型	名称	作用机制	研究者
抗氧化剂	CPh-1014	清除自由基	Clémenson等 <sup>[3]</sup>
	SOD	催化超氧阴离子自由基歧化生成氧和过氧化氢,清除自由基	李雪 <sup>[4]</sup>
	Tempol	与SOD的作用类似	Metz等 <sup>[5]</sup>
	NAC	减少脂质过氧化,清除自由基	Tascilar等 <sup>[6]</sup>
	含氢气体(1.3%氢气+20.8%氧气+77.9%氮气)	抗氧化、抗炎	周平等 <sup>[7]</sup> 和Watanabe等 <sup>[8]</sup>
	EGCG	抗炎、抗氧化、抗感染	Zhao等 <sup>[9]</sup>
	维生素E纳米颗粒乳膏	抗氧化	Schmidt等 <sup>[10]</sup>
抗炎剂	皮质类固醇	抗炎,减少辐射诱导的细胞因子的释放	Haruna等 <sup>[11]</sup> 和Ho等 <sup>[12]</sup>
	三乙醇胺	渗透和毛细作用	袁芳等 <sup>[13]</sup> 和Elliott等 <sup>[14]</sup>
老药新用	非诺贝特	激活过氧化物酶体增殖物激活受体	Sun等 <sup>[15]</sup>
	2-甲氧基雌二醇	抑制内皮细胞中HIF-1 $\alpha$ 表达	Kim等 <sup>[16]</sup>
	去铁胺	铁螯合剂,上调诱导型一氧化氮合酶和增加一氧化氮生成	Shen等 <sup>[17]</sup> 和Lintel等 <sup>[18]</sup>
	替马洛尔	$\beta$ -肾上腺素能受体拮抗剂,在皮肤细胞和角质细胞迁移中发挥作用和抗炎作用	Nabi-Meybodi等 <sup>[19]</sup>
新型辅料	己酮可可碱	抗炎、免疫调节、血管调节、抗纤维化	Wang和Tepper <sup>[20]</sup>
	K16	清除ROS,防止辐射对细胞DNA的损伤,促进细胞增殖、迁移和血管生成,吸附炎症细胞因子	Hao等 <sup>[21]</sup>
	GK@TAgel	清除ROS,驱动M2巨噬细胞极化	Feng等 <sup>[22]</sup>

续表 1 放射性皮肤损伤防治药物及其作用机制

Continue Table 1 Drugs for prevention and treatment of radiation-induced skin injury and their mechanisms

类型	名称	作用机制	研究者
生长因子	表皮生长因子	促进 DNA、RNA 和羟脯氨酸的合成, 促进鳞状上皮细胞和血管内皮细胞的生长	Kang 等 <sup>[23]</sup> 和Liu等 <sup>[24]</sup>
	FGF	刺激新生血管形成	Kinoda 等 <sup>[25]</sup>
干细胞	骨髓间充质干细胞	多向分化、促血管生成、分泌生长因子	Fang 等 <sup>[27]</sup> 和Kakabadze等 <sup>[28]</sup>
	脂肪干细胞	多向分化、分泌细胞因子和免疫豁免	Wu 等 <sup>[29]</sup> 和Zhang等 <sup>[30]</sup>
	脐带间充质干细胞	多向分化、促血管生成、分泌生长因子	Guo等 <sup>[31]</sup> 和Fang等 <sup>[32]</sup>
	基质血管组分	具有干细胞的特性, 促进组织的修复和再生	Yu等 <sup>[33]</sup>
中草药	清热解毒方(大黄、黄连、黄芩、地榆、红花)	清热解毒、消炎止痛	周欢欢等 <sup>[34]</sup>
	黄连解毒膏(黄连、黄柏、黄芩、紫草)	清热解毒、消炎止痛	Yu 等 <sup>[35]</sup> 和Wang等 <sup>[36]</sup>
	淫羊藿	免疫调节、抗炎、清除ROS	王程等 <sup>[37]</sup>
	芦荟	杀菌消炎、增强免疫功能、清除自由基	王晶和雷振宇 <sup>[38]</sup> 、刘燕和秦亚辉 <sup>[39]</sup> 、Wang 等 <sup>[40]</sup>
	金盏花	抗菌、消炎	Gilca 等 <sup>[41]</sup> 和Schneider等 <sup>[42]</sup>
	姜黄素	抗氧化、抗炎	Ostadi等 <sup>[43]</sup>

注: CPh-1014 为一种含磷汀代谢产物活性硫醇的热凝胶; SOD 为超氧化物歧化酶; Tempol 为一种 SOD 类似物; NAC 为 N-乙酰半胱氨酸; EGCG 为表没食子儿茶素没食子酸酯; HIF-1 $\alpha$  为缺氧诱导因子 1 $\alpha$ ; K16 为一种具有抗氧化活性、仿肝素的肽水凝胶; ROS 为活性氧; GK@TAgel 为一种细胞外基质激发的糖水凝胶; FGF 为成纤维细胞生长因子

## 8 小结与展望

目前抗氧化剂作为机制明确的辐射损伤防护药物, 在 RISI 的预防中发挥着重要作用。抗炎剂作为辐射损伤后的治疗药物, 对 RISI 的治疗有很好的效果。水凝胶可以负载不同的药物, 在 RISI 中的研究报道越来越多, 因此其应用值得关注。生长因子有利于细胞生长, 能够加速创面愈合, 在 RISI 防治中具有明显的优势。干细胞具有自我更新和多向分化能力, 在 RISI 的修复方面具有广阔的应用前景。中草药是个伟大的宝库, 研究者总结了许多有效的经方和验方, 从而进一步发掘已经在临床上广泛应用的验方制备成便于使用的制剂, 可以有效促进 RISI 的中草药规范化治疗。

RISI 是临床肿瘤放疗中常见的并发症之一, 由多种因素引起, 除对症治疗外, 应该采取适当的预防措施。目前一些药物干预措施效果较好, 但是没有一种药物被证明能够完全消除 RISI。RISI 的预防和治疗仍然面临巨大的挑战, 尽管一些药物具有防治作用, 但临床上可用的药物仍然有限, 亟待加快 RISI 防治药物的研制步伐, 以造福更多的患者。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 王娜负责资料的收集、综述的撰写; 周晓靓负责综述的修改; 徐文清负责综述命题的提出与最终版本的修订

## 参 考 文 献

- Iacovelli NA, Torrente Y, Ciuffreda A, et al. Topical treatment of radiation-induced dermatitis: current issues and potential solutions[J]. *Drugs Context*, 2020, 9: 2020-4-7. DOI: 10.7573/dic.2020-4-7.
- 陆蒋惠文, 张舒羽, 张杰, 等. 放射性皮肤损伤的治疗进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2021, 45(7): 461-469. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202005043-00030.  
Lu JHW, Zhang SY, Zhang J, et al. A review of the literature on the treatment of radiation-induced skin injury[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2021, 45(7): 461-469. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202005043-00030.
- Clémenson C, Liu W, Bricout D, et al. Preventing radiation-induced injury by topical application of an Amifostine metabolite-loaded thermogel[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(5): 1141-1152. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.04.031.
- 李雪. 奥克喷与喜疗妥联合治疗鼻咽癌IV期放射性皮炎疗效观察[J]. *当代护士*, 2015, (5): 82-83.  
Li X. Observation on the efficacy of Okepin combined with Hirudoid in the treatment of stage IV radiation dermatitis of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Today Nurse*, 2015, (5): 82-83.
- Metz JM, Smith D, Mick R, et al. A phase I study of topical tempol for the prevention of Alopecia induced by whole brain radiotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(19): 6411-6417. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0658.

- [6] 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.
- [7] 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.
- [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] Zhao HX, Zhu WQ, Zhao XG, et al. Efficacy of epigallocatechin-3-gallate in preventing dermatitis in patients with breast cancer receiving postoperative radiotherapy: a double-blind, placebo-controlled, phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2022, 158(7): 779–786. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.1736.
- [10] Schmidt FMQ, González CVS, Mattar RC, et al. Topical application of a cream containing nanoparticles with vitamin E for radiodermatitis prevention in women with breast cancer: a randomized, triple-blind, controlled pilot trial[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2022, 61: 102230. DOI: 10.1016/j.ejon.2022.102230.
- [11] Haruna F, Lipsett A, Marignol L. Topical management of acute radiation dermatitis in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(10): 5343–5353. DOI: 10.21873/anticancer.11960.
- [12] Ho AY, Olm-Shipman M, Zhang ZG, et al. A randomized trial of mometasone furoate 0.1% to reduce high-grade acute radiation dermatitis in breast cancer patients receiving postmastectomy radiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(2): 325–333. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.02.006.
- [13] 袁芳, 夏宏娟, 李文军, 等. 比亚芬乳膏预防放射性皮肤损伤的疗效观察[J]. *现代医学*, 2015, 43(1): 86–88. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2015.01.023.  
Yuan F, Xia HJ, Li WJ, et al. Clinical observation of biafine cream in management of patients with radioactive skin damage[J]. *Mod Med J*, 2015, 43(1): 86–88. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2015.01.023.
- [14] Elliott EA, Wright JR, Swann RS, et al. Phase III trial of an emulsion containing trolamine for the prevention of radiation dermatitis in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results of radiation therapy oncology group trial 99-13[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(13): 2092–2097. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.9148.
- [15] Sun CT, Song B, Sheng WJ, et al. Fenofibrate attenuates radiation-induced oxidative damage to the skin through fatty acid binding protein 4 (FABP4)[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(7): 214. DOI: 10.31083/j.fbl2707214.
- [16] Kim JH, Nam JK, Kim AR, et al. 2-methoxyestradiol inhibits radiation-induced skin injuries[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4171. DOI: 10.3390/ijms23084171.
- [17] Shen AH, Borrelli MR, Adem S, et al. Prophylactic treatment with transdermal deferoxamine mitigates radiation-induced skin fibrosis[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12346[2023-06-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7378074>. DOI: 10.1038/s41598-020-69293-4.
- [18] Lintel H, Abbas DB, Lavin CV, et al. Transdermal deferoxamine administration improves excisional wound healing in chronically irradiated murine skin[J/OL]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 274[2023-06-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9205074>. DOI: 10.1186/s12967-022-03479-4.
- [19] Nabi-Meybodi M, Sahebnaasagh A, Hakimi Z, et al. Effects of topical timolol for the prevention of radiation-induced dermatitis in breast cancer: a pilot triple-blind, placebo-controlled trial[J/OL]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1079[2023-06-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9583052>. DOI: 10.1186/s12885-022-10064-x.
- [20] Wang K, Tepper JE. Radiation therapy-associated toxicity: etiology, management, and prevention[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(5): 437–454. DOI: 10.3322/caac.21689.
- [21] Hao YS, Li H, Guo JJ, et al. Bio-inspired antioxidant heparin-mimetic peptide hydrogel for radiation-induced skin injury repair[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023: e2203387. DOI: 10.1002/adhm.202203387.
- [22] Feng ZJ, Zhang YM, Yang CF, et al. Bioinspired and inflammation-modulatory glycopeptide hydrogels for radiation-induced chronic skin injury repair[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(1): 2201671. DOI: 10.1002/adhm.202201671.
- [23] Kang HC, Ahn SD, Choi DH, et al. The safety and efficacy of EGF-based cream for the prevention of radiotherapy-induced skin injury: results from a multicenter observational study[J]. *Rad Oncol J*, 2014, 32(3): 156–162. DOI: 10.3857/roj.2014.32.3.156.
- [24] Liu S, Wang YL, Shi ST, et al. The effect of recombinant human epidermal growth factor on radiation dermatitis in rectal and anal cancer patients: a self-controlled study[J/OL]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1140[2023-06-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9637292>. DOI: 10.1186/s12885-022-10226-x.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Fang ZQ, Chen PH, Tang SJ, et al. Will mesenchymal stem cells be future directions for treating radiation-induced skin injury?



- [J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 179[2023-06-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7952822>. DOI: 10.1186/s13287-021-02261-5.
- [28] 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.
- [29] Wu SH, Shirado T, Mashiko T, et al. Therapeutic effects of human adipose-derived products on impaired wound healing in irradiated tissue[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2018, 142(2): 383–391. DOI: 10.1097/PRS.0000000000004609.
- [30] 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.
- [31] Guo DB, Zhu XQ, Li QQ, et al. Efficacy and mechanisms underlying the effects of allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on acute radiation injury in tree shrews[J]. *Cytotechnology*, 2018, 70(5): 1447–1468. DOI: 10.1007/s10616-018-0239-z.
- [32] Fang S, Xu C, Zhang YT, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived Exosomal microRNAs suppress myofibroblast differentiation by inhibiting the transforming growth factor- $\beta$ /SMAD2 pathway during wound healing[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(10): 1425–1439. DOI: 10.5966/sctm.2015-0367.
- [33] Yu DJ, Zhang SJ, Mo W, et al. Transplantation of the stromal vascular fraction (SVF) mitigates severe radiation-induced skin injury[J]. *Radiat Res*, 2021, 196(3): 250–260. DOI: 10.1667/RADE-20-00156.1.
- [34] 周欢欢, 田焯, 万芳, 等. 基于中药外伤的放射性皮肤损伤中西医结合治疗比较研究[J]. *科技资讯*, 2016, 14(20): 125–127. DOI: 10.16661/j.cnki.1672-3791.2016.20.125.
- Zhou HH, Tian Y, Wan F, et al. The comparative study of the traditional Chinese medicine and western medicine on the treatment of radioactive skin injury based on the injury of traditional Chinese medicine[J]. *Sci & Technol Inform*, 2016, 14(20): 125–127. DOI: 10.16661/j.cnki.1672-3791.2016.20.125.
- [35] Yu HB, Han BJ, Cao HJ. Prevention of radiodermatitis with topical Chinese herbal medicine: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 819733[2023-06-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9257048>. DOI: 10.3389/fphar.2022.819733.
- [36] Wang J, Xie KH, Ren W, et al. Huanglian Jiedu plaster ameliorated X-ray-induced radiation dermatitis injury by inhibiting HMGB1-mediated macrophage-inflammatory interaction[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302: 115917. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115917.
- [37] 王锴, 洪金省, 陈金梅, 等. 淫羊藿素对人角质形成细胞 HaCat 辐射损伤的保护作用[J]. *辐射防护*, 2019, 39(4): 338–344.
- Wang Z, Hong JS, Chen JM, et al. Protection effects of icaritin on HaCat cells of human skin radiation damage[J]. *Radiat Prot*, 2019, 39(4): 338–344.
- [38] 王晶, 雷振宇. 白芷芦荟凝胶治疗急性放射性皮炎的疗效研究[J]. *湖北科技学院学报·医学版*, 2018, 32(4): 325–326. DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2018.04.0325.
- Wang J, Lei ZY. Therapeutic effect of Angelica aloe gel on acute radiation dermatitis[J]. *J Hubei Univ Sci Technol Med Sci*, 2018, 32(4): 325–326. DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2018.04.0325.
- [39] 刘燕, 秦亚辉. 芦荟硅霜防治鼻咽癌放射性皮炎的临床观察[J]. *护士进修杂志*, 2011, 26(16): 1523–1524. DOI: 10.3969/j.issn.1002-6975.2011.16.045.
- Liu Y, Qin YH. Clinical observation of aloe vera silicone cream in preventing and treating radiation-induced skin injury of nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Nurses Train*, 2011, 26(16): 1523–1524. DOI: 10.3969/j.issn.1002-6975.2011.16.045.
- [40] Wang TT, Liao J, Zheng LY, et al. Aloe vera for prevention of radiation-induced dermatitis: a systematic review and cumulative analysis of randomized controlled trials[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 976698[2023-06-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9557187>. DOI: 10.3389/fphar.2022.976698.
- [41] Gilca M, Tiplica GS, Salavastru CM. Traditional and ethnobotanical dermatology practices in Romania and other Eastern European countries[J]. *Clin Dermatol*, 2018, 36(3): 338–352. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2018.03.008.
- [42] Schneider F, Danski MTR, Vayego SA. Usage of Calendula officinalis in the prevention and treatment of radiodermatitis: a randomized double-blind controlled clinical trial[J]. *Rev Esc Enferm USP*, 2015, 49(2): 221–228. DOI: 10.1590/S0080-623420150000200006.
- [43] Ostadi A, Arab-Zozani M, Zarei E, et al. Therapeutic effect of turmeric on radiodermatitis: a systematic review[J/OL]. *Physiol Rep*, 2023, 11(5): e15624[2023-06-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9986689>. DOI: 10.14814/phy2.15624.

(收稿日期: 2023-06-14)