

DOI: 10.13491/j.issn.1004-714X.2024.02.018

· 综 述 ·

放创复合伤动物模型的研究进展

郝若林, 窦桂芳, 孟志云, 叶彤, 李南熹, 朱晓霞, 顾若兰, 吴卓娜, 甘慧

军事科学院军事医学研究院辐射医学研究所, 北京 100850

摘要: 放射损伤合并创伤称为放创复合伤。放创复合伤由于结合放射伤和创伤, 具有创口反复溃烂, 持久难愈的特点, 是难愈性创伤的重点研究对象。动物模型的建立是放创复合伤相关研究的关键环节, 合理的动物模型是可靠实验结果的有力保障。本文从辐射类型、动物种类、致伤类型、致伤位置等多方面概述和归纳目前各类放创复合伤动物模型的研究进展, 为放创复合伤标准化动物模型的建立、伤情机制研究以及防治功效评估提供科学基础。

关键词: 放创复合伤; 动物模型; 难愈创伤; 辐射

中图分类号: X591 文献标识码: R 文章编号: 1004-714X(2024)02-0209-06

Research progress on animal models of combined radiation-wound injury

HAO Ruolin, DOU Guifang, MENG Zhiyun, YE Tong, LI Nanxi, ZHU Xiaoxia, GU Ruolan, WU Zhuona, GAN Hui

Department of Pharmaceutical Science, Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850 China

Abstract: A combined radiation-wound injury refers to a radiation injury combined with a traumatic wound, with the characteristics of repeated ulceration and a long and difficult healing process, which is a focus in the field of research on difficult-to-heal wounds. To research combined radiation-wound injuries, the establishment of animal models is a key part, and appropriate animal models are a guarantee of reliable experimental results. This review summarizes the current research progress on various animal models of combined radiation-wound injuries in terms of radiation types, animal species, and injury types and location, aiming to provide a scientific basis for establishing standardized animal models, studying injury mechanisms, and evaluating prevention and treatment efficacy for combined radiation-wound injuries.

Keywords: Combined radiation-wound injury; Animal model; Difficult-to-heal wound; Radiation

Corresponding author: GAN Hui, E-mail: ganh2003@163.com

放射损伤合并创伤称为放创复合伤, 常见于肿瘤放疗及核辐射损伤等合并创伤的病人^[1-2], 病情与创伤严重程度、致伤部位、辐射剂量等因素密切相关^[3-5], 典型特点是辐射损伤和创伤产生协同相互作用, 导致创口反复溃烂, 经久不愈。建立动物模型是研究放创复合伤愈合功效和机制的重要手段, 目前国内研究多侧重于通过辐射结合创伤的方式建立动物模型来探究放创复合伤的临床特点, 模拟人体辐射创伤愈合反应, 从而阐明各类药物救治功效, 筛选有效救治药物、材料及救治方案^[6-7]。

现阶段文献报道的放创复合伤动物模型较为多样, 各模型辐射类型、动物种类、致伤类型、致伤位置等均有不同。由于电离辐射对创伤的加剧程度及放创复合伤的愈合进程与射线的种类、照射剂量、照射方式和照射时间等因素密切相关^[8-9], 放射源的选择

是设计模型中必须考虑的重要因素, 需要根据实验目的结合各射线穿透能力、电离能力等特点选择合适的放射源。本文从辐射源及动物种类等方面对目前各类放创复合伤动物模型的研究进展进行概述和梳理, 既有利于建立实用性强、稳定性高、重复性好的规范化放创复合伤动物模型, 达到指导临床救治工作的目的, 也为放创复合伤标准化动物模型的建立、伤情机制研究以及防治功效评估提供科学基础。

1 γ 射线及其损伤动物模型

1.1 γ 射线 γ 射线由⁶⁰Co 或¹³⁷Cs 等放射性同位素产生, 是一种高能电磁波。常用的辐射线中 γ 射线能量最高, 特点是不带电、穿透力极强。⁶⁰Co 衰变时能产生 γ 射线, 是最常用的产生 γ 射线的方式, 具有辐照均匀、容易操作等特点, 常应用于小型啮齿动物模型中。

基金项目: 后勤科研重点项目 (JKBWS22J1023); 北京市自然科学基金面上项目 (7202148)

作者简介: 郝若林 (1999—), 女, 山东泰安人, 硕士, 研究方向: 辐射复合伤救治药械。E-mail: haoruolin99@163.com

通信作者: 甘慧, E-mail: ganh2003@163.com

1.2 γ 射线损伤动物模型

1.2.1 啮齿类动物 大鼠和小鼠是目前疾病研究中最应用最广的模型动物,具有操作简单,成本低,试验周期短等优点。不同品系的大鼠和小鼠具有独特的表型,应根据实验要求选择合适的动物种属。Dantzer D^[10]发现同样造模条件下, Lewis 大鼠测定的创口撕裂强度低于 Wistar 大鼠。吴聊^[11]前期利用 EGFP 转基因小鼠作为骨髓移植的供体来源,后期就选择了相同品系背景的 C57BL/6J 小鼠作为移植受体以及放创复合伤模型动物,从而建立了匹配模型,提高了模型的可信度。

不同动物对辐射的耐受力不同,动物的生存率及损伤程度有相应的辐射区间,只有选择合适的辐照剂量才能建立精准的放创复合伤动物模型。就 γ 射线而言,当进行全身辐照时,小鼠的辐照剂量一般控制在 8 Gy 以下,3 Gy 剂量以下的体表损伤不明显,8 Gy 剂量时小鼠死亡率明显增高^[12],模型常用辐射剂量为 5 或 6 Gy^[6-7,13-14],也有研究选用 9.5 Gy 剂量^[15]。冉新泽等^[8]研究表明大鼠背部全层皮肤创口面积占体表面积 2.5% 时,伤后 7 d,0、1、2、3、4、5、6、7、8 Gy 全身照射剂量组分别有 33.5%、35.4%、38.1%、41.6%、48.8%、53.9%、63.7%、69.2%、73.9% 的创面未愈合。当进行局部辐照时,机体生理系统受影响小,往往能进行大剂量照射^[16]。杜丽等^[17]用 25 Gy 局部照射 Wistar 大鼠建立放创复合伤模型, Park 等^[18]用 ^{60}Co γ 射线对 BALB/c/bkl 小鼠的四肢进行局部照射时,单次辐照剂量能达到 40 Gy。若采用以上这种大剂量进行全身辐照,动物会大量死亡。

相较其他动物,大鼠和小鼠的操作最为便捷,适合初步探索实验,常用于快速比较不同条件下创伤愈合差异及愈合机制相关研究。同时,放创复合伤伤情不同,愈合时间不同。就 SD 大鼠而言, Hao 等^[7]利用 ^{60}Co γ 射线建立 6 Gy 全身照射结合 2% 体表面积全层皮肤切除复合伤模型,发现 2% 体表面积全层皮肤切除单伤对照组可以在 17~18 d 左右愈合,放创复合伤假手术组平均愈合时间为 27~28 d, HPDGF-A/hBD2 基因修饰的骨髓间充质干细胞治疗组平均愈合时间为 21 d,正常骨髓间充质干细胞治疗组平均愈合时间为 24~25 d。Xiao 等^[19]选用 B6D2F1/J9.5 小鼠建立 9.5 Gy 全身辐照组(RI),皮肤穿刺伤组(SW)和穿刺伤结合辐射复合伤组(RCI),首次证明了小鼠大脑对 RI 和 RCI 诱导的炎症信号反应的差异。

由于大鼠、小鼠皮肤结构与人体有一定的差异,

其作为放创复合伤动物模型存在很多问题。比如,大鼠和小鼠皮肤缺乏多层表皮及腺体,导致其与人体在抗微生物宿主防御和炎症反应方面存在显著差异。此外,大鼠、小鼠创口皮肤牵张强度及收缩程度异于人类,创面的愈合过程与人体有较大的差异,往往作为临床前初步实验探索的动物模型。

1.2.2 其他动物 为选择合适的动物模型,需要考虑模型动物的解剖学、生理学、遗传学和免疫反应等因素^[20]。与其他啮齿动物相比,豚鼠作为放创复合伤动物模型具有明显优势。豚鼠皮肤紧实,皮肤结构、厚度和新陈代谢与人体更加接近,有类似人体的挛缩反应,具有与人类似的体表菌群环境,能较好地模拟人体创伤恢复过程。这些特点使得豚鼠成为放射性皮肤损伤研究的首选模型动物^[21]。Rodgers KE^[22]利用实验证实豚鼠是用于皮肤辐射损伤对策短期筛选的合适的小动物模型。

家兔、犬、猕猴等动物由于与人体皮肤特点相差较大,在放创复合伤领域应用较少,小型猪较少用 γ 射线辐照^[23]。日本大耳白兔以前是放射皮肤损伤的非啮齿类动物模型,但目前很少使用,因为其和人类皮肤的解剖结构和生理相关性较差,而且日本大耳白兔对辐射过度敏感,对其研究倾向于过度预测对人类的影响^[24]。但某些情况下,仍可以用其作为模型动物开展实验,如在研究纯化的人 C 反应蛋白对创面的影响时可采用日本大耳白兔放创复合伤模型,因为人与日本大耳白兔的 C 反应蛋白有 80% 同源性。此外,犬和猴等动物常用于口服、肌肉及静脉注射药物对机体辐射损伤防治的研究,但其与人类的皮肤相似程度有限,所以较少用于皮肤放创复合伤等领域。

2 X 射线及其损伤动物模型

2.1 X 射线 X 射线也是一种频率极高的高能电磁波,波长比 γ 射线长,射程略近,穿透力不及 γ 射线。X 射线又分为硬 X 射线和软 X 射线,软 X 射线的能量范围为 300~1600 eV,硬 X 射线的能量范围一般高于 3000 eV,软 X 线穿透较弱大部分为皮肤浅层吸收,而硬 X 线能量大穿透力强易引起深部组织损伤。就 X 射线局部照射而言,相同剂量的软 X 射线对伤口愈合的延缓作用强于 γ 射线和硬 X 射线,这与软 X 射线波长较长,电离密度相对较大,穿透能力较弱有关,大部分射线被浅层皮肤吸收,从而加重皮肤损伤。目前报道的 X 射线放创复合伤模型多为 X 光机产生的射线,所施加的模型动物包括大鼠、小鼠及小

型猪等。

2.2 X 射线损伤动物模型

2.2.1 啮齿类动物 大鼠和小鼠的显著优势是各部位创口造模便捷性,包括动物耳穿孔、头部、腹部、皮瓣和肌肉创口等,从而能简便快速观察不同致伤部位的愈合率差异。Miller 等^[25]通过 35 Gy X 射线照射小鼠背部皮肤建立损伤模型。Ma 等^[26]使用 35 Gy X 射线局部照射大鼠左腿部位建立辐射损伤模型。Medhora 等^[27]通过 13 Gy X 射线照射大鼠腿外侧身体部分,模拟放射性事件。Deoliveira 等^[28]建立耳廓 2 mm 穿孔小鼠模型,接受 X 射线照射时将小鼠分为 7 Gy 全身辐射复合 3 Gy 耳部辐射组、10 Gy 耳部辐射组,结果显示前者比后者愈合至少延迟 14 d;值得注意的是实验还发现相同操作条件下 MRL/MpJ 小鼠比 C57BL/6 小鼠愈合更快,提示前者抗辐射能力更好。在这个模型中,由于实验借助特殊工具遮挡小鼠身体其他部位,用正电压 X 射线照射器产生的射线可以非常有选择性地传递到耳朵,对耳朵进行局部照射,提高了模型的可信性与实用性。建模实际操作中,由于动物背部上方躯干两侧的位置皮肤类型单一,便于左右设置创口对照,且不易受动物饮食及口服摄入药物影响,所以大多数放创复合伤模型选在该区域造伤。例如, Lee 等^[6]通过 6 mm 的打孔器在 C57BL/6 小鼠背部建立一个全层皮肤缺损创口,并结合 5 Gy 的 X 射线全身辐射建立放创复合伤模型,进而比较不同治疗手段救治效果。

2.2.2 其他动物 除啮齿动物外,猪是 X 射线损伤动物模型最常用的动物。猪的皮肤形态和组织结构与人体皮肤较为相似,是皮肤创伤类实验研究中的常用动物,在辐射暴露条件下能产生与人体类似的损伤,进而模拟人类创伤愈合过程。常用的普通家猪和小型猪模型各有优缺点,与小型猪相比,以长白猪为主的普通家猪具有相似于人的皮肤厚度、毛发和汗腺,解剖学和生理学也与人类高度相似。但普通家猪饲养困难,成本较高,尤其是普通家猪体重增长速度快,不利于实验在一个稳定的状态下进行。所以初步研究,往往选用操作更方便的小型猪^[29]。此外,由于小型猪与家兔、豚鼠等动物相比对射线的耐受力更强,死亡率更低,小型猪一直被认为是体表局部医用材料临床前安全性评估的首选非啮齿动物。国外常用的小型猪的种类主要有 Gottingen 小型猪、Sinclair 小型猪、Hanford 小型猪、Yucatan 小型猪等,国内则常用贵州小型猪。各类小型猪中,Gottingen 小型

猪和贵州小型猪最受欢迎,因为这类动物体重增长速度最慢,淡粉色的皮肤、白色或无色素的毛发使得其皮肤放创复合伤修复功效很容易评估,有利于实验观察^[22]。

不同动物对辐射的耐受力不同,有相对应的耐受辐射区间。小型猪在进行局部硬 X 线照射时,常用辐射剂量为 20 Gy 左右,常用于探索及评价某种救治手段的可行性。Yan 等^[30]利用直线加速器产生剂量为 20 Gy 的 X 射线,并以 3 Gy/min 剂量率局部照射贵州小型猪背部直径 40 mm 的创口,进而评估培养的皮肤替代物对放创复合伤的治疗功效。赵悦辰等^[31]则用医用直线加速器产生 20 Gy X 射线,以 4 Gy/min 速率辐照小型猪,进而探究维生素 B12 软膏对皮肤放创复合伤愈合的作用效果及其机制。

3 其他辐射源相关的损伤动物模型

电子线照射或混合线照射是我国乳腺癌术后放疗的主要治疗手段^[32]。为模拟放疗条件,探寻有效救治手段,实验常借助电子加速器发射电子束进行动物体表辐照来建立辐射损伤动物模型。电子线的特点是,皮肤吸收剂量高,容易造成皮肤损伤,从表面到一定深度,剂量分布均匀^[33]。和 X 线相比,电子线照射治疗的射线剂量组织分布均匀,组织器官面临的风险更小。啮齿动物和小型猪是常用的电子线损伤动物模型。Yu 等^[34]利用电子束辐射大鼠,研究移植基质血管成分(SVF)方法对抗严重放射性皮肤损伤的救治效果。小型猪最常用的放射剂量是 20 Gy 以下的单次照射。Yang 等^[35]利用 18 Gy 剂量电子束照射小型猪,发现辐照后 6 周的皮肤伤口最适合诱导伤口延迟愈合模型。Kim 等^[36]采用 15、30、50 和 75 Gy 4 种不同剂量以 60~70 Gy/min 进行单次照射小型猪,模拟人皮肤剂量依赖性反应,探寻在不发生不可逆皮肤损伤的情况下所能耐受的最大辐射剂量,研究发现在 12 周时 15 Gy、30 Gy 照射组显示放射损伤恢复,50 Gy、75 Gy 组未见恢复,提示 50 Gy 剂量是该模型皮肤放创损伤的阈值剂量。

辐射损害主要由电离辐射造成,除以上介绍的射线类型外,还有 α 射线、 β 射线、中子射线等^[37]。 α 射线是一种带电粒子流,容易引起电离,穿透能力较低,不会穿透角质层^[38],往往形成表层放创复合伤口。 β 射线是由放射性同位素衰变释放的负电荷粒子,具有一定的穿透本领和电离能力,主要在死皮层和基底层被吸收,达到底层组织的剂量较小^[39],临床

表现为反复发作的坏死性溃疡、晚期容易恶变。Burnett 等^[40]利用 Sr 90- β 粒子建立辐射剂量 16~42 Gy 的皮肤辐射损伤猪模型,从分子角度证明了高剂量 β 粒子对皮肤恢复进程的严重阻碍。同理, Rong 等^[41]利用 Sr-90 建立辐射剂量 50 Gy 的皮肤辐射损伤大鼠模型并研究移植鹿角干细胞救治方案的效果,结果显示治疗组在 10 周内完全痊愈,对照组在 12 周内痊愈。涉及中子的辐照伤情往往较为严重,但利用中子源进行实验较困难,限制了这方面的实际应用。质子辐射具有明显的剂量学优势^[42],有研究表明其具有广泛的抗血管生成效果,现阶段研究还不够充分,应用较少。

4 辐射损伤相关动物模型构建需注意的问题

4.1 辐照部位及辐射顺序 为提高放创复合伤动物模型可靠性,应当考虑尽可能多的因素。首先,动物模型的辐照部位及辐射顺序,可以提高模型的可操作性与利用度。张庆林等^[43]通过改变 Wistar 大鼠模型辐照与创伤的顺序,发现较 5 Gy γ 射线全身照射后制备伤口相比,先制备伤口再进行 25 Gy γ 源局部照射会导致伤口延迟愈合 4 d 左右。该模型为临床上放射联合手术治疗恶性肿瘤的具体方案研究提供了实验参考,也为放创复合伤的辐照类型提供了借鉴。

4.2 创伤部位及伤情程度 创口面积、创口厚度和创口深度也会对放创复合伤模型产生显著影响,创伤面积过大可能造成创口无法自身愈合,需要借助真皮替代物或自体皮肤移植等手术手段介入。体表辐射损伤方面,按照伤口厚度主要分为部分厚度切口及全厚度切口,前者一般利用皮刀切除一些真皮和覆盖的表皮;后者则用各种直径的穿孔机来产生,伤情相对较重。当辐射照射深部创口时,病情会更加复杂。

4.3 其他影响因素 除上述问题外,动物建模还需要考虑很多实际问题,比如感染会导致辐射暴露后的生存率下降,所以动物应在标准环境条件下饲养与操作^[44],减低感染风险,必要时可适当使用抗生素。此外,放创复合伤模型对照组的选择也有区别,一种是动物对照组,即选择实验动物与对照动物同一位置的创伤做对照;另一种是创伤对照组,即选择单个动物背部对称部位创伤做对照,后者相比前者控制变量更加容易,但也存在难以实现盲法以及对照部位易被污染等问题。采用前者进行放创复合伤分组时,多数实验直接以创伤未辐射组动物做对照。值得注意的是,动物的周龄、种属等会影响其对辐射的敏感性,实验

动物的皮肤状态和色素沉着也可能导致不同的辐射反应,从而影响实验结果。

5 展望

本文着重介绍了多种辐射条件不同伤情的放创复合伤动物模型,并对动物模型建立过程中存在的问题进行了讨论。放创复合伤是指合并放射损伤及创伤的复合型损伤,典型特点是创面愈合延迟。作为难愈性创伤的代表性伤类,放创复合伤的难愈机制及相应治疗措施是创伤医学和防原医学的重要课题。深入研究放创复合伤,特别是其伤情机制和防治功效药械研究,对临床救治具有实际意义。国内外已就一些药物、细胞生长因子、骨髓间充质干细胞等救治手段进行了研究并证实其促伤口愈合功效。建立理想的动物模型是探索放创复合伤救治方案的必经之路,而动物模型的标准化,即在模型动物的选择、创口的构建、愈合标准的确立等方面建立标准化方案,是相关实验顺利进行的有效保障。利用动物模型研究各类射线不同剂量辐射对创面愈合的影响,分析 TNF- α 、VEGF、PDGF-BB 等细胞因子在伤口中表达水平的变化,探讨细胞因子与炎症细胞、修复细胞在放创复合伤愈合中的联系,阐明创伤修复机制,能为放创复合伤的理论和应用研究奠定坚实科学基础。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,排名无争议。文章不涉及任何利益冲突

作者贡献声明 郝若林负责文章撰写;窦桂芳负责提出研究方向;孟志云负责提出研究方向;叶彤参与文献调研与整理;李南熹参与文献调研;朱晓霞、顾若兰、吴卓娜、甘慧参与文章修订

参考文献

- [1] 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](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.04.031).
- [2] Rose P. Radiation-induced skin toxicity: prophylaxis or management?[J]. *J Med Radiat Sci*, 2020, 67 (3) : 168-169. DOI: [10.1002/jmrs.418](https://doi.org/10.1002/jmrs.418).
- [3] Sharma AK, Prasad A, Kalonia A, et al. Combined radiation burn injuries: a note[J]. *J Radiol Prot*, 2022, 42 (4) : 043502. DOI: [10.1088/1361-6498/ac9e61](https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac9e61).
- [4] Gorbunov NV, Kiang JG. Brain damage and patterns of neurovascular disorder after ionizing irradiation. Complications in

- radiotherapy and radiation combined injury[J]. *Radiat Res*, 2021, 196 (1) : 1-16. DOI: [10.1667/RADE-20-00147.1](https://doi.org/10.1667/RADE-20-00147.1).
- [5] Iddins CJ, DiCarlo AL, Ervin MD, et al. Cutaneous and local radiation injuries[J]. *J Radiol Prot*, 2022, 42 (1) : 011001. DOI: [10.1088/1361-6498/ac241a](https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac241a).
- [6] Lee C, Shim S, Jang H, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells and small intestinal submucosa hydrogel composite promotes combined radiation-wound healing of mice[J]. *Cytotherapy*, 2017, 19 (9) : 1048-1059. DOI: [10.1016/j.jcyt.2017.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.06.007).
- [7] Hao L, Wang J, Zou Z, et al. Transplantation of BMSCs expressing hPDGF-A/hBD2 promotes wound healing in rats with combined radiation-wound injury[J]. *Gene Ther*, 2009, 16 (1) : 34-42. DOI: [10.1038/gt.2008.133](https://doi.org/10.1038/gt.2008.133).
- [8] 冉新泽, 程天民, 林远, 等. 全身放射损伤影响皮肤创伤愈合的剂量效应研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2002, 22 (3) : 149-152. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2002.03.002..](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2002.03.002..)
- Ran XZ, Cheng TM, Lin Y, et al. Dose-effect relationships of total-body irradiation on healing of cutaneous wound[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2002, 22 (3) : 149-152. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2002.03.002..](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2002.03.002..)
- [9] Burnett LR, Hughes RT, Rejeski AF, et al. Review of the terminology describing ionizing radiation-induced skin injury: a case for standardization[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330338211039681. DOI: [10.1177/15330338211039681](https://doi.org/10.1177/15330338211039681).
- [10] Dantzer D, Ferguson P, Hill RP, et al. Effect of radiation and cell implantation on wound healing in a rat model[J]. *J Surg Oncol*, 2003, 83 (3) : 185-190. DOI: [10.1002/jso.10242](https://doi.org/10.1002/jso.10242).
- [11] 吴聊. 骨髓来源细胞参与放射复合伤组织修复的实验研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
- Wu L. Involvement of bone marrow-derived cells in tissue repairing of combined radiation and wound injury[D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2016.
- [12] Koch A, Gulani J, King G, et al. Establishment of early endpoints in mouse total-body irradiation model[J]. *PLoS One*, 2016, 11 (8) : e0161079. DOI: [10.1371/journal.pone.0161079](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161079).
- [13] 刘玉明, 江叔奇, 蒋定文, 等. WR-2721与香菇多糖、细胞因子在抗辐射效应中的联合作用[J]. *中国辐射卫生*, 2023, 32 (2) : 156-160,166. DOI: [10.13491/j.issn.1004-714X.2023.02.013](https://doi.org/10.13491/j.issn.1004-714X.2023.02.013).
- Liu YM, Jiang SQ, Jiang DW, et al. Protective effects of WR-2721 combined with lentinan and cytokines against radiation damage[J]. *Chin J Radiol Health*, 2023, 32 (2) : 156-160,166. DOI: [10.13491/j.issn.1004-714X.2023.02.013](https://doi.org/10.13491/j.issn.1004-714X.2023.02.013).
- [14] Liu C, Hao YH, Huang JW, et al. Ghrelin accelerates wound healing in combined radiation and wound injury in mice[J]. *Exp Dermatol*, 2017, 26 (2) : 186-193. DOI: [10.1111/exd.13224](https://doi.org/10.1111/exd.13224).
- [15] Islam A, Ghimbovschi S, Zhai M, et al. An exploration of molecular correlates relevant to radiation combined skin-burn trauma[J]. *PLoS One*, 2015, 10 (8) : e0134827. DOI: [10.1371/journal.pone.0134827](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134827).
- [16] Shabeeb D, Najafi M, Musa AE, et al. Biochemical and histopathological evaluation of the radioprotective effects of melatonin against gamma ray-induced skin damage[J]. *Curr Radiopharm*, 2019, 12 (1) : 72-81. DOI: [10.2174/1874471012666181120163250](https://doi.org/10.2174/1874471012666181120163250).
- [17] 杜丽, 张庆林, 莘旭妮, 等. 携带人肝细胞生长因子的重组裸质粒对放射复合皮肤创伤促愈合作用的实验研究[J]. *创伤外科杂志*, 2010, 12 (4) : 314-318. DOI: [10.3969/j.issn.1009-4237.2010.04.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-4237.2010.04.007).
- Du L, Zhang QL, Shen XN, et al. Experimental study of promoting wound healing in rats with combined radiation-wound injury by Plasmid pUDKH[J]. *J Trauma Surg*, 2010, 12 (4) : 314-318. DOI: [10.3969/j.issn.1009-4237.2010.04.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-4237.2010.04.007).
- [18] Park SJ, Cho W, Kim MS, et al. Substance-P and transforming growth factor- β in chitosan microparticle-pluronic hydrogel accelerates regenerative wound repair of skin injury by local ionizing radiation[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12 (4) : 890-896. DOI: [10.1002/term.2445](https://doi.org/10.1002/term.2445).
- [19] Xiao M, Li XH, Wang L, et al. Skin wound following irradiation aggravates radiation-induced brain injury in a mouse model[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (13) : 10701. DOI: [10.3390/ijms241310701](https://doi.org/10.3390/ijms241310701).
- [20] Wijerathne H, Langston JC, Yang QL, et al. Mechanisms of radiation-induced endothelium damage: emerging models and technologies[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 158: 21-32. DOI: [10.1016/j.radonc.2021.02.007](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.007).
- [21] Rios CI, DiCarlo AL, Marzella L. Cutaneous radiation injuries: models, assessment and treatments[J]. *Radiat Res*, 2020, 194 (3) : 310-313. DOI: [10.1667/RADE-20-00132.1](https://doi.org/10.1667/RADE-20-00132.1).
- [22] Rodgers KE, Tan A, Kim L, et al. Development of a guinea pig cutaneous radiation injury model using low penetrating X-rays[J]. *Int J Radiat Biol*, 2016, 92 (8) : 434-443. DOI: [10.1080/09553002.2016.1186302](https://doi.org/10.1080/09553002.2016.1186302).
- [23] Riccobono D, Nikovics K, François S, et al. First insights into the M2 inflammatory response after adipose-tissue-derived stem cell injections in radiation-injured muscles[J]. *Health Phys*, 2018, 115 (1) : 37-48. DOI: [10.1097/HP.0000000000000822](https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000822).
- [24] Willard-Mack C, Ramani T, Auletta C. Dermatotoxicology: safety evaluation of topical products in minipigs: study designs and practical considerations[J]. *Toxicol Pathol*, 2016, 44 (3) : 382-390. DOI: [10.1177/0192623315622585](https://doi.org/10.1177/0192623315622585).
- [25] Miller ED, Song FF, Smith JD, et al. Plasma-based biomaterials for the treatment of cutaneous radiation injury[J]. *Wound Repair Regen*, 2019, 27 (2) : 139-149. DOI: [10.1111/wrr.12691](https://doi.org/10.1111/wrr.12691).
- [26] Ma L, Chen Y, Gong Q, et al. Cold atmospheric plasma alleviates radiation-induced skin injury by suppressing inflammation and promoting repair[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 204: 184-194. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2023.05.002](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.05.002).
- [27] Medhora M, Gasperetti T, Schamerhorn A, et al. Wound trauma exacerbates acute, but not delayed, effects of radiation in rats: mitigation by lisinopril[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (11) : 3908.

- DOI: [10.3390/ijms21113908](https://doi.org/10.3390/ijms21113908).
- [28] Deoliveira D, Jiao YQ, Ross JR, et al. An ear punch model for studying the effect of radiation on wound healing[J]. *Int J Radiat Biol*, 2011, 87 (8) : 869-877. DOI: [10.3109/09553002.2011.568575](https://doi.org/10.3109/09553002.2011.568575).
- [29] Foubert P, Doyle-Eisele M, Gonzalez A, et al. Development of a combined radiation and full thickness burn injury minipig model to study the effects of uncultured adipose-derived regenerative cell therapy in wound healing[J]. *Int J Radiat Biol*, 2017, 93 (3) : 340-350. DOI: [10.1080/09553002.2017.1242814](https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1242814).
- [30] Yan GH, Sun HQ, Wang F, et al. Topical application of hPDGF-A-modified porcine BMSC and keratinocytes loaded on acellular HAM promotes the healing of combined radiation-wound skin injury in minipigs[J]. *Int J Radiat Biol*, 2011, 87 (6) : 591-600. DOI: [10.3109/09553002.2011.570854](https://doi.org/10.3109/09553002.2011.570854).
- [31] 赵悦辰, 孔维健, 杜昊睿, 等. 小型香猪皮肤放射复合伤动物模型建立及维生素B12软膏促愈作用机制研究[J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25 (7) : 1087-1091. DOI: [10.3969/j.issn.1007-4287.2021.07.042](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-4287.2021.07.042).
- Zhao YC, Kong WJ, Du HR, et al. Establishment of an animal model of combined radiation and wound injury in small aromatic pigs and study on the mechanism of healing-promoting effect of vitamin B12 ointment[J]. *Chin J Lab Diagn*, 2021, 25 (7) : 1087-1091. DOI: [10.3969/j.issn.1007-4287.2021.07.042](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-4287.2021.07.042).
- [32] 任洪荣, 殷海涛, 阮晓博, 等. 左乳癌保乳术后4种放疗计划的剂量学比较[J]. *中国辐射卫生*, 2021, 30 (3) : 345-349. DOI: [10.13491/j.issn.1004-714X.2021.03.017](https://doi.org/10.13491/j.issn.1004-714X.2021.03.017).
- Ren HR, Yin HT, Ruan XB, et al. Dosimetric comparison of left sided breast cancer after breast conserving surgery treated with 4 radiotherapy planning techniques[J]. *Chin J Radiol Health*, 2021, 30 (3) : 345-349. DOI: [10.13491/j.issn.1004-714X.2021.03.017](https://doi.org/10.13491/j.issn.1004-714X.2021.03.017).
- [33] 王春宇, 王铁君, 毛铁铸, 等. 角度变化对乳腺癌术后电子线放疗剂量分布影响研究[J]. *中国辐射卫生*, 2016, 25 (1) : 11-14. DOI: [10.13491/j.cnki.issn.1004-714X.2016.01.003](https://doi.org/10.13491/j.cnki.issn.1004-714X.2016.01.003).
- Wang CY, Wang TJ, Mao TZ, et al. The dosimetric effect of the angle change after electron beam irradiation for the patients after breast surgery[J]. *Chin J Radiol Health*, 2016, 25 (1) : 11-14. DOI: [10.13491/j.cnki.issn.1004-714X.2016.01.003](https://doi.org/10.13491/j.cnki.issn.1004-714X.2016.01.003).
- [34] 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](https://doi.org/10.1667/RADE-20-00156.1).
- [35] Yang X, Jeong W, Son D, et al. Establishment of an uncomplicated radiation-delayed wound healing model using irradiation in pigs[J]. *Wounds*, 2019, 31 (2) : 59-64.
- [36] Kim JW, Lee DW, Choi WH, et al. Development of a porcine skin injury model and characterization of the dose-dependent response to high-dose radiation[J]. *J Radiat Res*, 2013, 54 (5) : 823-831. DOI: [10.1093/jrr/rrt016](https://doi.org/10.1093/jrr/rrt016).
- [37] Soriano JL, Calpena AC, Souto EB, et al. Therapy for prevention and treatment of skin ionizing radiation damage: a review[J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95 (5) : 537-553. DOI: [10.1080/09553002.2019.1562254](https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1562254).
- [38] Kearns RD, Hickerson WL, Carter JE. Radiation injuries[J]. *Surg Clin North Am*, 2023, 103 (3) : 539-550. DOI: [10.1016/j.suc.2023.01.011](https://doi.org/10.1016/j.suc.2023.01.011).
- [39] Adams TG, Yeddnapudi N, Clay M, et al. Modeling cutaneous radiation injury from fallout[J]. *Disaster Med Public Health Prep*, 2019, 13 (3) : 463-469. DOI: [10.1017/dmp.2018.74](https://doi.org/10.1017/dmp.2018.74).
- [40] Burnett LR, Gabard AR, Robinson M, et al. Biomolecular analysis of beta dose-dependent cutaneous radiation injury in a porcine model[J]. *Radiat Res*, 2019, 192 (2) : 145-158. DOI: [10.1667/RR14283.1](https://doi.org/10.1667/RR14283.1).
- [41] Rong XL, Zhang GK, Yang YY, et al. Transplanted antler stem cells stimulated regenerative healing of radiation-induced cutaneous wounds in rats[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720951549.
- [42] Girdhani S, Sachs R, Hlatky L. Biological effects of proton radiation: an update[J]. *Radiat Prot Dosim*, 2015, 166 (1/4) : 334-338. DOI: [10.1093/rpd/ncv178](https://doi.org/10.1093/rpd/ncv178).
- [43] 张庆林, 崔玉芳, 莘旭妮, 等. 不同照射方式对放射复合伤大鼠伤口愈合的影响[J]. *感染、炎症、修复*, 2009, 10 (1) : 11-14. DOI: [10.3969/j.issn.1672-8521.2009.01.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8521.2009.01.003).
- Zhang QL, Cui YF, Shen XN, et al. Effects of different radiation modes on wound healing of radiation combined wound in rats[J]. *Infect Inflamm Rep*, 2009, 10 (1) : 11-14. DOI: [10.3969/j.issn.1672-8521.2009.01.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8521.2009.01.003).
- [44] Chen XL, Zhai DL, Wang BC, et al. Hair keratin promotes wound healing in rats with combined radiation-wound injury[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2020, 31 (3) : 28. DOI: [10.1007/s10856-020-06365-x](https://doi.org/10.1007/s10856-020-06365-x).

(收稿日期:2023-09-26)