

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00957

· 论 著 ·

白藜芦醇和 bFGF 联合治疗芥子气所致家兔皮肤损伤的初步研究

梁晓博¹, 刘继勇², 吴建华^{3*}

1. 解放军第 309 医院皮肤科, 北京 100091

2. 第二军医大学长海医院药材科, 上海 200433

3. 第二军医大学长海医院皮肤科, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨不同比例的白藜芦醇和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)联合药物凝胶制剂对芥子气染毒皮肤创面的治疗效果, 为优化联合药物凝胶制备比例提供实验参考数据。**方法** 以芥子气(1.0 mg/cm²)染毒家兔背部皮肤为实验模型, 设置治疗组 1~11、阳性治疗对照组和染毒阴性对照组, 每组 3 只染毒模型动物。将白藜芦醇(0.01、0.02、0.04 g/mL 3 个浓度)与 bFGF(0.42、2.08、4.17 μg/mL)3 个浓度)以不同比例配制成联合药物凝胶制剂。治疗组 1~11 染毒创面连续 14 d 外用不同成分比例的联合药物, 阳性治疗对照组和染毒阴性对照组分别用醋酸去炎松霜和不含任何药物的凝胶作相同处理, 观察创面外观变化, 按照既定标准对创面损伤程度进行打分; 并取创面活检标本, 进行 H-E 染色, 观察组织病理学变化, 综合评价各种联合药物促进创面愈合的能力。**结果** 外用不同联合药物 3 d 后, 治疗组 5 染毒创面红斑、糜烂、坏死等皮肤损伤评分和组织病理学炎症、坏死等改变评分明显低于染毒阴性对照组和其他联合药物治疗组($P < 0.05$), 与阳性治疗对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 治疗组 5 使用的联合药物凝胶(0.02 g/mL 白藜芦醇+2.08 μg/mL bFGF)通过抑制皮损局部炎症反应, 减少细胞坏死, 能够有效促进芥子气所致皮肤损伤的愈合。

[关键词] 芥子气; 中毒; 皮肤损伤; 白藜芦醇; 成纤维细胞生长因子 2**[中图分类号]** R 758.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)09-0957-06

Resveratrol combined with bFGF for treatment of mustard gas-induced skin wound in rabbits

LIANG Xiao-bo¹, LIU Ji-yong², WU Jian-hua^{3*}

1. Department of Dermatology, No. 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China

2. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

3. Department of Dermatology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To study the wound-healing effect of combined gel preparation of different proportions of resveratrol and basic fibroblast growth factor (bFGF) on mustard gas-contaminated wounds, so as to provide evidence for optimizing the preparation of the combined drug gel. **Methods** A wound model was established by contaminating the back skin of rabbits with mustard gas (1.0 mg/cm²). The study was divided into treatment groups 1-11, positive treatment group, and negative contamination group, with 3 model animals in each group. The resveratrol (0.01, 0.02, and 0.04 g/mL) and bFGF (0.42, 2.08, and 4.17 μg/mL) were used to prepare combined drug gel by different proportions. The treatment groups 1-11 were treated externally with combined drug gels of corresponding proportions for 14 days. The positive treatment group and negative contamination group were treated with triamcinolone acetonide cream and gel without drugs, respectively. Changes of the wound appearance were observed and the healing extents were graded by predefined standard. Wound specimens were also collected for histopathological evaluation using H-E staining. The effects of different drug gel preparations on mustard gas-contaminated wounds were evaluated comprehensively. **Results** After external use of the combined drug gels for 3 d, the scores of skin injury including erythema, erosion and necrosis, histopathological inflammation, and necrosis of the contaminated wounds in treatment group-5 were significantly improved compared with those in the negative contamination group and other combined drug treatment groups ($P < 0.05$), while showed no significant differences with the positive treatment group ($P >$

[收稿日期] 2014-03-25 **[接受日期]** 2014-06-19**[基金项目]** 国家重大新药创制专项基金项目(2011ZXJ09102-02B), 长海医院“1255”学科建设计划项目(CH125531800). Supported by National Major Drug Development Project(2011ZXJ09102-02B) and “1255” Discipline Construction Project of Changhai Hospital(CH125531800)**[作者简介]** 梁晓博, 博士, 副主任医师. E-mail: liangxiaobo309@126.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161562, E-mail: wujh_ch@163.com

0.05). **Conclusion** Combined drug gels in treatment group-5(0.02 g/mL resveratrol+2.08 μ g/mL bFGF)can promote healing of the skin wound caused by mustard gas through inhibiting inflammatory response and cell necrosis of the wounded skin.

[Key words] mustard gas; poisoning; skin wounds; resveratrol; fibroblast growth factor 2

[Acad J Sec Mil Med Univ,2014,35(9):957-962]

芥子气为糜烂性毒剂,对眼、呼吸道和皮肤都有作用,并能造成这些部位的重度损伤。芥子气接触会使眼部出现眼睑肿胀、眼烧灼感、结膜充血、角膜腐蚀、炎细胞浸润,严重者可造成不可逆的视力损伤或失明;肺部吸入高浓度的芥子气可致肺泡间隔增厚,大量炎细胞浸润,咽喉、气管、支气管粘膜坏死性炎症,更甚者可出现咳脓痰、咯血、肺部感染和肺坏疽;皮肤接触芥子气会引发红肿、起泡、色素沉着、皮肤干燥、瘙痒,中毒后期发展可为脱屑、溃烂、重度炎症、樱桃状血管瘤等^[1-3]。芥子气具有持久、稳定、致伤广泛、感染后救治困难等特点,且目前尚无特效抗毒剂。因此,迄今芥子气作为化学战剂仍未失去其重要地位,还是许多国家军队装备的主要毒剂之一。

白藜芦醇是一种从植物中提取的多酚类化合物,主要用于治疗心脑血管等疾病。研究证明,白藜芦醇对皮肤损伤也有较好的治疗作用^[4]。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是一种能够促细胞生长和细胞外基质合成与分泌的细胞因子,具有促皮肤组织细胞生长等功能^[5]。本研究观察了用不同比例的白藜芦醇和 bFGF 配制的联合药物凝胶对芥子气所致家兔皮肤损伤创面愈合的情况,从而筛选出对芥子气致伤防护和治疗效果最好的配制比例。

1 材料和方法

1.1 药物、试剂、动物和主要仪器 39 只雄性、体质量为 2 000~2 300 g 新西兰大白兔购自北京兴隆实验动物公司,动物使用许可证编号:SCXK(京)2011-0006。在动物实验室适应性喂养 10 d,观察饮水和进食情况,确定无异常情况后将随机分成 13 组,每组 3 只,包括染毒阴性对照组和治疗阳性对照组(用醋酸去炎松霜处理)、治疗组 1~11(外用按照不同比例的白藜芦醇和 bFGF 配制的联合药物凝胶);将 39 只大白兔背部皮肤用脱毛膏脱毛备皮,背部两侧各 3 处,用记号笔划出直径约 1.5 cm 的圆形实验区,2 d 后待染毒备用。

高纯度的白藜芦醇(货号:501-36-0)和 bFGF

(货号:106096-93-9)购于 Sigma 公司,醋酸去炎松霜购于湖北三益公司,将白藜芦醇与 bFGF 按照不同比例配制成联合药物凝胶(表 1),放入 4℃ 的冰箱中冷藏待用。

表 1 白藜芦醇与 bFGF 配制比例

Tab 1 Proportions of resveratrol and bFGF in drug gel

Group	Resveratrol $\rho_B/(g \cdot mL^{-1})$	bFGF $\rho_B/(\mu g \cdot mL^{-1})$
Treat 1	0.04	0.42
Treat 2	0.04	2.08
Treat 3	0.04	4.17
Treat 4	0.02	0.42
Treat 5	0.02	2.08
Treat 6	0.02	4.17
Treat 7	0.01	0.42
Treat 8	0.01	2.08
Treat 9	0.01	4.17
Treat 10	0.04	0
Treat 11	0	4.17

bFGF: Basic fibroblast growth factor

1.2 染毒模型建立 将染毒阴性对照组和治疗阳性对照组、治疗组 1~11 共 39 只大白兔,运送至解放军防化学院动物实验室,用取样器分别给每只大白兔标记区外涂质量浓度为 0.1 mg/ μ L 的芥子气母液 18 μ L(即 1.0 mg/cm²),迅速送回动物实验室饲养待用。

1.3 给药方法 染毒 6 h 后,治疗组 1~11 的大白兔染毒区外涂配制好的不同比例的联合药物凝胶,治疗阳性对照组在染毒区外涂醋酸去炎松霜 500 μ L。治疗组 1~11 和治疗阳性对照组以后每隔 24 h,按同样方法给药 1 次。染毒阴性对照组按同样方式给不含药物的凝胶。

1.4 观察指标 每次涂药前,分别给染毒标记区拍照,并将染毒阴性对照组、治疗阳性对照组、治疗组 1~11 兔子的染毒创面的红斑、水肿、渗出、糜烂、坏死等皮损变化情况作详细描述记录并打分。每一创面单独打分(每组 3 只,共 18 个创面),每天 1 次,每

组 18 个分数,计算每组平均分。3、5、7、14 d 取病理标本后创面不打分(取病理标本前仍需给创面打分)。观察每组动物涂药过程中,平均分值下降情况。评分方法为:首先评估创面的红斑、水肿、糜烂和坏死这 4 种损伤程度分别所占的面积比例,没有损伤计 0 分,损伤面积 $\leq 25\%$ 计 1 分,占 $26\% \sim 74\%$ 计 2 分, $\geq 75\%$ 计 3 分,将每个创面的 4 种损伤程度的积分相加即该创面的损伤评分值。

此外,将取下的创面组织活检标本做病理切片,用 H-E 染色法观察创面病理变化,对创面炎症变化、愈合增殖情况进行评估。根据文献关于芥子气对皮肤损伤创面病理评价标准,即:结合染毒创面病理切片其表皮结构完整性及表皮真皮内有无炎性渗出、毛细血管充血扩张、局灶性坏死、炎症细胞浸润等表现^[6],进行染毒创面病理损害评分^[7],并按照该标准进行评分。

1.5 统计学处理 所有实验数据用 SPSS18.0 统计软件进行统计分析,实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,单因素方差分析(One-way ANOVA)进行组间比较,检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 创面损伤变化观察 染毒后 1、3、5、7、10、14 d 各组兔子的染毒创面评分结果见表 2。可见,治疗组 5 染毒 3、5、7、10、14 d 后的创面评分分数与染毒阴性对照组相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗阳性对照组与治疗组 5 的创面损伤评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示治疗组 5 的联合药物(0.02 g/mL 白藜芦醇+2.08 $\mu\text{g/mL}$ bFGF)能较早有效缓解芥子气所致染毒创面的炎性反应并促进创面愈合。

表 2 不同时间染毒创面损伤的评分比较

Tab 2 Comparison of scores of contaminated wounds at different time points

Group	Time					
	1 d	3 d	5 d	7 d	10 d	14 d
Negative contamination	2.00 \pm 1.15	2.67 \pm 1.08	3.67 \pm 1.76	4.67 \pm 1.53	4.33 \pm 2.14	3.33 \pm 2.32
Positive treatment	2.00 \pm 1.15	1.67 \pm 1.59*	3.00 \pm 1.44*	3.33 \pm 1.38*	3.00 \pm 0.86*	2.33 \pm 1.71*
Treat 1	2.00 \pm 1.10	2.33 \pm 0.76	3.33 \pm 1.89	4.00 \pm 1.76	3.67 \pm 1.34	3.33 \pm 1.82
Treat 2	2.00 \pm 0.87	2.67 \pm 0.90	3.00 \pm 1.21*	4.00 \pm 2.08	3.67 \pm 1.93	3.00 \pm 1.45
Treat 3	2.00 \pm 0.76	2.33 \pm 1.09	3.33 \pm 1.57	4.33 \pm 1.29	4.00 \pm 1.81	3.00 \pm 1.58
Treat 4	2.00 \pm 1.14	2.33 \pm 1.42	3.67 \pm 1.89	4.33 \pm 1.32	3.33 \pm 2.09*	2.33 \pm 1.94*
Treat 5	2.00 \pm 0.91	1.67 \pm 1.09*	3.00 \pm 1.84*	3.33 \pm 1.17*	2.83 \pm 1.04*	2.00 \pm 1.27*
Treat 6	2.00 \pm 1.03	2.33 \pm 1.12	3.33 \pm 1.36	3.67 \pm 1.40*	3.67 \pm 1.35	2.67 \pm 1.30*
Treat 7	2.00 \pm 1.18	2.33 \pm 0.73	3.67 \pm 1.80	4.33 \pm 1.37	3.33 \pm 1.26*	3.00 \pm 1.62
Treat 8	2.00 \pm 0.71	2.33 \pm 1.19	3.33 \pm 1.42	4.67 \pm 1.99	4.00 \pm 2.21	3.00 \pm 2.06
Treat 9	2.00 \pm 1.28	2.67 \pm 1.22	3.67 \pm 1.28	4.33 \pm 2.10	3.67 \pm 1.24	3.00 \pm 1.51
Treat 10	2.00 \pm 1.20	2.33 \pm 0.83	3.33 \pm 1.30	4.00 \pm 1.18	3.67 \pm 1.85	3.00 \pm 1.87
Treat 11	2.00 \pm 1.09	2.33 \pm 0.88	3.67 \pm 1.77	4.33 \pm 0.90	3.67 \pm 2.53	3.33 \pm 1.72

$n=3, \bar{x} \pm s$

Treat 1: 0.04 g/mL resveratrol+0.42 $\mu\text{g/mL}$ basic fibroblast growth factor(bFGF); Treat 2: 0.04 g/mL resveratrol+2.08 $\mu\text{g/mL}$ bFGF; Treat 3: 0.04 g/mL resveratrol+4.17 $\mu\text{g/mL}$ bFGF; Treat 4: 0.02 g/mL resveratrol+0.42 $\mu\text{g/mL}$ bFGF; Treat 5: 0.02 g/mL resveratrol+2.08 $\mu\text{g/mL}$ bFGF; Treat 6: 0.02 g/mL resveratrol+4.17 $\mu\text{g/mL}$ bFGF; Treat 7: 0.01 g/mL resveratrol+0.42 $\mu\text{g/mL}$ bFGF; Treat 8: 0.01 g/mL resveratrol+2.08 $\mu\text{g/mL}$ bFGF; Treat 9: 0.01 g/mL resveratrol+4.17 $\mu\text{g/mL}$ bFGF; Treat 10: 0.04 g/mL resveratrol; Treat 11: 4.17 $\mu\text{g/mL}$ bFGF. * $P < 0.05$ vs negative contamination

2.2 病理切片观察 染毒阴性对照组、阳性治疗对照组和治疗组 5 的染毒创面在药物处理后第 3 天和第 7 天的病理结果见图 1,可见染毒阴性对照组动物染毒后第 3 天的皮肤组织已发生一定程度的损伤,并呈现出轻微的炎性反应;染毒后第 7 天皮肤组织损伤加重,真皮内可见大量炎性细胞浸润。而阳性治疗对照组及治疗组 5 经药物处理后,动物的皮

肤损伤程度及炎性反应均较染毒阴性对照组轻。

从评分结果看(表 3),治疗组 5 的病理损伤评分较其他治疗组以及染毒阴性对照组偏低($P < 0.05$),而与阳性治疗组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示治疗组 5 的药物能较早地有效减轻芥子气所致染毒创面的炎性反应并促进创面愈合。

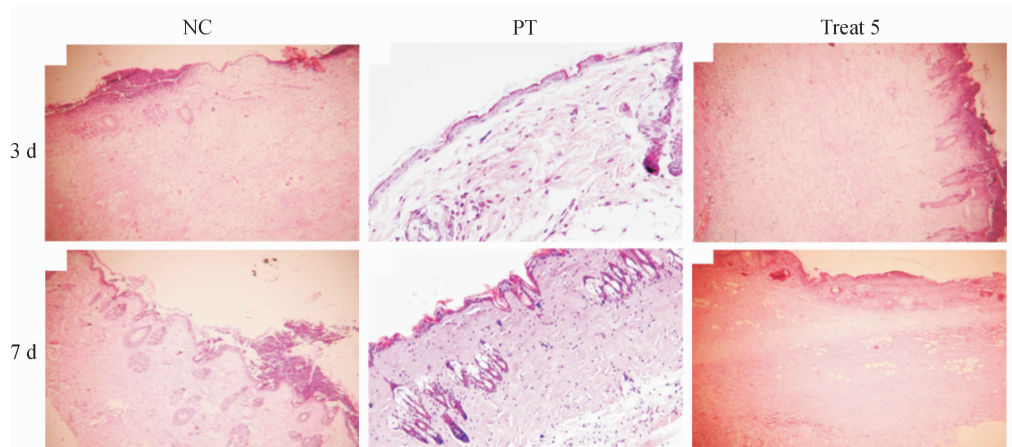


图 1 各组染毒创面在药物处理后第 3 天和第 7 天的病理切片

Fig 1 Pathological findings of contaminated wounds of each group on day 3, 7 after treatment

NC: Negative contamination group; PT: Positive treatment group; Treat 5: 0.02 g/mL resveratrol+2.08 μg/mL bFGF. Original magnification: ×40

表 3 染毒创面病理损伤(H-E 染色)的评分比较

Tab 3 Comparison of pathological damage score of contaminated wounds in different groups(H-E staining)

$n=3, \bar{x} \pm s$

Group	Time			
	3 d	5 d	7 d	14 d
Negative contamination	6.33±2.49	7.00±3.25	8.33±2.57	6.67±2.24
Positive treatment	5.33±1.81*	6.00±3.25*	7.33±2.57*	6.00±2.24*
Treat 1	5.67±2.34	6.33±2.87*	7.67±3.43	6.33±1.97
Treat 2	6.00±2.12	6.67±2.79	7.70±2.88	6.33±2.01
Treat 3	5.67±1.93	6.67±2.75	7.67±3.26	6.00±1.65*
Treat 4	5.67±2.59	6.67±3.38	7.00±2.65*	6.33±2.31
Treat 5	5.00±2.01*	5.67±2.80*	6.67±2.71*	5.67±2.42*
Treat 6	5.67±2.41	6.33±2.56*	7.67±3.22	6.33±1.90
Treat 7	5.67±2.68	6.67±2.42	8.00±3.03	6.67±1.74
Treat 8	6.00±2.02	6.67±3.23	7.67±2.48	6.00±2.30*
Treat 9	5.67±1.73	6.67±2.86	8.00±2.54	6.67±2.05
Treat 10	5.67±2.13	6.33±2.59*	7.67±2.89	6.33±2.16
Treat 11	5.67±1.84	6.67±2.36	7.33±3.07*	6.33±1.68

Treat 1: 0.04 g/mL resveratrol+0.42 μg/mL basic fibroblast growth factor(bFGF); Treat 2: 0.04 g/mL resveratrol+2.08 μg/mL bFGF; Treat 3: 0.04 g/mL resveratrol+4.17 μg/mL bFGF; Treat 4: 0.02 g/mL resveratrol+0.42 μg/mL bFGF; Treat 5: 0.02 g/mL resveratrol+2.08 μg/mL bFGF; Treat 6: 0.02 g/mL resveratrol+4.17 μg/mL bFGF; Treat 7: 0.01 g/mL resveratrol+0.42 μg/mL bFGF; Treat 8: 0.01 g/mL resveratrol+2.08 μg/mL bFGF; Treat 9: 0.01 g/mL resveratrol+4.17 μg/mL bFGF; Treat 10: 0.04 g/mL resveratrol; Treat 11: 4.17 μg/mL bFGF. * $P < 0.05$ vs negative contamination

3 讨论

芥子气又称 β, β' -二氯二乙基硫醚, 可与许多亲核性基团如羟基、氨基、巯基、咪唑基等反应, 造成正常组织损伤。芥子气中毒可造成皮肤的严重损伤, 它对皮肤有强烈的渗透性, 能直接损伤组织细胞, 引起炎症反应^[6], 出现红斑、水肿、糜烂、坏死等, 被吸收后可导致全身中毒^[7-8]。鉴于芥子气持久、稳定、致伤广泛等特点, 许多国家至今仍将其作为军队装备的化学战剂之一^[9-10]。芥子气的致毒机制涉及的分子机制较为复杂, 目前已经得到广泛认可的机制为芥子气通过烷化作用对细胞中的 DNA、脂质分子和相关酶类造成破坏, 引发氧化应激和炎症反应等损伤效应^[11]。芥子气中的硫原子具有很强的亲电性, 能够与生物大分子中的亲核性原子(如 S、O、N 等)形成共价键, 造成生物大分子损伤。芥子气可以诱发 DNA 分子交联, 破坏 DNA 结构, 阻碍其进行转录和翻译, 造成细胞周期阻滞, 导致细胞凋亡或坏死, 产生局部炎症反应。芥子气还可与谷胱甘肽在体内形成加合物, 降低体内的谷胱甘肽含量, 使代谢产生的氧自由基等活性基团无法被中和, 引发氧化应激, 造成脂质氧化和细胞膜破坏, 使细胞损伤或死亡^[12]。此外, 芥子气造成的损伤还包括对细胞骨架蛋白的破坏和细胞内钙质失衡等^[13]。

白藜芦醇作为一种从植物中提取的天然化合物, 已被证实有广泛的药用价值。现已证实, 白藜芦醇可通过提高超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性, 降低一氧化氮等氧化物的水平, 发挥抗氧化和抗自由基的作用。白藜芦醇还可以通过抑制 NF- κ B 和 AP-1 的活性, 进而降低血清中 IL-6、IL-8 的含量, 减少诱生型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧化酶-2(COX-2)的合成, 从而抑制促炎因子和炎症介质的释放, 起到抗炎的作用^[14]。此外, 白藜芦醇还能通过与长寿基因 SIRT1 作用, 发挥抗衰老功能^[15]。对于芥子气所致皮肤损伤白藜芦醇也具有有良好的治疗效果^[16]。

bFGF 可由多种细胞合成分泌, 对细胞的增殖及诱导分化均有一定作用, 在临床上广泛用于创面修复和皮肤损伤, 具有促皮肤组织细胞生长、抗衰老、抗氧化、促修复等功能^[5, 17]。

白藜芦醇和 bFGF 作为单独的外用药物治疗皮

肤中毒引起的红斑、水肿、糜烂、坏死等有较好效果, 但将二者联合使用治疗皮肤染毒损伤, 特别是芥子气染毒所致皮肤损伤还未见报道。本实验将白藜芦醇和 bFGF 按照不同比例配制成联合药物凝胶, 涂抹到芥子气致伤创面。实验中通过对染毒动物对照组及各治疗组的创面皮损变化情况和组织病理的形态改变情况进行比较, 筛选出治疗效果最佳的配制比例。实验结果显示, 治疗组 5 的联合药物对芥子气致伤创面有很好的治疗效果, 可缓解染毒皮肤组织炎症反应, 并促进创面愈合。病理检测结果显示, 治疗组 5 创面的胶原纤维和弹力纤维病变较轻, 恢复较快, 提示创面在吸收药物后可在一定程度上减少芥子气对真皮结缔组织的损伤, 并促进组织重建, 其治疗效果明显好于其他配制比例的药物, 以上 2 种药物联合治疗芥子气创面的最佳比例为 0.02 g/mL 的白藜芦醇和 2.08 μ g/mL 的 bFGF。

本次实验所采用的致伤模型是前期实验中应用较为成熟的动物模型, 其染毒后的损伤程度较为稳定。而不同的损伤程度对于白藜芦醇和 bFGF 联合药物凝胶剂的治疗效果也应会产生一定影响。本实验中所筛选出的药物是否在不同程度的染毒创面中都保持最佳的治疗效果, 还需进一步验证。本实验中所使用的白藜芦醇和 bFGF 联合药物凝胶剂治疗芥子气染毒创面的作用机制也需进一步探索。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Thiermann H, Worek F, Kehe K. Limitations and challenges in treatment of acute chemical warfare agent poisoning[J]. Chem Biol Interact, 2013, 206: 435-443.
- [2] Weinberger B, Laskin J D, Sunil V R, Sinko P J, Heck D E, Laskin D L. Sulfur mustard-induced pulmonary injury: therapeutic approaches to mitigating toxicity[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2011, 24: 92-99.
- [3] Kadar T, Horwitz V, Sahar R, Cohen M, Cohen L, Gez R, et al. Delayed loss of corneal epithelial stem cells in a chemical injury model associated with limbal stem cell deficiency in rabbits[J]. Curr Eye Res, 2011, 36: 1098-1107.
- [4] 贾丽丽, 李远宏, 吴严, 郑颖娜, 姜黎黎. 白藜芦醇对模

- 拟日光照射后黑素和朗格汉斯细胞的影响[J]. 中国美容医学, 2010, 19: 999-1002.
- [5] 王小兵, 王晓健, 张宝林. 创伤愈合中 bFGF bFGF 受体的研究进展及其对表皮干细胞的影响[J]. 山西医药杂志, 2007, 36: 618-620.
- [6] 吴建华, 吕挺, 朱明学, 廖万清. 不同药物对猪皮肤芥子气损伤创面愈合的影响[J]. 海军医学杂志, 2001, 22: 193-195.
- [7] 郑庆虎, 于蕊, 刘强, 赵静, 徐立, 周欣, 等. 雌马酚对芥子气所致家兔皮肤损伤的治疗作用及其机制的初步研究[J]. 第二军医大学学报, 2012, 34: 818-823.
- Zheng Q H, Yu R, Liu Q, Zhao J, Xu L, Zhou X, et al. Therapeutic effect of equol on local skin wounds caused by mustard gas in rabbits and related mechanism[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 34: 818-823.
- [8] Kehe K, Szinicz L. Medical aspects of sulphur mustard poisoning[J]. Toxicology, 2005, 214: 198-209.
- [9] Fichtner S, Hofmann J, Möller A, Schrage C, Giebelhausen J M, Böhringer B, et al. Decomposition of 2-chloroethylethylsulfide on copper oxides to detoxify polymer-based spherical activated carbons from chemical warfare agents[J]. J Hazard Mater, 2013, 262: 789-795.
- [10] Ebadi A, Ahmadi F, Ghanei M, Kazemnejad A. Spirituality; a key factor in coping among Iranians chronically affected by mustard gas in the disaster of war[J]. Nurs Health Sci, 2009, 11: 344-350.
- [11] Ghanei M, Harandi A A. Molecular and cellular mechanism of lung injuries due to exposure to sulfur mustard; a review[J]. Inhal Toxicol, 2011, 23: 363-371.
- [12] Pohanka M, Stetina R, Svobodova H, Ruttikay-Nedecky B, Jilkova M, Sochor J, et al. Sulfur mustard causes oxidative stress and depletion of antioxidants in muscles, livers, and kidneys of Wistar rats[J]. Drug Chem Toxicol, 2013, 36: 270-276.
- [13] Black A T, Joseph L B, Casillas R P, Heck D E, Gerecke D R, Sinko P J, et al. Role of MAP kinases in regulating expression of antioxidants and inflammatory mediators in mouse keratinocytes following exposure to the half mustard, 2-chloroethyl ethyl sulfide[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2010, 245: 352-360.
- [14] 楼旭丹, 汪海东, 夏世金, 孙涛. 白藜芦醇抗衰老研究新进展[J]. 成都医学院学报, 2012, 7: 352-355.
- [15] Liu B, Ghosh S, Yang X, Zheng H, Liu X, Wang Z, et al. Resveratrol rescues SIRT1-dependent adult stem cell decline and alleviates progeroid features in laminopathy-based progeria[J]. Cell Metab, 2012, 16: 738-750.
- [16] 刘继勇, 郝天龙, 朱全刚, 孙华君, 吴建华. 抗芥子气皮肤损伤新药白藜芦醇纳米乳的制备及体外特性研究[C]// 2011年中国药学会大会暨第11届中国药师周论文集. 北京: 中国药学会, 2011.
- [17] Losi P, Briganti E, Errico C, Lisella A, Sanguinetti E, Chiellini F, et al. Fibrin-based scaffold incorporating VEGF- and bFGF-loaded nanoparticles stimulates wound healing in diabetic mice[J]. Acta Biomater, 2013, 9: 7814-7821.

[本文编辑] 魏学丽