

硫糖铝防治小鼠放射性口腔黏膜炎的实验研究

徐剑浩^{1,2,3}, 罗锐^{1,2,3}, 张思^{1,2,3}, 邱景艺^{1,2,3}, 陈铭晟^{1,2,3*}

¹重庆医科大学附属口腔医院, 重庆

²口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室, 重庆

³重庆市口腔生物医学工程重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年1月16日; 录用日期: 2025年1月26日; 发布日期: 2025年2月24日

摘要

目的: 探索硫糖铝对小鼠放射性口腔黏膜炎(radiation-induced oral mucositis; RIOM)的治疗效果及其可能机制。材料和方法: 建立小鼠RIOM模型, 从小鼠辐照完成后至处死小鼠期间, 每日使用硫糖铝局部涂抹小鼠舌背, 观察溃疡情况, 并行组织病理学和WB检测。结果: 18 Gy γ 射线大剂量一次性照射头颈部后第9天小鼠舌部出现明显的溃疡。与单纯辐照组相比, 硫糖铝处理组小鼠舌背溃疡面积较小, 舌背黏膜基底层细胞更多, 组织内促凋亡蛋白Bax和Caspase-3水平显著降低, 抗凋亡蛋白Bcl-2水平显著升高。结论: 使用硫糖铝治疗能改善RIOM小鼠的舌背黏膜情况, 推测可能是通过形成局部屏障、促进细胞增殖、抗细胞凋亡、清除自由基等方面作用从而减轻口腔黏膜局部炎症, 促进黏膜炎愈合。

关键词

放射性口腔黏膜炎, 硫糖铝, 放射治疗, 小鼠

Experimental Study on the Prevention of Radiation-Induced Oral Mucositis in Mice by Sucralfate

Jianhao Xu^{1,2,3}, Rui Luo^{1,2,3}, Si Zhang^{1,2,3}, Jingyi Qiu^{1,2,3}, Mingsheng Chen^{1,2,3*}

¹Chongqing Medical University Affiliated Stomatological Hospital, Chongqing

²Chongqing Key Laboratory for Oral Diseases and Biomedical Sciences, Chongqing

³Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing

Received: Jan. 16th, 2025; accepted: Jan. 26th, 2025; published: Feb. 24th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 徐剑浩, 罗锐, 张思, 邱景艺, 陈铭晟. 硫糖铝防治小鼠放射性口腔黏膜炎的实验研究[J]. 药物化学, 2025, 13(1): 61-69. DOI: 10.12677/hjmce.2025.131007

Abstract

Purpose: To investigate the therapeutic effects of sucralfate on radiation-induced oral mucositis (RIOM) in mice and explore its potential mechanisms. **Materials and Methods:** A mouse model of RIOM was established. From the completion of irradiation until euthanasia, sucralfate was topically applied to the dorsal tongue of mice daily. Ulcer conditions were observed, and histopathological and Western blot (WB) analyses were performed. **Results:** On the 9th day after a single high-dose (18 Gy) γ -ray irradiation of the head and neck, significant ulcers appeared on the tongues of mice. Compared to the irradiation-only group, the sucralfate-treated group exhibited smaller ulcer areas on the dorsal tongue, a greater number of basal layer cells in the dorsal tongue mucosa, significantly reduced levels of pro-apoptotic proteins Bax and Caspase-3, and significantly increased levels of the anti-apoptotic protein Bcl-2. **Conclusion:** Treatment with sucralfate improved the mucosal condition of the dorsal tongue in RIOM mice. It is hypothesized that sucralfate may alleviate local inflammation and promote mucosal healing through mechanisms such as forming a local barrier, promoting cell proliferation, inhibiting apoptosis, and scavenging free radicals.

Keywords

Radiation-Induced Oral Mucositis, Sucralfate, Radiotherapy, Mice

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

放射性口腔黏膜炎(radiation-induced oral mucositis; RIOM)是由放射线的细胞毒性导致的口腔黏膜组织的一系列破坏,其主要临床表现为局限于口、咽、舌部的红肿、糜烂和溃疡[1]。常见于接受放射治疗的口腔癌、鼻咽癌以及口咽癌患者,也可见于骨髓移植术前接受大剂量放射治疗的恶性血液肿瘤患者,在所有接受放射治疗的头颈部恶性肿瘤患者中,RIOM的发病率约为80%[2]。其致病因素可能与辐照剂量、患者生活习惯、患者自身状态以及遗传免疫等因素有关[3]-[5]。重度RIOM症状除了会造成患者口腔黏膜剧烈疼痛以外,还会使患者进食困难,甚至需要营养支持治疗甚至中断放射治疗[6],严重影响患者生活质量。

硫糖铝(Sucralfate)作为一种黏膜保护剂,可在黏膜损伤处形成一层复合物,起到保护和屏障作用,同时缓解疼痛,提高口腔黏膜的自我愈合能力。目前,硫糖铝在消化道溃疡和炎症性肠病等黏膜损伤性疾病的治疗领域中应用较为广泛[7],也有硫糖铝应用于放射性肠炎的报道[8][9],但鲜有硫糖铝用于RIOM的明确报道。因此,本实验目的在于探究硫糖铝这一药物对于RIOM的作用,同时初步探索硫糖铝治疗RIOM的可能机制,为RIOM的治疗提供新的思路。

2. 材料

2.1. 实验设备

60 Co 源 γ 射线辐照装置,由第三军医大学辐照中心提供;组织研磨机(JX-FSTPRP-32,上海净信实业发展有限公司);石蜡包埋机(科建化工,中国);PowerPac™ 基础电泳仪电源、电泳槽、梳子(Bio-rad,

美国)。

2.2. 实验材料

苏木素-伊红染液(索来宝, 中国); Ki67 一抗(赛默飞, 美国); 甲苯胺蓝(索来宝, 中国); IL-6 一抗(三鹰, 中国); TNF- α 一抗(三鹰, 中国); Bax 一抗(三鹰, 中国); Bcl-2 (三鹰, 中国);

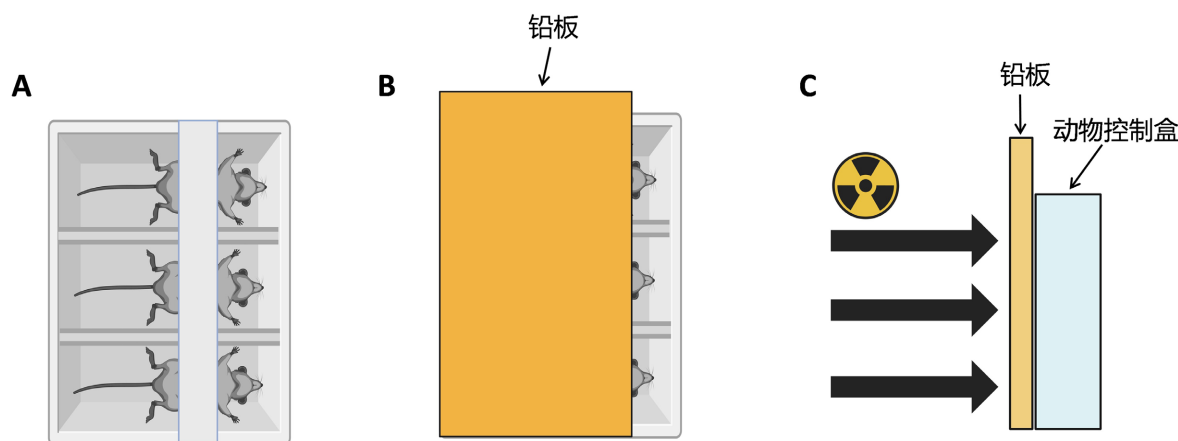
2.3. 实验动物

SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠(湖南斯莱克景达实验动物有限公司) 12 只, 体重 22~25 g, 7~8 周龄, 动物质量合格证号 SCXK (湘) 2019-0004, 无菌水与饲料维持供给, 辐照前适应性饲养一周, 12/12 小时光照节律。本实验已通过重庆医科大学伦理委员会审核, 伦理号: 2024 年伦审(157)号。

3. 实验方法

3.1. 辐照方法

采用单次大剂量辐照方法构建小鼠 RIOM 模型, 三溴乙醇腹腔注射麻醉小鼠(按 20 ul/g 给药), 起效后将小鼠仰卧位放置于有挡板的塑料盒中, 胶带固定, 头颈部以下部位使用铅板遮挡射线(图 1), γ 射线照射头颈部, 剂量率 0.443 Gy/min, 辐照总剂量为 18 Gy。



(A) 小鼠麻醉后仰卧位于动物控制盒中, 胶带固定。(B) 铅板遮挡小鼠头颈部以下部位。(C) 一次性大剂量射线辐照小鼠。

Figure 1. Schematic diagram of the establishment of the mouse radiation model

图 1. 小鼠辐射模型建立示意图

3.2. 处理

将接受辐照的小鼠重新放置原笼喂养, 维持灭菌水和饲养供给, 每天对小鼠的体重进行称重, 观察小鼠存活情况、口腔黏膜和面颊部的变化。同时, 于辐照当天结束后将辐照小鼠随机分为给药组和自然愈合组, 给药组($n=4$): 每日同一时间给予小鼠硫糖铝局部涂抹舌部一次, 单纯辐照组($n=4$)局部涂抹生理盐水作为对照, 给药后小鼠禁水食 30 分钟。未接受辐照的对照组($n=4$)不做任何处理。辐照后第 9 天使用二氧化碳箱处死小鼠, 取小鼠舌组织进行研究分析。

3.3. 1%甲苯胺蓝染色

将舌体组织置于 1%冰乙酸内 1 min 以去除舌体表面的黏液, 棉签擦拭除去表面杂质后置于 1%甲苯

胺蓝 1 min, PBS 涮洗后置于 1%冰乙酸 1 min, 棉签擦拭至无色素溶解, 拍照观察。

3.4. HE 染色

将小鼠舌组织置于 4%多聚甲醛溶液中固 24 小时后脱水包埋。石蜡切片机切片, 切片厚度 4 μm , 65℃烤片 2 小时。梯度酒精脱蜡后苏木素染色 2 min, 自来水冲洗, 自来水反蓝 5 min; 伊红染色 2 min, 自来水冲洗。二甲苯及梯度酒精脱水透明, 将切片置于通风处放置晾干后中性树脂封片。数字玻片扫描系统 Olympus vs200 扫描切片观察相同倍镜下随机选取 5 个视野, 使用 Image J 6.0 软件进行上皮厚度分析。

3.5. 免疫组化染色

石蜡切片置于 65℃烘箱中, 烤片两小时。二甲苯及梯度酒精脱蜡后, 1x 柠檬酸盐沸腾后将石蜡切片煮至 15 min, 自然冷却至室温。3%过氧化氢阻断 30 min, PBS 漂洗 5 分钟, 漂洗三次, 山羊血清封闭 1.5 h。滴加 Ki-67 抗体(1:600), 4℃孵育过夜, PBS 漂洗 5 min, 漂洗三遍后滴加酶标山羊抗小鼠/兔 IgG 聚合物, 室温孵育 1.5 h, 滴加 DAB 溶液, 显微镜下观察, 镜下出现棕褐色颗粒即停止反应。复染, 脱水透明后将切片置于通风处放置晾干后中性树脂封片。使用数字玻片扫描系统 Olympus vs200 扫描切片观察, 相同倍镜下随机选取 5 个视野, 使用 Image J 6.0 计数阳性颗粒。

3.6. 蛋白印记实验

蛋白提取: 处死小鼠剪下整条小鼠舌组织, PBS 清洁黏膜表面, 剪下舌黏膜溃疡组织, 放入 200 μL 的 RIPA 裂解液中, 放入事先预冷至 4℃的组织研磨机中, 研磨至不可见絮状沉淀物, 将获得的溶液 4℃低温离心机内 12,500 g 离心 12 min, 吸取上清。BCA 测定计算样本上样量, 按照测定的上样量添加蛋白样品。设置电泳程序: 上层胶(15 min, 恒压 80 V); 下层胶(40 min, 恒压 110 V), 观察到酚蓝染料泳动到分离胶的下缘时停止电泳。恒流 400 mA, 并在冰浴条件下维持 60 分钟, 将蛋白转移至 PVDF 膜上。转膜完成后, 封闭, 4℃一抗孵育过夜, 漂洗后二抗孵育 1 h 避光条件下, 以 1:1 比例混合 ECL 化学发光试剂盒中的 A 液和 B 液, 曝光并拍照。

3.7. 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。定量数据结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 GraphPad Prism10 软件作图, 独立样本 t 检验以及单因素方差分析。P < 0.05 差异认为有统计学意义。

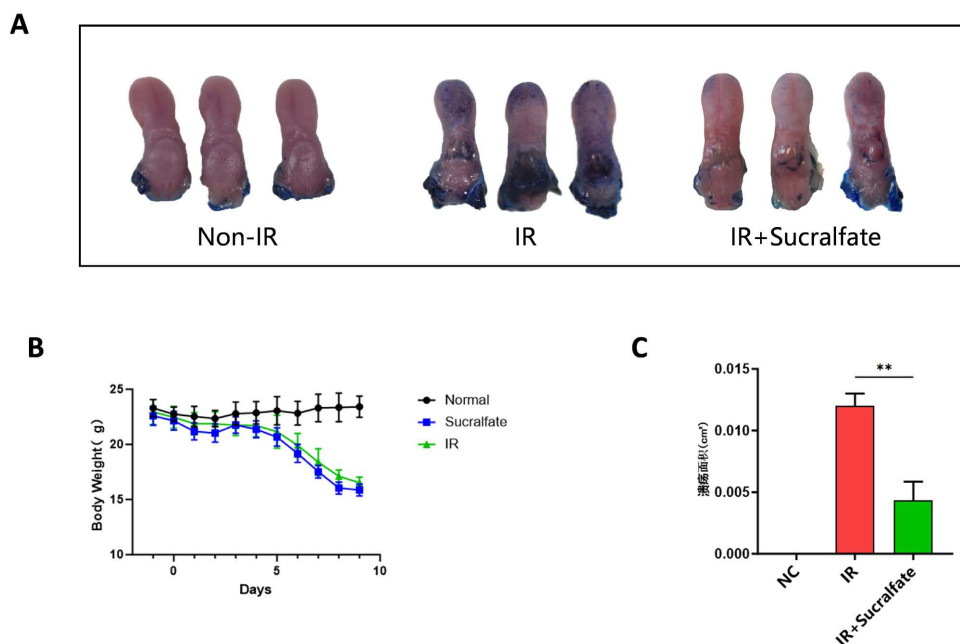
4. 实验结果

4.1. 小鼠体重变化

如图所示, 未经辐照的对照组小鼠体重缓慢上升, 辐照组和给药组的小鼠体重呈现早期不变, 从第 6 天开始体重明显下降(图 2B)。其中辐照组和治疗组与对照组相比, 体重差异均具有统计学意义(P < 0.05)。

4.2. 蔗糖铝处理对 RIOM 小鼠模型舌部溃疡情况的影响

1%甲苯胺蓝是一种活性染料, 在溃疡区域呈蓝色阳性着色。正常小鼠舌组织呈粉红色, 连续无缺损, 1%甲苯胺蓝无着色。IR 组舌背黏膜充血红肿, 溃疡区域可见明显 1%甲苯胺蓝阳性着色, 溃疡主要位于舌根部。蔗糖铝处理组小鼠舌背黏膜也出现溃疡区域, 但溃疡面积和严重程度明显低于辐照组小鼠(图 2A), 辐照组与治疗组之间差异存在统计学意义(图 2C)。

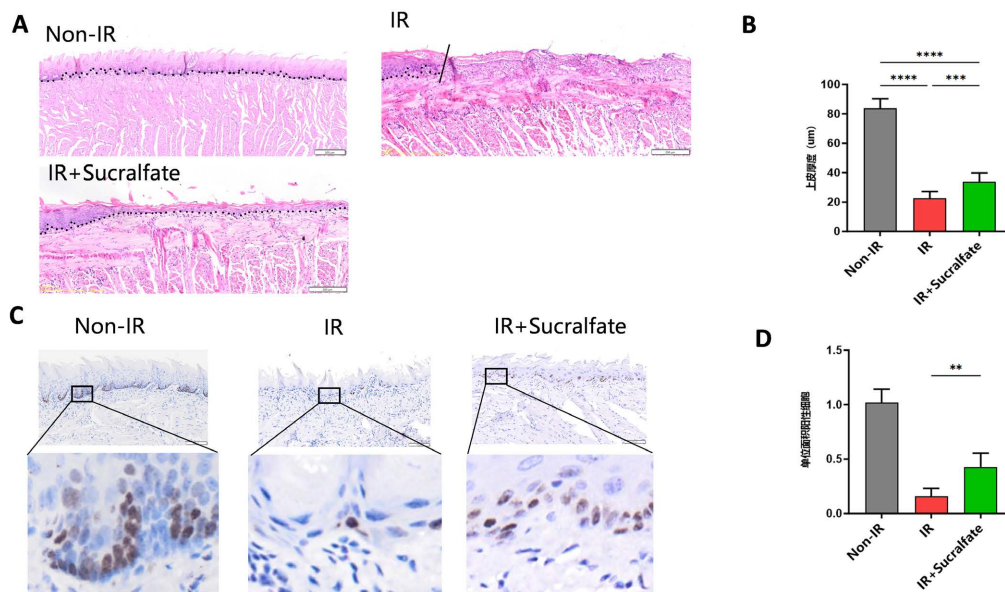


(A) 各组小鼠舌组织甲苯胺蓝染色, 深蓝色着色区域代表溃疡区域各组小鼠体重变化。(B) 各组小鼠体重变化。(C) 小鼠舌组织溃疡面积统计学分析($n = 4$)。(** $P < 0.01$)。

Figure 2. Sucralfate can improve the apparent symptoms of RIOM

图 2. 硫糖铝可以改善 RIOM 表现症状

4.3. 硫糖铝处理对 RIOM 小鼠模型舌部组织形态学的影响



(A) 小鼠舌组织 HE 染色, 点线部分代表基底层与黏膜下次分界, IR 组的黑色实线代表溃疡边界(黑色实线右侧无点线部分为溃疡区域, 黏膜连续性中断)(比例尺: 200 μm)。(C) 小鼠舌组织 Ki67 免疫组化染色, 深褐色颗粒为阳性细胞(比例尺: 100 μm)。(B) 小鼠舌组织上皮厚度定量分析($n = 4$)。(D) 小鼠舌组织 Ki67 染色统计学分析($n = 4$)。(** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$)。

Figure 3. Observation of morphological characteristics in mouse tongue tissue

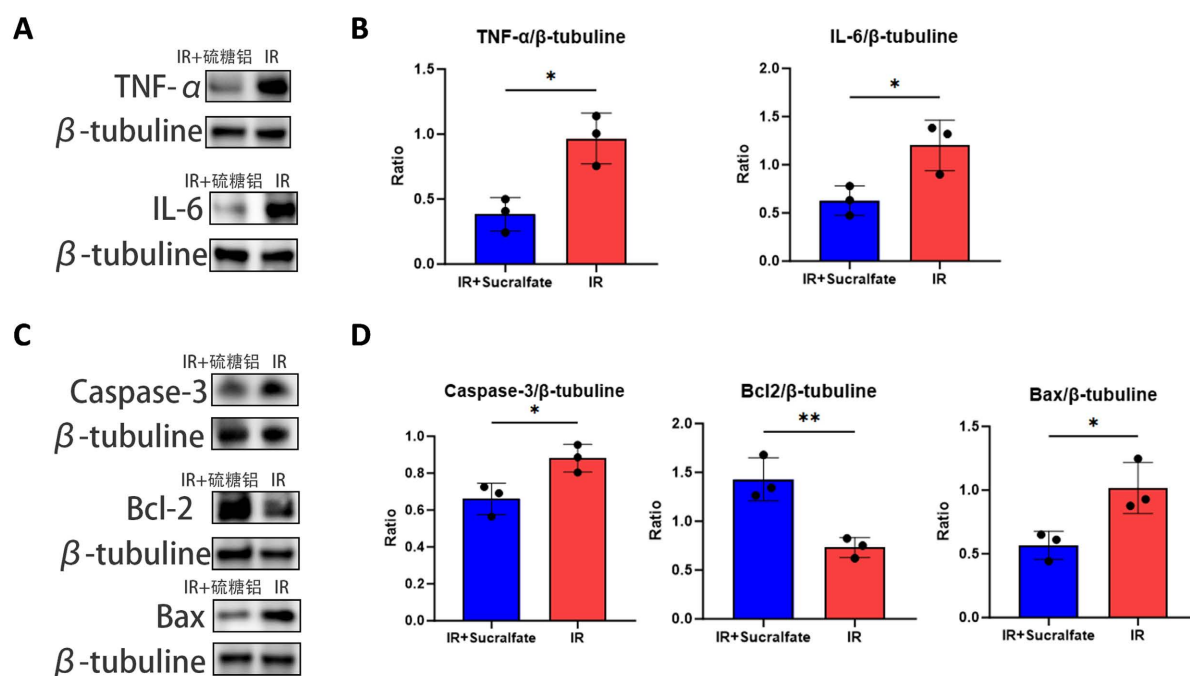
图 3. 小鼠舌部组织形态学的观察

正常组小鼠 HE 染色可见上皮连续性明显, 基底细胞和丝状乳头排列均匀。IR 组上皮坏死脱落形成溃疡, 大量炎性细胞浸润; 与 IR 组相比, 硫糖铝处理组未见明显溃疡, 上皮连续性存在, 丝状乳头部分存在。通过对组织上皮厚度定量分析, IR 组上皮脱落, 上皮连续性中断, 形成溃疡; 硫糖铝处理组上皮厚度萎缩程度较 IR 组较少(图 3A), 两组间差异存在统计学意义(图 3B)。Ki-67 标记增殖细胞进行免疫组化染色显示, 上皮黏膜基层 IR 组增殖细胞大幅减少, 在溃疡区域增殖细胞几乎消失; 而硫糖铝处理组增殖细胞仍较多存在, 呈波浪状排列于基层(图 3C), 两者之间存在统计学意义(图 3D)。

4.4. 硫糖铝处理对 RIOM 小鼠舌背黏膜中炎症因子和凋亡相关蛋白的影响

RIOM 小鼠舌背黏膜溃疡区域发生持续的炎症浸润, 通过 WB 实验检测小鼠舌背黏膜组织中的炎症因子的表达, 发现经过硫糖铝处理后, 降低了 IL-6 和 TNF- α 的表达(图 4A), 治疗组与对照组之间的差异存在统计学意义(图 4B)。

组织内促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达降低, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达升高(图 4C), 治疗组与对照组之间的差异存在统计学意义(图 4D)。



(A) WB 实验检测不同组间小鼠舌组织中 TNF- α 、IL-6 的表达。(B) 对 TNF- α 、IL-6 结果的统计学分析。(C) WB 实验检测不同组间小鼠舌组织中 Caspase-3、Bax、Bcl-2 的表达。(D) 对 Caspase-3、Bax、Bcl-2 结果的统计学分析。(* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$)。

Figure 4. Western blot experiment and quantitative analysis of mouse tongue tissue

图 4. 小鼠舌组织 WB 实验及定量分析

5. 讨论

Sonis 将 RIOM 的发病机制分为五个阶段: 初始期、初始损伤期、信号放大期、溃疡期以及愈合期 [10]。初始期, 射线的细胞毒性诱导细胞损伤, 引起细胞双链 DNA 断裂, 该过程反复进行可抑制细胞的转录和复制从而导致细胞死亡。同时, 射线可导致细胞释放活性氧(Reactive Oxygen Species; ROS)。辐射引起机体内活性氧持续位于高水平则会使 DNA 损伤持续存在。此外, 高 ROS 还可促进细胞信号传递进

一步激活炎症信号通路,使细胞毒性提高[11]。由于细胞增殖抑制,引起细胞更新速度减慢导致黏膜的完整性缺如形成溃疡,神经末梢暴露,疼痛剧烈。

本研究表明,硫糖铝局部涂抹于接受 18 Gy γ 射线的小鼠舌背,小鼠舌组织 RIOM 的临床症状明显减轻,硫糖铝处理组小鼠甲苯胺蓝深蓝色阳性溃疡区域面积明显减小($P < 0.01$)。小鼠舌组织 HE 染色结果表明,单纯辐照组溃疡区域上皮缺如,硫糖铝处理组小鼠溃疡区域上皮厚度相比于对照组变薄,但程度轻于单纯辐照组($P < 0.001$)。单纯辐照组小鼠舌组织上皮坏死脱落形成溃疡,舌乳头消失,上皮连续性中断,与单纯辐照组相比,硫糖铝处理组上皮连续性存在,舌乳头部分萎缩,炎症细胞较少浸润。硫糖铝中含有 8-硫酸蔗糖复合离子,可以与溃疡位置的蛋白渗出物结合形成屏障,有报道表明硫糖铝在溃疡病灶的结合作用明显强于正常黏膜,特异性屏障的形成可保护溃疡面,减少摩擦与外界细菌刺激,从而减轻黏膜炎的症状[12]。这可能是本实验中硫糖铝处理组 RIOM 症状明显减轻的因素之一。

硫糖铝处理组 RIOM 症状明显减轻的另一因素,可能在于硫糖铝处理增强了小鼠舌背黏膜增殖细胞的作用。在放射性黏膜炎的愈合过程中增殖细胞起到重要作用。本实验中 Ki-67 免疫组化染色结果显示单纯辐照组舌组织基底部增殖细胞明显减少,溃疡区域增殖细胞甚至完全消失,硫糖铝处理组舌组织上皮基底部仍有较多增殖细胞存在($P < 0.01$)。有研究表明硫糖铝可以激发成纤维细胞的增殖,其机制可能与硫糖铝可促进成纤维细胞生长因子(EGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)与组织结合有关[13]。Folkman 等报道,硫糖钠与 bFGF 具有很强的亲和力,可保护 bFGF 免受酸降解和失活[14],Konturek 等的研究表明 bFGF 的溃疡愈合涉及血管生成和细胞增殖。在早期皮肤创口愈合的过程中,局部应用 bFGF 和硫糖铝比单独应用硫糖铝或 bFGF 更有效地诱导细胞增殖[15]。考虑到本实验中硫糖铝促进细胞增殖修复的效果以及 bFGF 与硫糖铝的相互作用,在进一步的研究中,我们可以尝试将 bFGF 与硫糖铝联合应用,可能会获得更好的治疗效果。

硫糖铝处理组 RIOM 症状明显减轻的第三个因素,可能与其在一定程度上降低组织内炎症因子和促凋亡因子水平有关。有文献报道,过度的炎症反应和细胞氧化还原水平的失衡是导致溃疡或创口难以愈合的重要因素[16] [17]。在 RIOM 的病理机制中,NF- κ B 通路的激活导致大量炎症因子(如 TNF- α 和 IL-6)的释放,这些炎症因子的释放会严重刺激组织损伤和导致细胞凋亡。本实验中硫糖铝处理可以显著降低小鼠舌组织中 TNF- α 和 IL-6 的表达,从而降低了组织的炎症水平。有研究表明在胃粘膜损伤的发病机制中内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)刺激促炎细胞因子 TNF- α 的合成[18] [19]。Slomiany [20]等研究发现硫糖铝处理吲哚美辛导致的胃粘膜损伤可以使 ET-1 水平明显降低并且 IL-4 的水平升高,有文献报道[21] IL-4 可以抑制促炎因子 IL-6 的分泌。在本实验中,硫糖铝处理显著降低了小鼠舌组织中 TNF- α 和 IL-6 的表达。硫糖铝降低组织中 TNF- α 水平和 IL-6 的机制可能与硫糖铝对 ET-1 和 IL-4 的调节有关,具体机制还需进一步研究。另一方面,头颈部的放射治疗会引发口腔黏膜局部组织的缺氧状态,这种状态会通过提高磷酸化 p53 的水平来增强 p53 的稳定性,从而增加促凋亡因子 Bax 的表达,细胞增殖和凋亡的平衡被打破,最终导致口腔黏膜炎的发生[22]。硫糖铝处理能够降低组织中促凋亡因子 Bax 和 Caspase-3 的表达,同时抑制凋亡抑制因子 Bcl2 的表达降低。有研究表明,硫糖铝通过抑制 Caspase-3 引起的细胞凋亡来保护吲哚美辛导致的胃粘膜损伤[23],这也与本实验结果一致。这些结果表明,在本实验条件下,硫糖铝在一定程度上降低了组织内炎症因子和促凋亡因子水平。

在 RIOM 的发生的过程中,高水平的 ROS 是 DNA 持续损伤的重要因素,Martinez [24]等对结肠炎大鼠模型进行硫糖铝灌肠处理,检测炎症组织中丙二醛(Malonaldehyde; MDA)的浓度,以评估硫糖铝抗氧化作用。结果显示,使用硫糖铝灌肠剂处理的两周内,炎症组织 MDA 水平有显著下降,这种降低的现象可以持续大约四周。这些数据验证了硫糖铝具备清除炎症组织中氧自由基的能力,而这也有可能是硫糖

铝缓解 RIOM 的一种机制。

6. 结论

综上, 本研究的结果表明, 硫糖铝的应用能够显著减轻小鼠口腔黏膜炎的症状, 其机制在于在口腔黏膜溃疡区域形成特异性屏障保护, 同时在一定程度上促进细胞的增殖并抑制细胞凋亡相关因子的表达, 也有可能通过清除炎症组织中氧自由基来发挥作用。然而, 其对口腔黏膜炎的治疗机理还需要进一步的研究明确。此外, 如何在口腔这一充满唾液且动态变化强烈的区域保持硫糖铝对溃疡表面的持久作用, 也是需要进一步解决的问题。

参考文献

- [1] Maria, O.M. (2020) Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dental Abstracts*, **65**, 43-44. <https://doi.org/10.1016/j.denabs.2019.10.026>
- [2] Soutome, S., Yanamoto, S., Nishii, M., Kojima, Y., Hasegawa, T., Funahara, M., et al. (2021) Risk Factors for Severe Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients with Oral Cancer. *Journal of Dental Sciences*, **16**, 1241-1246. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.01.009>
- [3] 王鲁, 曹咏梅, 史金晔. 鼻咽癌调强放疗后放射性口腔黏膜炎发生的危险因素分析[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2017, 25(6): 456-459.
- [4] Luo, D., Hong, M., Guo, L., et al. (2005) [Analysis of Oral Mucositis Risk Factors during Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma Patients and Establishment of a Discriminant Model]. *Chinese Journal of Cancer*, **24**, 850-854.
- [5] Quinn, B., Potting, C.M.J., Stone, R., Blijlevens, N.M.A., Flidner, M., Margulies, A., et al. (2008) Guidelines for the Assessment of Oral Mucositis in Adult Chemotherapy, Radiotherapy and Haematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *European Journal of Cancer*, **44**, 61-72. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.09.014>
- [6] Sonis, S.T. (2004) The Pathobiology of Mucositis. *Nature Reviews Cancer*, **4**, 277-284. <https://doi.org/10.1038/nrc1318>
- [7] Wada, K., Kamisaki, o., Kitano, M., Kishimoto, Y., Nakamoto, K. and Itoh, T. (1997) Effects of Sucralfate on Acute Gastric Mucosal Injury and Gastric Ulcer Induced by Ischemia-Reperfusion in Rats. *Pharmacology*, **54**, 57-63. <https://doi.org/10.1159/000139470>
- [8] Dayani, M., Porouhan, P. and Farshchian, N. (2019) Management of Radiation-Induced Proctitis. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, **8**, 2173-2178. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_333_19
- [9] Matsuo-Matsuyama, M., Shichijo, K., Okaichi, K., Ishii, K., Wen, C.Y., Fukuda, E., et al. (2006) Sucralfate Protects Intestinal Epithelial Cells from Radiation-Induced Apoptosis in Rats. *Journal of Radiation Research*, **47**, 1-8. <https://doi.org/10.1269/jrr.47.1>
- [10] Borrego-Soto, G., Ortiz-López, R. and Rojas-Martínez, A. (2015) Ionizing Radiation-Induced DNA Injury and Damage Detection in Patients with Breast Cancer. *Genetics and Molecular Biology*, **38**, 420-432. <https://doi.org/10.1590/s1415-475738420150019>
- [11] 陶菁菁. MiR-200c 调节放射性口腔黏膜炎的病理过程[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [12] Gianotti, L., Alexander, J.W., Fukushima, R. and Pyles, T. (1993) Reduction of Bacterial Translocation with Oral Fibroblast Growth Factor and Sucralfate. *The American Journal of Surgery*, **165**, 195-201. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80425-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80425-8)
- [13] Banati, A., Chowdhury, S.R. and Mazumder, S. (2001) Topical Use of Sucralfate Cream in Second and Third Degree Burns. *Burns*, **27**, 465-469. [https://doi.org/10.1016/s0305-4179\(00\)00165-0](https://doi.org/10.1016/s0305-4179(00)00165-0)
- [14] Folkman, J., Szabo, S., Stovroff, M., Mcneil, P., Li, W. and Shing, Y. (1991) Discovery of a New Mechanism and Development of Angiogenic Therapy That Accelerates Healing. *Annals of Surgery*, **214**, 414-427. <https://doi.org/10.1097/0000658-199110000-00006>
- [15] Hu, Y., Guo, S. and Lu, K. (2003) [The Effect of bFGF and Sucralfate on Cell Proliferation during Continuous Tissue Expansion]. *Chinese Journal of Plastic Surgery*, **19**, 203-206.
- [16] Krzyszczyk, P., Schloss, R., Palmer, A. and Berthiaume, F. (2018) The Role of Macrophages in Acute and Chronic Wound Healing and Interventions to Promote Pro-Wound Healing Phenotypes. *Frontiers in Physiology*, **9**, Article 419. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00419>
- [17] Roy, S., Khanna, S., Nallu, K., Hunt, T.K. and Sen, C.K. (2006) Dermal Wound Healing Is Subject to Redox Control.

- Molecular Therapy*, **13**, 211-220. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2005.07.684>
- [18] Tsai, C., Huang, P., Lee, I., Chen, C. and Wu, M.H. (2022) Endothelin-1-Mediated miR-Let-7g-5p Triggers Interleukin-6 and TNF- α to Cause Myopathy and Chronic Adipose Inflammation in Elderly Patients with Diabetes Mellitus. *Aging*, **14**, 3633-3651. <https://doi.org/10.18632/aging.204034>
- [19] Shinagawa, S., Okazaki, T., Ikeda, M., Yudoh, K., Kisanuki, Y.Y., Yanagisawa, M., *et al.* (2017) T Cells Upon Activation Promote Endothelin 1 Production in Monocytes via IFN- γ and TNF- α . *Scientific Reports*, **7**, Article No. 14500. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14202-5>
- [20] Slomiany, B.L., Piotrowski, J. and Slomiany, A. (1999) Role of Endothelin-1 and Constitutive Nitric Oxide Synthase in Gastric Mucosal Resistance to Indomethacin Injury: Effect of Antiulcer Agents. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **34**, 459-464. <https://doi.org/10.1080/003655299750026164>
- [21] Orchansky, P.L., Ayres, S.D., Hilton, D.J. and Schrader, J.W. (1997) An Interleukin (IL)-13 Receptor Lacking the Cytoplasmic Domain Fails to Transduce IL-13-Induced Signals and Inhibits Responses to IL-4. *Journal of Biological Chemistry*, **272**, 22940-22947. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.36.22940>
- [22] Kim, J.H., Jung, M.H., Kim, J.P., Kim, H., Jung, J.H., Hahm, J.R., *et al.* (2017) Alpha Lipoic Acid Attenuates Radiation-Induced Oral Mucositis in Rats. *Oncotarget*, **8**, 72739-72747. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20286>
- [23] Slomiany, B.L., Piotrowski, J. and Slomiany, A. (1999) Role of Caspase-3 and Nitric Oxide Synthase-2 in Gastric Mucosal Injury Induced by Indomethacin: Effect of Sucralfate. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **50**, 3-16.
- [24] Martinez, C.A.R., Rodrigues, M.R., Sato, D.T., da Silva, C.M.G., Kanno, D.T., Mendonça, R.L.D.S., *et al.* (2015) Evaluation of the Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of the Sucralfate in Diversion Colitis. *Journal of Coloproctology*, **35**, 90-99. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2015.02.007>