

多功能复方溶致液晶治疗 5 Gy γ 射线照射小鼠皮肤损伤

夏明宇¹ 胡静璐^{1,2} 曹祥龙¹ 王辰允³ 杜丽娜^{1,2} 金义光^{1,2}

¹(军事科学院军事医学研究院辐射医学研究所 北京 100850)

²(河南大学药学院 开封 475004)

³(解放军总医院第四医学中心卫勤部 北京 100048)

摘要 制备多功能复方溶致液晶并实现治疗5 Gy γ 射线照射小鼠皮肤损伤。以单油酸甘油酯(GMO)和泊洛沙姆407为基质制备多功能载药溶致液晶,包括促愈合的芦荟提取物、抗菌的茶树油、镇痛的盐酸利多卡因。建立5 Gy γ 射线照射小鼠皮肤损伤模型,以创面愈合率、苏木精-伊红染色和Masson染色病理结果指标,评价多功能复方溶致液晶对受照小鼠皮肤损伤的促愈合效果。结果表明,质量浓度为0.2 g/mL的泊洛沙姆407、质量浓度为0.4 g/mL的GMO制备而成的多功能复方溶致液晶黏度较大,局部滞留时间长,利于持续释药。在体小鼠实验结果表明,多功能复方溶致液晶能明显加快受照小鼠损伤皮肤的伤口愈合速度,伤口愈合率于第14日达90%以上。多功能复方溶致液晶为治疗 γ 射线照射小鼠皮肤损伤提供一种新选择。

关键词 溶致液晶,辐照,皮肤损伤,镇痛,抗菌

中图分类号 R943

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2021-0014

Multifunctional compound lyotropic liquid crystals for the treatment of skin wounds induced by 5 Gy gamma irradiation in mouse

XIA Mingyu¹ HU Jinglu^{1,2} CAO Xianglong¹ WANG Chenyun³ DU Lina^{1,2} JIN Yiguang^{1,2}

¹(Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China)

²(Pharmaceutical College of Henan University, Kaifeng 475004, China)

³(The Fourth Clinical Center Affiliated to Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

ABSTRACT To evaluate the therapeutic effect of the lyotropic liquid crystals on mice skin wounds with 5 Gy γ irradiation, including alleviation of pain, promotion of wound healing and inhibition of bacterial growth. Crystals were prepared with aloe extract to promote wound healing, tea tree oil to inhibit bacterial growth, and lidocaine hydrochloride to relieve pain. Glyceryl monooleate (GMO) and poloxamer 407 were used as matrices. The therapeutic effect of the crystals on radiation-induced skin wounds were evaluated based on wound healing rate and staining with hematoxylin and eosin stain and Masson's trichrome stain. Crystals prepared with 0.2 g/mL poloxamer 407 and 0.4 g/mL GMO displayed pronounced viscosity with long residence time on skin when applied topically.

基金资助: 总后青年培育项目(14QNP103)资助

第一作者: 夏明宇,男,1994年3月出生,2016年毕业于蚌埠医学院

通信作者: 王辰允,副主任药师, E-mail: 13601092396@sina.com; 杜丽娜,副研究员,硕士生导师, E-mail: dulina@188.com

收稿日期: 初稿 2021-12-21; 修回 2022-06-22

Supported by Logistics Cultivate Projects for Youths (14QNP103)

First author: XIA Mingyu (male) was born in March 1994, and graduated from Bengbu Medical University in 2016

Corresponding author: WANG Chenyun, associated chief pharmacist, E-mail: 13601092396@sina.com; DU Lina, associate professor, master's supervisor, E-mail: dulina@188.com

Received 21 December 2021; accepted 22 June 2022

The formulation enabled consistent drug release and promoted the rate of wound healing which exceeded 90% within 14 days. The novel multifunctional lyotropic liquid crystal could be efficient in treating skin wounds caused by γ irradiation.

KEYWORDS Lyotropic liquid crystals, Radiation, Skin wounds, Analgesia, Anti-bacteria

CLC R943

核辐射包括核爆、核泄漏、放射源、医疗照射、职业照射、太空辐射等,均可造成组织损伤。核辐射组织损伤程度决定于射线类型和受照剂量,同时不同组织的射线敏感性也不同,如骨髓、肠、脑、皮肤、生殖腺、晶状体、甲状腺等敏感性较高^[1]。人体长期受射线辐照,可出现头昏乏力、记忆力减退、心悸、失眠多梦、毛发脱落、皮肤干燥、关节酸痛、晶状体混浊、肝脏肿大、齿龈出血、咳嗽等症状^[2]。辐射组织损伤的基本原因是细胞DNA损伤,包括DNA碱基损伤、DNA分子单链或双链断裂、DNA分子间交联、DNA氢键变化、糖基破坏等^[3]。研究高效、低毒、使用方便的抗辐射药物具有重要的临床价值和战略意义。

照射皮肤损伤是皮肤经受辐射损伤合并机械创伤,主要特点是伤口反复溃疡坏死,迁延难愈^[4]。全身受照后也会延缓创面愈合,可能是造血系统受损,使皮肤愈合早期修复细胞减少所致^[5]。辐射使皮肤表面产生大量自由基^[6],导致受照早期皮肤内细胞因子与生长因子表达降低^[7-8],而相关凋亡基因高表达^[9]。受照皮肤局部成纤维细胞数量减少、形态受损、功能下降^[10-11]、肉芽组织生长缓慢等复杂因素也导致皮肤修复功能受损^[12],影响创面愈合。目前尚无针对照射皮肤损伤的特效治疗药物。因此,研究一种针对受照皮肤损伤的镇痛、促愈合、抑菌多功能制剂意义重大。

液晶是一种兼有晶体和液体部分性质的中间态。单一组分或少数化合物的均匀混合物因温度变化而形成的液晶称为热致液晶(Thermotropic liquid crystals),而由两亲性分子溶解于溶剂后,包含溶剂化合物在内的两种或多种化合物(处于一定浓度)形成的液晶称为溶致液晶(Lyotropic liquid crystals)^[13]。溶致液晶作为药物载体具有许多优点:可包裹不同极性的药物并保护其免受物理或酶降解;提高药物生物利用度;具有生物黏附性;可延长药物释放时间;提高药物稳定性及降低药物毒副作用等。目前,构建溶致液晶的常用两亲性物质包括

单油酸甘油酯(Glyceryl monooleate, GMO)和植烷三醇(Phytantriol)^[14],也可由泊洛沙姆(Poloxamer)和GMO共同构成。泊洛沙姆作为一种无毒、无刺激性的药用辅料已被广泛应用于口服、注射和局部用药物制剂中,其中泊洛沙姆407(Poloxamer 407, Pluronic F127)应用广泛。溶质液晶用于创面修复的优势在于包容性强,局部停留时间长有利于发挥药效。

本研究以芦荟提取物作为促愈合成分、茶树油作为抗菌成分、盐酸利多卡因作为镇痛抗炎成分,以GMO和泊洛沙姆407为主要基质,制备了复方溶致液晶。建立了受照昆明小鼠皮肤损伤模型,以创面愈合率、苏木精-伊红(HE)染色和Masson染色病理结果为指标,评价复方溶致液晶对受照小鼠皮肤损伤的促愈合效果。

1 材料与方法

1.1 药物与试剂

茶树油,广东富阳生物科技有限公司(批号:SO1026);GMO,上海甄准生物科技有限公司(批号:ZZS16030906);泊洛沙姆407,德国BASF(批号:WRFT5338);盐酸利多卡因,山西新宝源制药有限公司(批号:20130904);库拉索芦荟提取物,成都克洛玛生物科技有限公司;聚乳酸-羟基乙酸,济南岱罡生物工程有限公司;无水乙醇、N-甲基吡咯烷酮(N-methyl pyrrolidone, NMP),国药集团化学试剂有限公司;超纯水,自制。

健康昆明小鼠,雌性,20~24 g,购自军事医学研究院实验动物中心,动物合格证号:SCXK-(京)2016-0011。所有动物实验经军事科学院军事医学研究院伦理委员会批准且实验均按照相关指导原则和规定进行。动物饲养于SPF级屏障动物房,室温20~25℃,相对湿度55%~70%,通风良好、环境安静,自由摄食、饮水,室内保持自然节律光照,并定期消毒。

1.2 仪器

万分之一天平 BS110S, 北京赛多利斯天平有限公司; 纯水仪 HF Swper NW, 上海康雷有限公司; 超声波清洗仪 KM-822D, 广州市科盟科技有限公司; 十万分之一天平 New classic MS, 瑞士 METTLER TOLEDO 集团; 小型动物麻醉机 IC-R, 上海玉研科学仪器有限公司; ^{60}Co γ 射线放射源, 军事医学研究院辐射医学研究所; X 射线小角衍射仪 SAXSess, 安东帕有限公司; 偏光显微镜 DM2500P, 德国莱卡。

1.3 空白溶致液晶处方优化

参考本实验室溶致液晶制备工艺制备空白溶致液晶^[15]。分别称取 0.50 g、0.75 g 和 1.00 g 泊洛沙姆 407, 加适量水, 于 4 °C 过夜充分溶胀, 继续加水至 5 mL, 搅拌均匀作为水相, 其中泊洛沙姆 407 浓度分别为 10%、15% 和 20%。称取 2 g GMO 加入 1 mL 无水乙醇溶解作为油相, 用注射器吸取 3 mL 水相缓慢注入到涡旋振荡的油相中, 油相逐渐变黏稠后, 用玻璃棒搅拌均匀, 继续滴加剩余水相并不断搅拌, 室温放置。

1.4 复方溶致液晶的制备

取 0.08 g 芦荟提取物和 45 mg 盐酸利多卡因与适量水混合溶解, 加入 1 g 泊洛沙姆 407 搅拌均匀, 在 4 °C 过夜充分溶胀, 加水至 5 mL 作为水相。称取 2 g GMO 置于 10 mL 离心管中, 加入 1 mL 无水乙醇超声溶解, 再加入 1.5 g 茶树油混匀后作为油相。取 3 mL 上述水相在涡旋条件下缓慢地连续注入油相, 待油相逐渐黏稠后, 用玻璃棒搅拌均匀, 继续滴加剩余水相, 室温放置。

1.5 溶致液晶表征

1.5.1 小角 X 射线衍射

取适量样品利用小角 X 射线衍射仪在真空、室温条件下观察溶致液晶结构。

1.5.2 偏光显微镜

取适量溶致液晶样品于载玻片上, 室温下采用偏光显微镜观察。

1.6 复方溶致液晶对受照皮肤损伤的药效学评价

取 30 只昆明小鼠随机分为 3 组: 单纯皮肤创伤

组、受照皮肤损伤模型组和受照皮肤损伤治疗组, 每组 10 只。创伤模型制备前使用小动物麻醉机将小鼠麻醉, 背部剃毛, 用组织钳和止血夹提起背部皮肤, 用眼科剪切除背部记号笔标记的直径 1.5 cm 圆形皮肤, 不伤及皮下筋膜与组织。创伤模型制备过程中小鼠不会产生疼痛感, 且致伤手术过程迅速、准确且无污染。将模型组与治疗组小鼠置于有机玻璃盒中, 采用 5 Gy γ 射线单次全身照射, 剂量率 95.96 cGy/min, 0.5 h 后在背部致伤, 致伤步骤与单纯创伤组相同。所有小鼠伤口均不包扎, 给药组小鼠用复方溶致液晶涂抹伤口, 每日一次, 覆盖伤口全层, 单纯创伤组与模型组均不处理。所有小鼠均正常饮水、进食。

致伤后 3 h 后拍摄伤口照片, 使用 Image Pro Plus 软件处理照片, 计算伤口面积, 记为 A_0 。之后分别于造模后第 1 天、2 天、4 天、6 天、8 天、10 天和 12 天每天同一时间拍摄, 伤口面积记为 A_n , 按式(1)计算伤口愈合率(记为 R)。

$$R = (A_0 - A_n) / A_0 \times 100\% \quad (1)$$

于第 7 天和第 14 天每组随机抽取 2 只小鼠处死, 取伤口周围皮肤于福尔马林中固定, 石蜡包埋, 4 μm 连续切片, HE 染色后观察对比各组伤口愈合及炎性细胞浸润情况, Masson 染色后对比皮肤胶原生长情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件对每组数据进行 ANOVA 单因素方差分析, $p < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 溶致液晶适合局部滞留给药

浓度为 10%、15% 的泊洛沙姆 407 与 GMO 制成的溶致液晶流动性较好, 黏度小。20% 泊洛沙姆 407 制成与 GMO 制成的溶致液晶呈透明凝胶状, 黏度较大, 适合经皮给药。因此, 确定泊洛沙姆 407 和 GMO 最终浓度分别为 20%、40%。

复方溶致液晶外观为黄绿色至绿色、黏稠凝胶状。该制剂能在局部停留较长时间, 有利于发挥药效。

2.2 成功制备复方溶致液晶

2.2.1 小角X射线衍射

复方立方液晶的小角X射线图谱中有一明显峰值(图1),证明其为单晶结构。

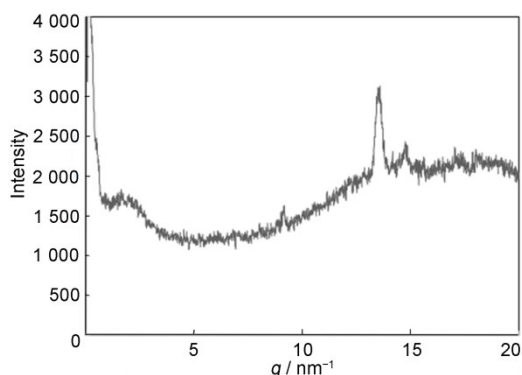


图1 复方溶致液晶的小角X射线衍射图谱
Fig. 1 Small-angle X-ray diffraction graph of compound lyotropic liquid crystals

2.2.2 偏光显微镜表征

偏光显微镜下复方溶致液晶呈各向异性,且观察到有胶团结构(图2),可能是泊洛沙姆407由于分子间相互聚集形成的胶束。



图2 复方溶致液晶的偏光显微镜照片
Fig. 2 Polarizing microscopic image of compound lyotropic liquid crystals

2.3 复方溶致液晶明显促进放射性皮肤创伤愈合

受照皮肤损伤伤口恢复过程(图3(a))及随时间治疗过程中不同组小鼠伤口剩余面积(图3(b))可宏观观察每组小鼠伤口愈合情况,单伤组愈合最快,给药组次之,模型组最慢。受照皮肤损伤模型组的伤口愈合率较创伤组显著减缓,6 d时模型组创面愈合率与单纯皮肤创伤组相比明显降低($p < 0.01$);而治疗组与单纯创伤组无显著性差异($p > 0.05$)。单纯创伤组12 d伤口愈合率达90%以上,治疗组伤口

愈合率于14 d达90%以上,而模型组18 d才达到此水平(图3(c))。

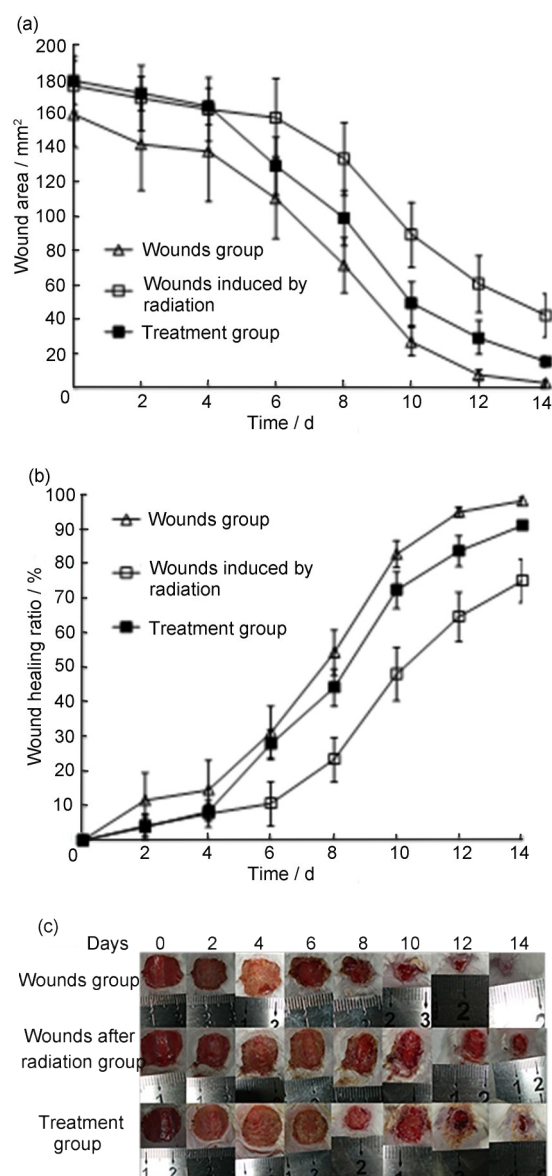


图3 各组创面愈合趋势:(a)创面面积变化;(b)创面愈合率;(c)创面照片

Fig. 3 Profiles of wound healing in different groups: (a) wound area, (b) healing ratios of the wounds, (c) wound images

由HE和Masson病理切片可看出,7 d时,单纯创伤组表皮结构清晰,但可见部分胶原水肿,真皮基底层细胞排列不均;14 d后胶原致密,真皮层细胞排列有序并可见毛囊,有毛发生成。7 d时,模型组表皮角质层脱落,表皮不完整,胶原松散;14 d后表皮层可见明显增生,厚度不均,皮下血管出血,并有炎性细胞浸润。治疗组整体恢复情况较好,7 d可见真皮层胶原结构较清晰,14 d有毛发生长,炎性细胞浸润少(图4)。

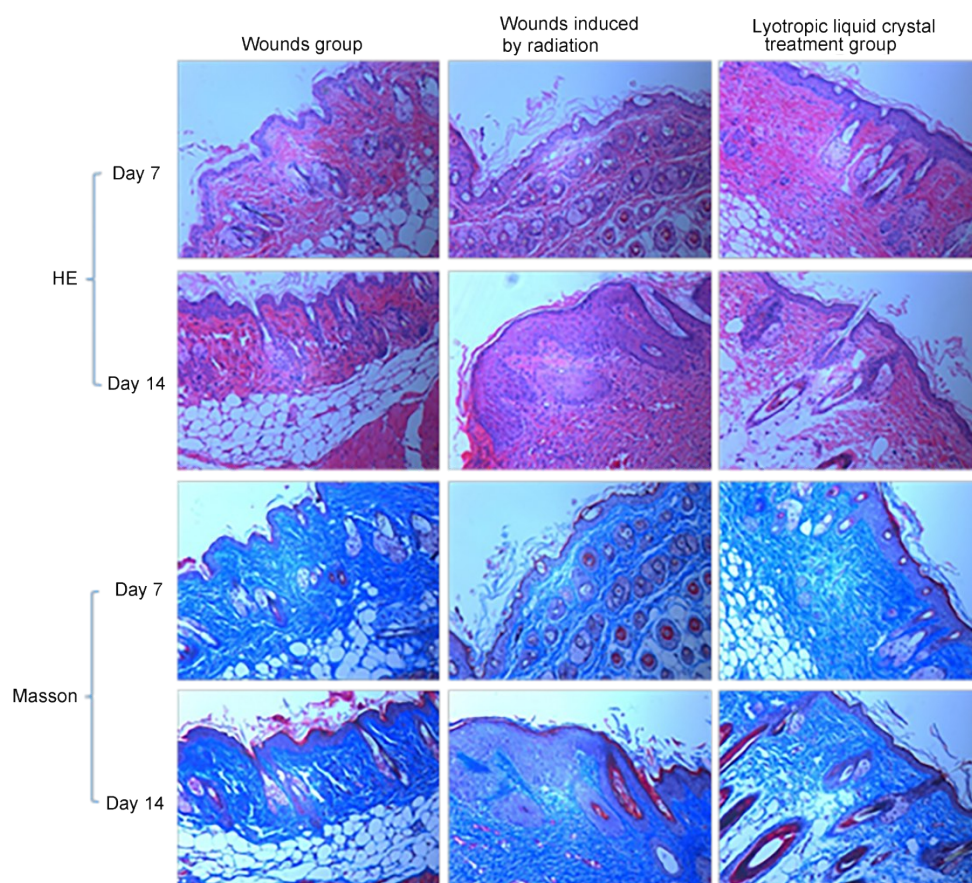


图4 不同组小鼠不同时间HE和Masson病理结果

Fig. 4 The pathological pictures of HE staining and Masson trichrome staining in different groups of mice at different times

3 讨论

受照皮肤创伤战时多见于核爆炸,平时见于核事故、核恐怖活动,也可见于临床放疗等。由机械伤、武器伤等各种外因导致的皮肤创伤加上受照射因素,很容易引起死亡。当射线作用于皮肤时,会使皮肤血管内皮细胞受到损害,导致毛细血管损伤,血管通透性增加,炎性渗出,微血栓形成及微血管阻塞,进而导致皮肤微循环障碍,加重皮肤损伤^[2]。在该动物模型建立方面,多采用致伤结合较低剂量辐射。如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研究中,采用 γ 射线全身照射,剂量为4 Gy,建立放创复合伤模型^[16]。在另一项关于“大鼠放创复合伤时皮肤创伤愈合的形态学观察”的研究中,分别采用了不同剂量 γ 射线照射建立不同程度放创复合伤模型:轻度放创复合伤组(2 Gy组)、中度放创复合伤组(4 Gy组)、重度放创复合伤组(6 Gy组)^[17]。我们参考相关文献,并在本实验室前期预实验基础上,确立了5 Gy照射剂量结合创伤建立小鼠模型,为评价安全、有效的治疗药物奠定基础。

芦荟是百合科肉质草本植物,含有多种化学成分(如蒽醌类、有机酸、糖类、蛋白质、草酸钙、纤维素等),具有泻下、消炎、抑菌^[18]、促创伤愈合^[19]、美容^[20]等多种功能。芦荟提取物中的芦荟素酞对细菌、真菌、病毒等各种微生物均有杀灭作用,涂于局部可防治感染。芦荟提取物能促进胶原合成与细胞再生,有利于伤愈前期肉芽组织生长。

茶树油,又名互叶白千层油,是通过蒸馏从木桃金娘科互叶白千层叶中提取的纯天然植物精油,为无色至淡黄色液体,具有抑菌、抗炎、驱虫、杀螨等作用,无污染、无腐蚀性、渗透性强^[21]。1,8-桉叶素为其主要抗菌成分^[22]。茶树油性温和,可直接用于皮肤表面,在伤口愈合期间可保持皮肤湿润,减轻炎症反应。目前,临床使用的茶树油剂型一般包括乳剂、霜剂、凝胶、乳膏等。

利多卡因属于酰胺类局部麻醉药物,在发挥镇痛作用的同时,能与神经细胞膜内侧钠通道受体结合,产生神经阻滞作用,封闭组织局部创伤炎症反应,减少应激激素的释放。有研究将利多卡因与庆大霉素合用治疗海水浸泡的肢体关节爆炸伤炎症反应及创面感染^[23]。

全层皮肤切除加辐射的方法可模拟受照皮肤损伤,如果创伤面较小,伤口会修复很快,不能充分比较不同治疗措施对伤口愈合的影响。因此,本研究筛选了辐照后损伤小鼠模型的建立条件,故最终确定创面直径为1.5 cm。由于皮肤具有弹性,所以致伤后待皮肤收缩后,在自然状态下进行拍照,采用专业分析软件测量创面面积,以减小人为误差。由于正常小鼠皮肤具有一定的弹性,创伤愈合与皮肤生理、病理条件相关^[24],导致在致伤3 h后拍摄伤口照片时三组伤口面积大小不同,但无统计学差异。通过在本研究实验条件下观察小鼠伤口愈合情况发现,单纯皮肤创伤组愈合最快,治疗组次之,模型组最慢。模型组较单纯创伤组伤口愈合延缓6 d,给药组较单纯创伤组延缓2 d,这同时也说明了辐照加重了皮肤损伤,不利于创面愈合。HE、Masson染色病理切片也证实了复方溶致液晶能有效促进伤口愈合。

4 结论

照射皮肤损伤由于电离辐射破坏了皮肤修复机制,造成创面反复溃疡坏死、迁延难愈,目前尚无有针对性的特效治疗药物。本研究针对照射皮肤损伤的临床表现,制备了一种集镇痛、促愈合、抑菌功能于一体的溶致液晶新制剂,具有黏附性强、创面滞留时间长的优势,有望为放创复合伤提供一种有效治疗药物。

作者贡献说明 夏明宇完成了实验设计与操作;胡静璐完成了数据处理及文章撰写;曹祥龙完成了部分试验操作;王辰允和杜丽娜负责文献调研、实验设计和文章撰写;金义光负责指导整个实验。全体作者均已阅读并认可该论文的最终版本。

参考文献

- Berger M E, Christensen D M, Lowry P C, *et al.* Medical management of radiation injuries: current approaches[J]. *Occupational Medicine*, 2006, **56**(3): 162-172. DOI: 10.1093/occmed/kql011.
- Stickney D R, Dowding C, Authier S, *et al.* 5-androstenediol improves survival in clinically unsupported rhesus monkeys with radiation-induced myelosuppression[J]. *International Immunopharmacology*, 2007, **7**(4): 500-505. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.12.005.
- Liu R X, Zhang Q T, Shen L P, *et al.* Long noncoding RNA *lnc-RI* regulates DNA damage repair and radiation sensitivity of CRC cells through NHEJ pathway[J]. *Cell Biology and Toxicology*, 2020, **36**(5): 493-507. DOI: 10.1007/s10565-020-09524-6.
- 崔玉芳, 夏国伟, 杨红, 等. 放射延迟伤口愈合机制的初步研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2001(7): 430-432. DOI: 10.3760/j.issn: 1003-0603.2001.07.014. CUI Yufang, XIA Guowei, YANG Hong, *et al.* Preliminary analysis of delayed wound healing induced by radiation[J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2001(7): 430-432. DOI: 10.3760/j.issn: 1003-0603.2001.07.014.
- 朱贵花, 黄从书, 刘桂芳, 等. ⁶⁰Co γ射线引起Wistar大鼠放射性皮肤损伤的实验研究[J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2021, **39**(4): 040302. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2021.rrj.39.040302. ZHU Guihua, HUANG Congshu, LIU Guifang, *et al.* Experimental study on radioactive dermatitis induced by ⁶⁰Co γ rays in Wistar rats[J]. *Journal of Radiation Research and Radiation Processing*, 2021, **39**(4): 040302. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2021.rrj.39.040302.
- Frieri M, Kumar K, Boutin A. Wounds, burns, trauma, and injury[J]. *Wound Medicine*, 2016, **13**: 12-17. DOI: 10.1016/j.wndm.2016.02.004.
- 唐爱玲, 叶楠, 赵清, 等. 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[J]. *第三军医大学学报*, 2015, **37**(5): 392-397. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201409081. TANG Ailing, YE Nan, ZHAO Qing, *et al.* Recombinant human platelet-derived growth factor improves wound healing in rats after combined radiation-trauma injury[J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2015, **37**(5): 392-397. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201409081.
- 冯光, 曹卫红, 柴家科. 生长因子在创伤愈合过程中的作用研究进展[J]. *感染、炎症、修复*, 2007, **8**(2): 120-122. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2007.02.027. FENG Guang, CAO Weihong, CHAI Jiak. Research progress on the role of growth factors in wound healing [J]. *Infection, Inflammation, Repair*, 2007, **8**(2): 120-122. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2007.02.027.
- 谷庆阳, 曹卫红, 王德文, 等. 辐射诱导难愈性皮肤溃疡多种凋亡相关基因的表达[J]. *现代康复*, 2001, **5**(6): 50-51. DOI: 10.3321/j.issn:1673-8225.2001.12.022. GU Qingyang, CAO Weihong, WANG Dewen, *et al.* Expression of apoptosis-related genes in the formation of acute radiation-induced skin ulcers[J]. *Modern*

- Rehabilitation, 2001, **5**(6): 50-51. DOI: 10.3321/j. issn: 1673-8225.2001.12.022.
- 10 屈纪富, 程天民, 许霖水, 等. 放创复合伤皮肤伤口成纤维细胞凋亡变化及其机理研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2002, **22**(3): 155-158. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 0254-5098.2002.3703.3004.
- QU Jifu, CHENG Tianmin, XU Linshui, *et al.* Apoptosis of dermal fibroblasts in wounds combined with radiation injury and its mechanisms[J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2002, **22**(3): 155-158. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-5098.2002.3703. 3004.
- 11 周迎会, 徐岚, 吴士良, 等. 高能电子线辐射损伤对 TGF- β 1 表达及 I、III 型胶原含量的影响[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2002, **20**(1): 68-71. DOI: 10.3969/j.issn. 1000-3436.2002.3901.3011.
- ZHOU Yinghui, XU Lan, WU Shiliang, *et al.* The influence on the expression of TGF- β 1 and the contents of collagen type I and type III by high energy electrons radiation injury[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2002, **20**(1): 68-71. DOI: 10.3969/j. issn.1000-3436.2002.3901.3011.
- 12 Swift J M, Swift S N, Smith J T, *et al.* Skin wound trauma, following high-dose radiation exposure, amplifies and prolongs skeletal tissue loss[J]. Bone, 2015, **81**: 487-494. DOI: 10.1016/j.bone.2015.08.022.
- 13 Phan S, Fong W K, Kirby N, *et al.* Evaluating the link between self-assembled mesophase structure and drug release[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2011, **421**(1): 176-182. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.09.022.
- 14 吴红兵, 霍东风, 蒋新国. 脂质立方液晶纳米粒作为药物载体的研究进展[J]. 药学学报, 2008, **43**(5): 450-455. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2008.05.018.
- WU Hongbing, HUO Dongfeng, JIANG Xinguo. Advances in the study of lipid-based cubic liquid crystalline nanoparticles as drug delivery system[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2008, **43**(5): 450-455. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2008.05.018.
- 15 Li M S, Yu X, Zhu L, *et al.* Ocular lamellar crystalline gels for sustained release and enhanced permeation of resveratrol against corneal neovascularization[J]. Drug Delivery, 2021, **28**(1): 206-217. DOI: 10.1080/10717544. 2021.1872739.
- 16 唐爱玲, 叶楠, 赵清, 等. 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[J]. 第三军医大学学报, 2015, **37**(5): 392-397. DOI: 10.16016/j. 1000-5404. 201409081.
- TANG Ailing, YE Nan, ZHAO Qing, *et al.* Recombinant human platelet-derived growth factor improves wound healing in rats after combined radiation-trauma injury[J]. Journal of Third Military Medical University, 2015, **37** (5): 392-397. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201409081.
- 17 冉新泽, 程天民, 林远, 等. 大鼠放创复合伤时皮肤创伤愈合的形态学观察[J]. 第三军医大学学报, 2003, **25** (14): 1233-1236. DOI: 10.3321/j. issn: 1000-5404.2003. 14.006.
- RAN Xinze, CHENG Tianmin, LIN Yuan, *et al.* Morphological study on healing of cutaneous wound combined with radiation-trauma injury in rats[J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2003, **25**(14): 1233-1236. DOI: 10.3321/j.issn:1000-5404.2003.14.006.
- 18 杨永立, 王利, 吴满林. 库拉索芦荟提取物对维氏气单胞菌抑菌作用的研究[J]. 中国畜牧兽医, 2013, **40**(9): 147-150. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7236.2013.09.032.
- YANG Yongli, WANG Li, WU Manlin. Study on the bacteriostasis of aloe vera extracts against aeromonas veronii[J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2013, **40**(9): 147-150. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-7236.2013.09.032.
- 19 刘小平, 卢金利, 吴素歌, 等. 芦荟凝胶对大鼠 II 度放射性皮炎创面愈合及表皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子表达的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2006, **27**(1): 66-68. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-8259. 2006.01.019.
- LIU Xiaoping, LU Jinli, WU Suge, *et al.* Effect of aloe gel on the wound healing rate and the expression of EGF and bFGF of radiative dermatitis erythemata in rats[J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2006, **27**(1): 66-68. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-8259. 2006.01.019.
- 20 潘苗苗, 刘学华. 芦荟在皮肤科的临床应用研究[J]. 中医药信息, 2011, **28**(3): 136-138. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-2406.2011.03.059.
- PAN Miaomiao, LIU Xuehua. Clinical application of aloe in dermatology[J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2011, **28**(3): 136-138. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-2406.2011.03.059.
- 21 Hammer K A. Treatment of acne with tea tree oil (melaleuca) products: a review of efficacy, tolerability and potential modes of action[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2015, **45**(2): 106-110. DOI: 10. 1016/j.ijantimicag.2014.10.011.

- 22 钟振声, 袁裕泉, 樊丽妃. 引种互叶白千层茶树油有效抑菌成分分析[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2012, **51**(5): 7-13.
ZHONG Zhensheng, YUAN Yuquan, FAN Lifei. Studies on the antibacterial composition diversity of introduced melaleuca alternifolia oil[J]. Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni, 2012, **51**(5): 7-13.
- 23 张雪非, 史惠强, 肖大平, 等. 利多卡因、庆大霉素对海水浸泡的肢体关节爆炸伤炎症反应及创面感染的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2006, **22**(1): 112-115. DOI: 10.3321/j.issn: 1000-4718.2006.01.025.
- ZHANG Xuefei, SHI Huiqiang, XIAO Daping, *et al.* Effects of lidocain and gentamycin on inflammation reaction and wound infection of explosive wound in limb arthrosis after seawater immersion[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2006, **22**(1): 112-115. DOI: 10.3321/j.issn:1000-4718.2006.01.025.
- 24 João de Masi E C D, Campos A C L, João de Masi F D, *et al.* The influence of growth factors on skin wound healing in rats[J]. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 2016, **82**(5): 512-521. DOI: 10.1016/j.bjorl.2015.09.011.