

# 水凝胶在放射损伤救治及辐射防护中的应用研究

王睿昊, 刘玉龙

苏州大学附属第二医院, 江苏 苏州 215004

**摘要:** 水凝胶是一类具有亲水基团, 能被水溶胀但不溶于水的具有三维网络结构的高分子聚合物。由于具有良好的生物相容性等多种医学特性, 水凝胶已作为一种新型生物医学材料广泛应用于伤口敷料、药物载体、组织支架等多个医学领域。本文仅介绍了水凝胶在放射损伤救治及辐射防护中的应用。

**关键词:** 水凝胶; 放射烧伤; 放射性肠炎; 辐射防护

中图分类号: R142<sup>+</sup>.3 文献标识码: R 文章编号: 1004-714X(2018)04-0299-03

## Research progress on the application of hydrogel in the treatment of radiation injury and radiation protection

WANG Ruihao, LIU Yulong

Second Afiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004 China

**Abstract:** Hydrogel is a kind of polymer with three dimensional network structure which has hydrophilic group and can be swelled by water but not soluble in water. As a new biomedical material, hydrogel has been widely used in wound dressing, drug carrier, tissue scaffold and many other medical fields. In this paper, the application of hydrogel in the treatment of radiation injury and radiation protection is introduced in detail.

**Key words:** Hydrogel; Radiation Burn; Radiation Enteritis; Radiation Protection

水凝胶<sup>[1]</sup>是一类由亲水基团和疏水基团聚合而成的高分子交联聚合物, 不仅能吸收大量水分显著溶胀且继续保持其原有结构而不被溶解。水凝胶与生命体组织相似, 具有类似细胞外基质的结构, 在接触机体时可表现出良好的生物相容性。因此, 水凝胶已作为一种新型生物医学材料广泛应用于伤口敷料、药物载体、组织支架等多个医学领域。

目前电离辐射在我国工业、农业、医学、国防等诸多领域得到广泛应用, 然而在放射性核素生产、检修、运输和使用过程中不断出现各种核事故、核反应堆事故、肿瘤放疗事故等电离辐射引起的急性放射损伤受到了人们的关注。水凝胶在伤口敷料、药物载体等多方面的应用也是防治放射损伤的措施之一。本篇综述了不同类型水凝胶在放射损伤救治及辐射防护中的应用。

### 1 放射损伤救治

#### 1.1 放射皮肤损伤

##### 1.1.1 疾病特征 不同于一般烧烫伤或创伤, 放射性

烧伤是一种难愈性皮肤损伤, 其病变特征为炎症反应减弱, 细胞增殖再生受抑, 局部组织微循环缺血缺氧, 尤其是伤口反复破溃不愈。一般烧烫伤或创伤时, 局部创面会持久分泌大量的细胞生长因子, 这些因子是调控炎症细胞、血管再生和创伤愈合的决定性环节。而放射性烧伤时, 血管内皮细胞和成纤维细胞等严重受损, 生长因子分泌量锐减, 是伤伤口经久不愈的主要原因之一<sup>[2-3]</sup>。在接受放射治疗的癌症患者中, 有一半以上在治疗期间会出现放射性皮炎, 根据其治疗和固有的患者因素, 其严重程度有所不同<sup>[4]</sup>。

1.1.2 新型水凝胶辅料 创面愈合一直是医学界治疗烧烫伤(包括放射性烧伤)面临的最基本和最关键问题之一, 而具备防污染与促进创面愈合等功能的新水凝胶辅料成为其研发热点。Censabella<sup>[5]</sup>等人对一组乳腺癌术后放疗前后应用水凝胶的患者(预防性水凝胶组)与相应的历史对照组进行试验比较后得出: 相较于右旋泛醇乳膏, 水凝胶敷料可以延缓放疗所致皮肤湿性脱屑(RID)的发病时间, 降低 RID 的发生率, 但预防性应用水凝胶与顺行应用相比没有统计学

作者简介: 王睿昊(1992-), 女, 江苏无锡人, 硕士, 从事放射损伤的基础和临床研究。

通讯作者: 刘玉龙, E-mail: yulongliu2002@suda.edu.cn

上的显著优势。杨占山<sup>[6]</sup>等人于 2000 年制备出了 PEO/PVA 水凝胶伤口敷料,并指出相较于传统敷料,惰性水凝胶敷料有多方面优势,包括可使氧气和水分自由通过而阻止微生物渗入;可吸收组织渗液,形成愈合最佳微环境;促进创面细胞增殖,加速血管和上皮再生;与创面无黏连,保护新生肉芽组织。Legeza<sup>[7]</sup>等人于 2004 年报道了一种惰性水凝胶敷料,他们通过建立放射复合烧伤的放烧复合伤(CRI)和单纯热烧伤的大鼠模型,研究认为相较于传统敷料,惰性水凝胶敷料可以更加有效地促进创面上皮化,加速肉芽组织的生成;同时相较于单纯热烧伤,惰性水凝胶敷料治疗放烧复合伤的愈合时间较长。要对 CRI 进行充分的局部治疗,还需要仔细选择与创面修复过程和周期相对应的抗氧化药剂。因此,基于应用多组分复合制剂和调节多种修复机制的综合治疗方案具有良好的应用前景,而研发具备抗菌、抗炎、抗氧化和辐射防护化合物在内的复合伤口敷料成为了新型敷料的发展趋势。

1.1.3 药物控释水凝胶 近年有研究<sup>[8]</sup>表明,八大家族细胞生长因子与创伤修复存在密切的关联。由于放烧复合伤时内源性生长因子分泌量极少,外源性生长因子的应用对于创面愈合起到了关键作用<sup>[3]</sup>。然而,细胞生长因子的生物半衰期很短,只能持续几十分钟甚至数秒钟。重组细胞生长因子及其表达载体经肌肉注射进入体内很快就被机体内酶系统降解,作用时间短;若加大注射剂量,容易对机体产生严重的毒副作用。杨占山等人应用辐射接枝和冻融循环技术制备出了 PEO/PVA 水凝胶药物控释膜<sup>[9]</sup>,并在该水凝胶内加入抗生素醋酸氨苄磺胺进一步研究,发现抗生素可在 24 小时内迅速释放达高峰,并将有效药物浓度时间控制在长达 7 天<sup>[10]</sup>。在放烧复合伤的愈合机制和抗生素药物控释水凝胶研究的基础上,杨占山等人又研发了高效控释关键细胞生长因子蛋白的新型水凝胶药物控释膜,该项研究可使放烧复合伤创面提前 8 天愈合。Park<sup>[11]</sup>等人于 2016 年研制出了含生物活性分子 P 物质和转化生长因子- $\beta 1$  的温敏性壳聚糖微粒子聚醚水凝胶复合物,并通过设计  $^{60}\text{Co}\gamma$  射线辐照放射性烧伤裸鼠模型,证实了其在放射性烧伤再生修复中的应用潜力。

## 1.2 放射性肠炎

1.2.1 疾病特征 放射性肠炎是恶性肿瘤患者接受腹盆腔放射治疗时常出现的并发症之一,其中累积直肠和结肠最为多见,偶见于核事故受大剂量电离辐射照射所致急性肠型放射病。临床表现可为腹痛腹泻、

排便次数增多、里急后重、便血等症状,常见原发疾病是直肠癌、妇科肿瘤、前列腺癌等。尽管现代治疗方案、放射设备和放射技术、影像学不断更新、完善、发展,但随着癌症发病率逐渐攀升,需要接受放射治疗的病人逐渐增多,放射性肠炎发病率仍在逐步上升。

1.2.2 可注射水凝胶间隔 温度敏感型可注射水凝胶是一类可随温度变化进行固液两相转变的高分子聚合物凝胶,常常被应用于组织支架工程。据 2013 年报道称<sup>[12]</sup>,在美国多达 20% 的患者在接受局部晚期宫颈癌的放化疗后可能会在照射区域复发。然而复发病灶周围正常组织,尤其是肠道往往不能耐受二次标准剂量放疗,导致复发病灶无法被治愈。Viswanatha<sup>[12]</sup>等人报道了一种用于妇科肿瘤复发患者的水凝胶临时间隔材料,该种水凝胶在经直肠超声引导下达到患者的阴道和直肠之间的脂肪平面。有临床数据显示,在应用该种水凝胶间隔后照射野内肠道辐射剂量明显减少。水凝胶间隔的优势在于能将照射野内的正常组织完全分离,包括直肠、小肠,从而实现了尽可能地提升复发病灶的放疗剂量,同时显著降低了二次受照周边正常组织的辐射剂量。Hamstra<sup>[13]</sup>等人于 2017 年报道了一种用于前列腺癌放射治疗的直肠水凝胶间隔,在图像引导调强放射治疗的单盲随机 III 期试验结果中证实,水凝胶间隔适用安全,耐受性好,能显著降低直肠的辐射剂量,降低放射性肠炎的发病率。

## 2 辐射防护

2.1 辐射屏蔽材料现状 随着核能技术在现代工业、农业、国防等领域中的广泛应用,传统的辐射防护材料已难以满足更高的防护要求。而许多新型辐射防护材料都有各自的不足,比如含重金属物质的污染性、理化性能差、制备工艺复杂、造价高昂等<sup>[14]</sup>,难以满足不同领域的辐射防护要求。因此,我们需要寻求其他新型辐射屏蔽材料来满足各种需求。

2.2 水凝胶中子屏蔽材料 水凝胶的基本成分和所吸收的大量水分里均含有大量质子 H,而质子 H 具有慢化中子的作用。近几年,人们将富含质子 H 的水、聚乙烯、聚丙烯等有机聚合物应用于中子屏蔽材料中。李清华<sup>[15]</sup>等人报道了一种 PVA/PEO 水凝胶中子屏蔽材料,将 PVA、PEO 以及去离子水按一定比例混合,同时掺入重金属离子和稀土元素,应用冻-融法通过物理交联的方式合成了 12 块不同厚度的水凝胶,并通过 Monte Carlo 模拟计算方法测试其性能。结果显示 10 cm 厚的含金属 PVA/PEO 水凝胶屏蔽效果对

2.45 MeV 快中子辐射有明显的屏蔽作用。相较于其他新型辐射屏蔽材料,该水凝胶具有良好的理化性能、制备工艺简易、无需特殊设备、成本造价低、不排放废气污染环境等多方面优势。

### 3 结语

水凝胶与生命体组织相似,蛋白质等生物大分子不易黏附于水凝胶的表面,故水凝胶在接触血液、体液及组织器官时可表现出良好的生物相容性。它在性质上接近细胞外基质,能吸收大量水份,从而减少与机体组织的机械摩擦。它既不影响机体内环境的代谢过程,又可作为代谢产物的排出通道。此外,水凝胶的基本成分和所吸收的大量水分里均含有大量能慢化中子的质子 H。因此,水凝胶在伤口敷料、药物载体、组织工程等方面都有广阔的发展前景,同时对放射损伤救治以及辐射防护领域具有重要的应用价值。

### 参考文献

- [1] Buwalda SJ, Boere KWM, Dijkstra PJ, et al. Hydrogels in a historical perspective; from simple networks to smart materials[J]. J Control Release, 2014, 190: 254 – 273.
- [2] 宋述强, 程天民, 林远.  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  射线照射后伤口组织生长因子基因表达的变化及苯妥英钠的作用[J]. 中华放射医学与防护杂志, 1999, 19(3): 191 – 193.
- [3] Hom DB, Medhi K, Assefa G, et al. Vascular effects of sustained – release fibroblast growth factors [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1996, 105(2): 109 – 116.
- [4] Seité S, Bensadoun RJ, Mazer JM. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis[J]. Breast Cancer (Dove Med Press), 2017, 9: 551 – 557.
- [5] Censabella S, Claes S, Orlandini M, et al. Efficacy of a hydroactive colloid gel versus historical controls for the prevention of radiotherapy – induced moist desquamation in breast cancer patients[J]. Eur J Oncol Nurs, 2017, 29: 1 – 7.
- [6] 杨占山, 朱南康, 杨淑琴, 等. PEO/PVA 水凝胶伤口敷料的毒性和疗效评价[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2000, 18(2): 113 – 116.
- [7] Legeza VI, Galenko – Yaroshevskii VP, Zinovev EV, et al. Effects of new wound dressings on healing of thermal burns of the skin in acute radiation disease[J]. Bull Exp Biol Med, 2004, 138(3): 311 – 315.
- [8] Kameyama H, Udagawa O, Hoshi T, et al. The mRNA expressions and immunohistochemistry of factors involved in angiogenesis and lymphangiogenesis in the early stage of rat skin incision wounds[J]. Leg Med, 2015, 17(4): 255 – 260.
- [9] Yang Zhanshan, Zhu Nankang, Yang shuqin, et al. Study of irradiation graft of poly (ethylene oxide) hydrogel films[J]. J Radiat Res Radiat Proces, 1999, 17(1): 9 – 14.
- [10] 杨占山, 朱南康, 杨淑琴. 含药聚氧化乙烯共聚水凝胶的制备及性能研究[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 1999, 17(4): 214 – 217.
- [11] Park SJ, Cho W, Kim MS, et al. Substance – P and transforming growth factor –  $\beta$  in chitosan microparticle – pluronic hydrogel accelerates regenerative wound repair of skin injury by local ionizing radiation[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2017, 1 – 7.
- [12] Viswanathan AN, Damato AL, Nugyen PL, et al. Novel use of a hydrogel spacer permits reirradiation in otherwise incurable recurrent gynecologic cancers[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(34): e446 – 447.
- [13] Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, et al. Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 97(5): 976 – 985.
- [14] 陈博, 姜志鹏, 罗青松, 等. 核辐射屏蔽材料的研究进展[J]. 西部皮革, 2016, 38(20): 23 – 24.
- [15] 李清华, 岳凌, 杨淑琴, 等. 中子辐射屏蔽材料 PVA/PEO 水凝胶的制备及其作用研究[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2010, 28(2): 98 – 102.

收稿日期: 2018 – 02 – 21