

去铁胺喷剂促进III度烧伤慢性创面愈合的调节机制



柴朗捷¹, 李 琴², 郭 亮¹, 黄姜龙^{2,3}

1. 武汉大学中南医院整形美容科 (武汉 430071)
2. 湖北航天医院医疗美容科 (湖北孝感 432000)
3. 武汉市中医医院整形美容科 (武汉 430050)

【摘要】目的 探究去铁胺喷剂 (deferoxamine, DFO) 对 III 度烧伤慢性创面愈合的影响及其作用机制。**方法** 通过细胞毒性检测筛选出可用于后续实验的 DFO 喷剂浓度。通过成管实验检测 DFO 喷剂对人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 生成血管能力的影响。通过 FerroOrange 探针、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 检测以及丙二醛测定, 评估 DFO 喷剂对细胞内亚铁离子 (Fe^{2+}) 积累、细胞内 ROS 生成及脂质氧化反应的影响。将 SD 雄性大鼠随机分为对照组和 DFO 喷剂治疗组 (DFO 组), 使用台式超温控烫伤机制备大鼠 III 度烧伤慢性创面模型, 并通过定时观察记录创面愈合情况。采用苏木精-伊红和马松染色评估组织学变化。免疫组化染色观察血小板内皮细胞黏附分子 1 (CD31)、铁蛋白 (Ferritin) 和长链酰基辅酶 A 合成酶 4 (long-chain acyl-CoA synthase 4, ACSL4) 蛋白表达水平。**结果** 浓度 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 DFO 喷剂能够显著促进 HUVEC 细胞生成血管, 并且显著抑制细胞内 Fe^{2+} 积蓄 ($P < 0.001$), 降低细胞内 ROS 生成 ($P < 0.01$), 减少细胞内脂质氧化反应 ($P < 0.001$)。使用 DFO 喷剂治疗的 III 度烧伤大鼠慢性创面, 能够更快恢复皮肤完整结构 ($P < 0.05$), 沉积更多胶原蛋白 ($P < 0.001$)。与对照组相比, DFO 喷剂组的大鼠创面组织中 CD31 表达水平显著升高 ($P < 0.001$), Ferritin 表达水平显著下降 ($P < 0.001$), ACSL4 表达水平显著下降 ($P < 0.001$)。**结论** DFO 喷剂明显促进 SD 大鼠 III 度烧伤慢性创面愈合, 其作用机制可能为促进血管再生, 阻止细胞内 Fe^{2+} 积蓄, 降低 ROS 水平, 减少脂质过氧化反应, 抑制铁死亡通路表达从而促进创面愈合。

【关键词】 去铁胺; III 度烧伤; 慢性创面愈合; 铁死亡

【中图分类号】 R 62 **【文献标识码】** A

The regulatory mechanism of deferoxamine spray in promoting the healing of chronic wounds in third-degree burns

CHAI Langjie¹, LI Qin², GUO Liang¹, HUANG Jianglong^{2,3}

1. Department of Plastic Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Department of Plastic Surgery, Hubei Aerospace Hospital, Xiaogan 432000, Hubei province, China

3. Department of Plastic Surgery, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430050, China

Corresponding authors: GUO Liang, Email: guolianghbwh@163.com; HUANG Jianglong, Email: tatsuyah_h@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202412161

基金项目: 航天医疗健康科技集团有限公司科研项目 (2022YK12)

通信作者: 郭亮, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, Email: guolianghbwh@163.com

黄姜龙, 主治医师, Email: tatsuyah_h@163.com

【Abstract】Objective To explore the effects and its mechanism of deferoxamine spray on the healing process of chronic wounds from third-degree burns. **Methods** Screening the concentration of deferoxamine spray suitable for subsequent experiments through cytotoxicity testing. The tube formation assay was used to assess the effect of deferoxamine spray on the angiogenic ability of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). The FerroOrange detection probe kit, reactive oxygen species (ROS) detection kit, and malondialdehyde (MDA) measurement kit were used to evaluate the effects of deferoxamine spray on intracellular ferrous ion (Fe^{2+}) accumulation, intracellular reactive oxygen generation, and lipid oxidation reactions. The male SD rats were randomly divided into a control group and a deferoxamine spray treatment group. A chronic wound model of third-degree burns was established using a desktop hyperthermic burn machine, and the healing of the wounds was recorded through timed observations. Hematoxylin-Eosin and Masson staining were used to assess the re-epithelialization of the wound tissue and local collagen deposition, respectively. Immunohistochemical staining was performed to observe the expression of PECAM-1 (CD31), ferritin, and long-chain acyl-Coa synthetase 4 (ACSL4) proteins. **Results** A 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ concentration of deferoxamine spray could significantly promote the angiogenesis of HUVECs, and significantly inhibited intracellular Fe^{2+} accumulation ($P < 0.001$), reduced intracellular ROS generation ($P < 0.01$), and decreased intracellular lipid oxidation reactions ($P < 0.001$). In the chronic wounds of third-degree burn rats treated with deferoxamine spray, the restoration of skin integrity was faster ($P < 0.05$), and more collagen was deposited ($P < 0.001$). Compared to the control group, the expression of CD31 in the wound tissue of the deferoxamine spray treatment group was significantly increased ($P < 0.001$), while ferritin expression and ACSL4 expression were significantly decreased ($P < 0.001$). **Conclusion** Deferoxamine spray significantly promotes the healing of chronic wounds from third-degree burns in SD rats, and its mechanism may involve promoting angiogenesis, preventing intracellular iron accumulation, reducing ROS generation, decreasing lipid peroxidation reactions, and inhibiting the expression of ferroptosis pathways, thereby facilitating wound healing.

【Keywords】 Deferoxamine; Third-degree burns; Chronic wound healing; Ferroptosis

烧伤是一种可导致组织功能障碍的皮肤损伤,严重的皮肤烧伤会给伤患带来严重的生理痛苦,甚至危及伤患生命^[1]。在全球范围内,每年有超过300 000人死于热烧伤或其他类型的烧伤,构成严重的公共卫生问题^[2-3]。其中III度烧伤,也称为全层烧伤,渗透到皮肤组织的所有层,由于创面不规则、广泛渗出、感染等因素导致氧化应激反应和长期炎症反应,形成难愈合的慢性创面,常常需要手术切除和表面置换^[4-6]。

铁在人体内微量存在,但在氧运输、电子转移、能量代谢和DNA合成等多种重要功能中发挥作用^[7-9]。然而过多的铁会导致不完全配体的 Fe^{2+} ,这些积蓄的 Fe^{2+} 会与过氧化物形成活性氧(reactive oxygen species, ROS)。如果这些自由基接触重要的脂质膜、蛋白质或核酸,就会造成重大损害^[10-12]。去铁胺(deferoxamine, DFO)于1968年被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用作铁螯合剂。目前,铁螯合剂已被证实可用于治疗各种铁过载疾病和

氧化应激介导的疾病,包括肝铁超负荷疾病、糖尿病、炎症和动脉粥样硬化等^[13-15]。本研究旨在探讨DFO喷剂能否通过减少伤口周围细胞内 Fe^{2+} 含量、减少ROS的产生、改善组织血管生成和改善胶原蛋白沉积来促进III度烧伤慢性创面愈合。

1 材料与方法

1.1 细胞和动物及主要试剂与仪器来源

细胞与动物:人皮肤成纤维细胞(HSF)和人脐静脉内皮细胞(HUVEC)购自湖南丰晖生物科技有限公司;10只Sprague-Dawley(SD)大鼠,体重250~300 g,购自北京斯贝福生物技术有限公司。

主要试剂:DMEM高糖培养基、1640培养基、胎牛血清(FBS)、CCK-8检测试剂盒购自北京兰杰柯科技有限公司;去铁胺(DFO, Y0001934)购自美国Sigma公司;Erastin诱导剂和FerroOrange检测探针购自日本同仁化学研究所;ROS检测试剂盒和丙二醛(malondialdehyde,

MDA) 脂质过氧化检测试剂盒购自北京碧云天生物技术有限公司; 抗 CD31 单克隆抗体、ACSL4 多克隆抗体购自美国 Proteintech Group 公司。

主要仪器: YLS-5Q 台式超温控烫伤机(正华, 中国)、通用型小动物麻醉机(瑞沃德, 中国)、倒置荧光显微镜(Olympus, 日本)、流式细胞仪(BD, 美国)、多功能酶标仪(PerkinElmer, 美国)。

1.2 细胞毒性检测

使用 CCK-8 试剂盒检测不同浓度的 DFO 对 HSF 细胞活力的影响。将 HSF 细胞以每孔 8 000 个细胞的密度接种到 96 孔板中(5 个复孔)。贴壁 24 h 后, 用不同浓度的 DFO 溶液(5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 处理细胞 24 h。去除培养基后, 向每个孔中加入 100 μL 10% 的 CCK-8 溶液, 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 1 h。使用多功能酶标仪测量 450 nm 处的吸光度, 使用 ImageJ 软件进行定量分析。

1.3 成管实验

采用成管实验评价 DFO 对 HUVEC 细胞生成血管的潜能。取 50 μL 的基质胶(Matrigel) 溶液加入 96 孔板, 37 $^{\circ}\text{C}$ 凝胶孵育 1 h, 然后将 HUVEC 细胞以每孔 1×10^4 个细胞的密度接种到 Matrigel 上, 对照组和实验组分别加入 50 μL 的 PBS 和 DFO 溶液, 孵育 6 h 后, 倒置显微镜下观察毛细血管样结构的形成, 使用 ImageJ 软件的血管生成分析对管网进行定量分析, 包括总长度和分支数。

1.4 胞内铁染色

胞内亚铁水平(Fe^{2+}) 的测定使用 FerroOrange 检测探针试剂盒。收集不同试剂处理的 HSF 细胞, 分为普通培养基(阴性对照组)、Erastin 铁死亡诱导剂(阳性对照组)和 Erastin+DFO(DFO 组); 随后 PBS 洗涤并在铁测定缓冲液中匀浆; 然后将 5 μL 铁还原剂加入标准孔中, 向每个样品中加入 5 μL 检测缓冲液, 混合并孵育 30 min。最后加入 100 μL 探针, 混合并孵育 1 h 后, 立即在倒置荧光显微镜下拍照, 使用 ImageJ 软件进行定量分析。

1.5 ROS 和 MDA 含量检测

使用 ROS 检测试剂盒评估细胞内 ROS 生成。按照 1:1 000 的比例, 用 PBS 稀释 DCFH-DA, 去除不同试剂处理的 HSF 细胞培养基, 分为普通培养基(阴性对照组)、Rosup(阳性对照组)和 Rosup+DFO(DFO 组); 加入稀释好的探针,

在 37 $^{\circ}\text{C}$ 细胞培养箱中孵育 20 min, 使用 PBS 洗涤 3 次, 使用酶标仪分别在 480 nm 和 530 nm 测定吸光度。

使用 MDA 测定试剂盒评估细胞裂解物中相对 MDA 浓度。收集不同试剂处理的 HSF 细胞(同 ROS 检测); 使用细胞裂解液进行裂解, 离心后取上清液备用; 根据配比添加 PBS、标准品、待测样品和 MDA 检测工作液, 混匀, 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热 15 min; 水浴冷却至室温, 离心后取上清液, 使用酶标仪在 532 nm 测定吸光度, 根据标准曲线计算 MDA 的摩尔浓度。

1.6 大鼠 III 度烧伤创面模型制备

实验方案由湖北省预防医学科学院湖北省疾病预防控制中心实验动物管理与使用委员会审查和批准(批号: 202320225)。III 度烧伤创面大鼠模型是依据其他文献中所报道的方法建立^[16-18]。将 SD 雄性大鼠用异氟醚麻醉, 使用弧形金属冲头 2 cm^2 将台式超温控烫伤机加热至 80 $^{\circ}\text{C}$, 以 10 kPa 紧压在大鼠背部剃光的皮肤上 18 s, 造成 III 度烧伤, 每只大鼠背部制备 4 个烧伤创面。24 h 后, 用剪刀手术去除死皮。将大鼠随机分为 2 组, 每组 5 只: ①空白对照组(阴性对照组); ② DFO 组(DFO 喷剂治疗组), 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ DFO 喷洒于创面, 每天一次。然后将 TegadermTM 薄膜(3M, 美国)覆盖在伤口区域, 每 3 d 更换一次。

1.7 创面闭合率分析

观察各组的生存和创面愈合情况。根据手术后获得的照片确定每个烧伤创面大小的变化, 并通过 ImageJ 进行定量分析。使用公式计算伤口闭合率以表示创面大小相对于原始大小的变化:

$$\text{再上皮化面积}(\%) = \frac{S_0 - S_A}{S_0} \times 100\%$$

其中 S_0 代表第 0 d 的原始伤口面积, S_A 代表第 A d 的伤口面积。

1.8 组织学和免疫组化评估

治疗的第 9、30 d, 每次每组处死 2 只大鼠并收集伤口标本。然后, 进行苏木精-伊红(HE)染色, 评估伤口的表皮再生和肉芽组织形成。Masson 染色用于评估伤口床中的胶原沉积。另一方面, 分别使用抗 CD31、Ferritin、ACSL4 抗体进行免疫荧光染色评估组织炎症反应、血管形成、铁含量及铁死亡相关指标。

1.9 统计学分析

使用统计软件 SPSS 17.0 和 GraphPad Prism 9 对所有实验数据进行统计分析, 结果以均数和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组间差异通过单因素方差分析和 *t* 检验分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DFO对HSF细胞生长的影响

不同浓度的 DFO 与 HSF 细胞共培养 1、3 和 5 d 后, 仅 5 $\mu\text{g/mL}$ 浓度的 DFO 对 HSF 细胞的生长无明显抑制作用, 因此后续均采用 5 $\mu\text{g/mL}$ 浓度的 DFO 进行实验 (图 1)。

2.2 DFO促进HUVEC细胞生成血管

使用 DFO 对 HUVEC 细胞进行处理后, 相同时间内血管形成的数量和质量有明显的增加。与对照组相比, DFO 组的血管形成总长度为对照组的 235.54% ($P < 0.01$), 血管形成的分支数量为对照组的 188.39% ($P < 0.05$), 说明 DFO 有显著促进 HUVEC 细胞生成血管的作用 (图 2)。

2.3 DFO能够抑制细胞内Fe²⁺积蓄, 减少ROS的生成

使用 Erastin 铁死亡诱导剂作为阳性对照组, DFO 能够显著降低 HSF 细胞内 Fe²⁺ 的积蓄 ($P < 0.001$), 降至与阴性对照组水平相当 ($P > 0.05$) (图 3-A、3-B)。使用 Rosup 作为阳性对照组, 探究 DFO 对 ROS 和 MDA 水平的影响。DFO 能够显著降低 ROS 生成 ($P < 0.01$), 减少细胞内 MDA 水平 ($P < 0.001$), 与阴性对照组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 3-C、3-D)。

2.4 DFO促进大鼠III度烧伤创面愈合

伤后 9、20 和 30 d, DFO 组大鼠创面愈合率显著高于对照组 ($P < 0.05$) (图 4-A、4-B)。伤后 30 d 对创面组织进行病理学观察, HE 染色显示, 对照组的大鼠创面组织没有形成完整连续的表皮, 并且存在大量炎症细胞浸润, 胶原纤维结构松散并存在较大裂隙, 缺少皮肤附属器; 而 DFO 组存在连续的表皮, 胶原纤维粗大且结构致密, 有皮肤附属器生成, 皮肤结构基本正常 (图 4-C)。定量分

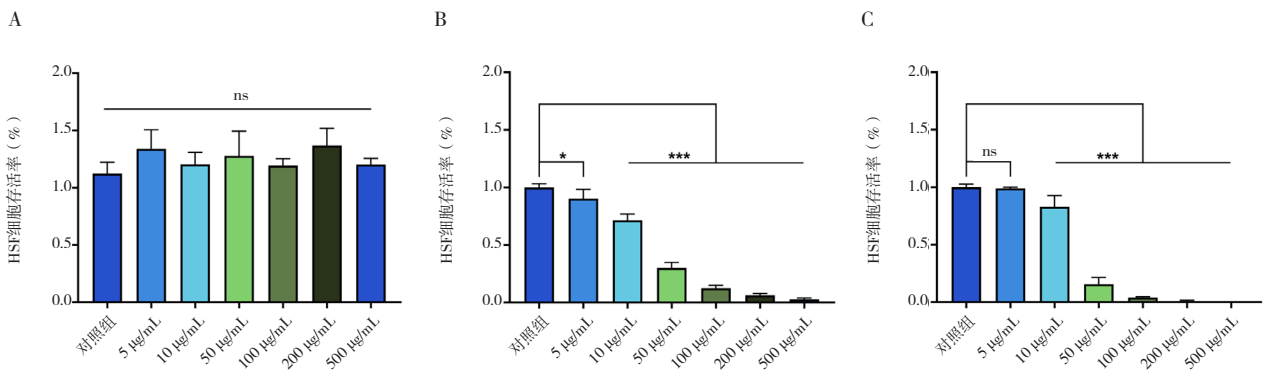


图1 不同浓度DFO对HSF细胞的细胞毒性检测

Figure 1. Cytotoxicity test of different concentrations of DFO on HSF cells

注: A.HSF细胞在不同浓度DFO孵育1 d后的细胞存活率; B.HSF细胞在不同浓度DFO孵育3 d后的细胞存活率; C.HSF细胞在不同浓度DFO孵育5 d后的细胞存活率; * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, ns表示无统计学意义 ($P > 0.05$)。

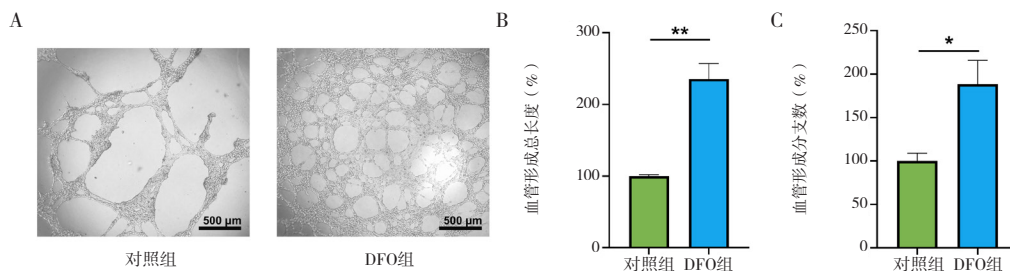


图2 DFO对HUVEC细胞生成血管的影响及定量分析

Figure 2. The effect of DFO on the angiogenesis of HUVEC cells and quantitative analysis

注: A.对照组和DFO组HUVEC细胞生成血管的代表性图像; B和C.血管形成的总长度和分支数的定量分析; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 标尺: 500 μm 。

析显示对照组和DFO组创面组织胶原沉积差异有统计学意义 ($P < 0.001$) (图4-D)。

2.5 创面组织标志物的表达

伤后第9天, DFO组大鼠创面组织中CD31阳性面积百分比明显高于对照组 ($P < 0.001$), 表明DFO喷剂治疗在大鼠创面愈合过程中能够促进血管的生成(图5-A、5-B)。此外, DFO组的大鼠创面组织中Ferritin阳性面积百分比明显

低于对照组 ($P < 0.001$), 表明相比对照组, DFO组参与愈合的细胞中 Fe^{2+} 没有过度积蓄的现象(图5-C、5-D)。同时, 使用ACSL4标志物反映创面组织中细胞参与铁死亡信号通路表达的数量。对照组的大鼠创面组织中ACSL4阳性面积百分比明显高于DFO组 ($P < 0.001$), 表明对照组的大鼠创面中, 有更多的细胞参与细胞铁死亡信号通路, 不利于创面愈合(图5-E、5-F)。

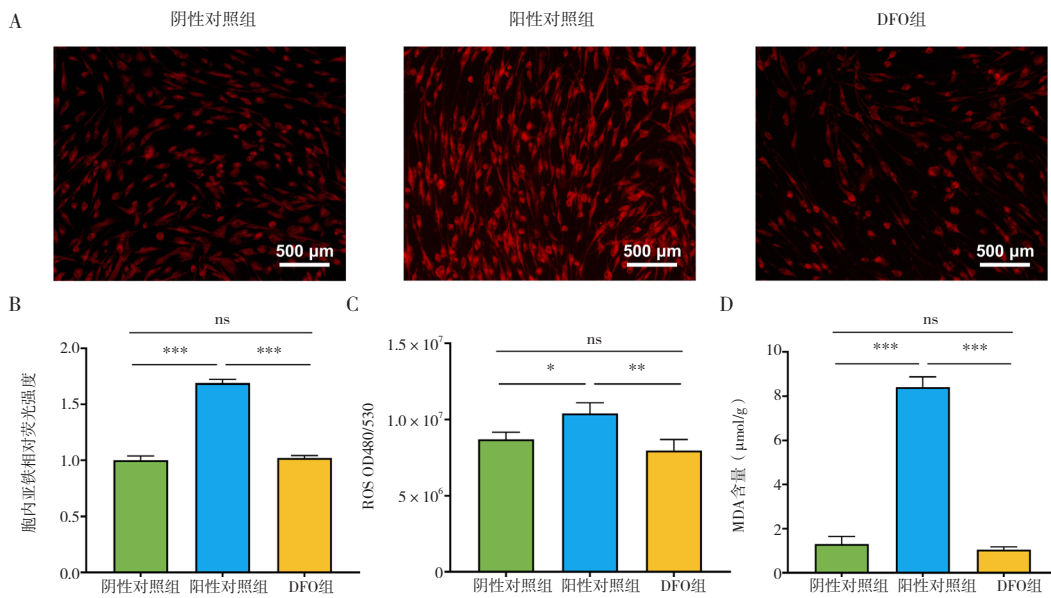


图3 DFO对HSF细胞铁死亡指标的影响及定量分析

Figure 3. The effect of DFO on the ferroptosis indicators of HSF cells and quantitative analysis

注: A.不同组HSF细胞暴露24 h后细胞内 Fe^{2+} 积蓄的荧光代表性图像; B.HSF细胞内 Fe^{2+} 积蓄的定量分析; C.不同组HSF细胞ROS生成的定量分析; D.不同组HSF细胞内MDA含量的定量分析; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, ns表示无统计学意义 ($P > 0.05$); 标尺: 500 μm。

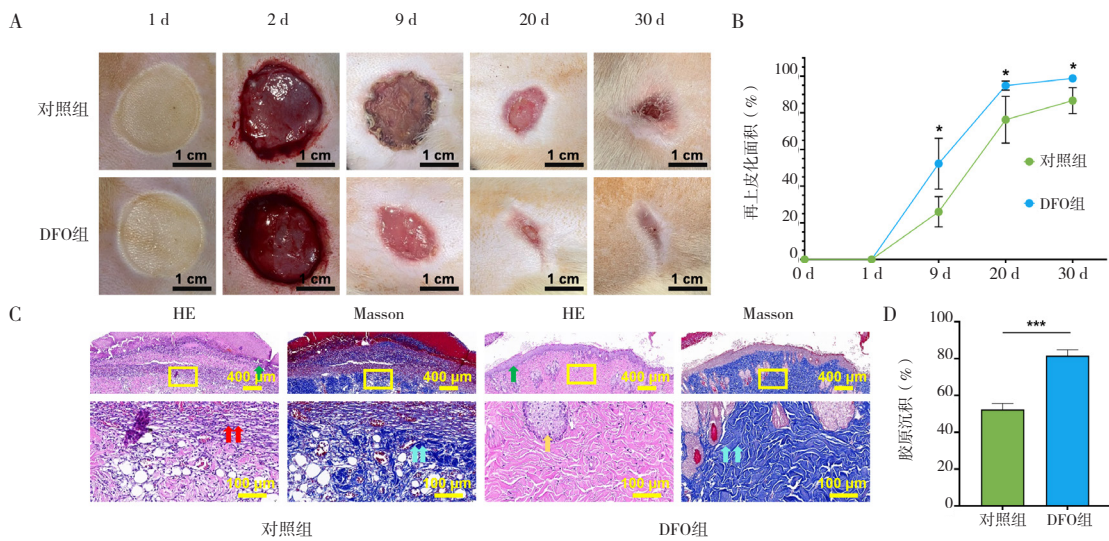


图4 对照组和DFO组大鼠III度烧伤创面愈合情况

Figure 4. The healing condition of third-degree burn wounds in the control group and the DFO group of rats

注: A. III度烧伤后大鼠各时间点创面情况的代表性图像(标尺: 1 cm); B. III度烧伤后大鼠各时间点创面再上皮化面积定量分析 ($n=4$); C. III度烧伤后大鼠第9天创面组织HE和Masson染色的代表性图像(绿色箭头为表皮, 红色箭头为炎症细胞, 蓝色箭头为胶原蛋白, 黄色箭头为皮肤附属器; 标尺: 400 μm和100 μm); D. III度烧伤后大鼠第9天创面胶原沉积定量分析 ($n=5$); * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ 。

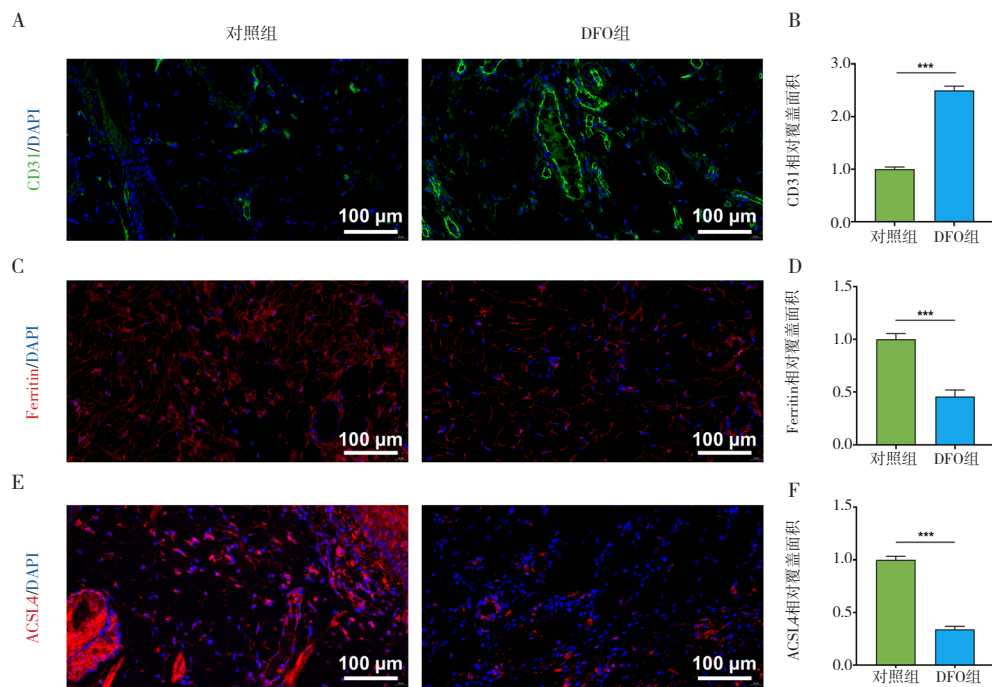


图5 对照组和DFO组大鼠Ⅲ度烧伤后第9天的创面组织标志物的表达及定量分析

Figure 5. Expression and quantitative analysis of wound tissue markers in the control group and the DFO group of rats on the 9th day after third-degree burns

注：A.Ⅲ度烧伤后第9天大鼠创面CD31染色代表性图像；B.CD31染色的定量分析；C.Ⅲ度烧伤后第9天大鼠创面Ferritin染色代表性图像；D.Ferritin染色的定量分析；E.Ⅲ度烧伤后第9天大鼠创面ACSL4染色代表性图像；F.ACSL4染色的定量分析；*** $P < 0.001$ ；标尺：100 μm 。

3 讨论

皮肤烧伤是一种动态损伤，越来越多的研究表明，烧伤创面微环境通常存在 ROS 水平升高、炎症持续存在、细胞死亡增加的问题^[19]。并且 ROS 积累会导致促炎细胞因子的分泌增加，使修复过程变得更加漫长^[20]。本研究结果表明，DFO 能够有效阻止 Fe^{2+} 在胞内积蓄，降低 ROS 和 MDA 水平，并促进 HUVEC 细胞生成血管，有利于Ⅲ度烧伤创面的慢性愈合。

有研究表明 DFO 可以改善各种类型伤口的愈合情况，包括糖尿病创面、压疮创面和辐照创面^[21-24]。研究显示 DFO 促进糖尿病创面愈合主要是通过其铁清除特性减少 Fe^{2+} 介导的 ROS 生成，降低氧化应激和炎症，以及稳定缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α)，改善组织血管形成这两个主要机制介导^[25-26]。研究还显示 DFO 可以改善胶原蛋白沉积和原纤维组织^[27]。因此，本研究使用 SD 大鼠模拟Ⅲ度烧伤创面，并通过免疫组织化学染色检测创面组织中各种标志物的表达情况。HE 和 Masson 染色结果显示，使用 DFO 喷剂治疗的创面，表皮再上皮化的速

度显著增加，炎性细胞浸润减少，胶原蛋白沉积升高，并且提前开始构建皮肤附属器。免疫荧光 CD31 标志物的结果显示使用 DFO 喷剂治疗的创面血管再生增加。与体外实验结果一致，提示 DFO 喷剂可以缩短Ⅲ度烧伤创面皮肤组织炎症持续时间，促进创面愈合。

细胞内铁积累和脂质过氧化是导致铁死亡的两个主要生化事件， Fe^{2+} 具有不稳定性和高反应活性，通过芬顿反应产生羟自由基，可直接与细胞膜、质膜中的多不饱和脂肪酸反应，产生大量脂质 ROS，导致细胞铁死亡^[28-30]。目前关于 DFO 促进Ⅲ度烧伤创面愈合的机制尚不完全清楚，基于此，本研究针对 DFO 本身铁螯合剂的作用，推测 DFO 能够通过减少细胞内 Fe^{2+} 积蓄，降低细胞铁死亡数量从而加速创面细胞的增殖和迁移。在伤后第 9 天对创面组织进行免疫荧光染色，使用 DFO 喷剂治疗后的创面组织显示出更低的铁蛋白表达水平，并且铁死亡信号通路关键蛋白 ACSL4 的表达水平也降低，提示 DFO 喷剂在Ⅲ度烧伤创面中能够抑制铁死亡从而加速创面愈合。

本研究存在一定局限性。首先，由于 DFO 在人体血浆中的半衰期仅为 20 min^[31]，单纯使用

DFO 喷剂可能因其较短的半衰期而限制其对 III 度烧伤创面愈合的作用持续时间。其次,在愈合过程中可能会形成痂皮,这会阻碍 DFO 喷剂直接作用于创面表面。因此,未来的研究应考虑采用可持续释放 DFO 的给药形式,例如水凝胶等,以维持湿润环境,从而抑制组织干燥和痂皮形成,最大限度地延长 DFO 的作用时间。

综上所述,本研究结果表明,DFO 喷剂可以促进 III 度烧伤大鼠创面血管再生和组织修复,可能与铁死亡通路有关。DFO 喷剂可能通过减少创面细胞内 Fe^{2+} 积蓄,降低 ROS 水平和脂质过氧化反应,减少参与铁死亡细胞数量而促进创面修复。本研究为阐释局部应用 DFO 促进 III 度烧伤创面愈合及深入探讨其病理机制提供了科学依据,为揭示 DFO 在 III 度烧伤创面愈合中的作用机制提供了新思路。

伦理声明: 本研究已获得湖北省预防医学科学院湖北省疾病预防控制中心实验动物管理与使用委员会审核批准(批号:202320225)

作者贡献: 研究设计、实验操作和论文撰写:柴朗捷;数据采集和分析:柴朗捷、李琴;论文审定:黄姜龙、郭亮

数据获取: 不适用

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- Garrity C, Garcia-Rovetta C, Rivas I, et al. Tilapia fish skin treatment of third-degree skin burns in murine model[J]. *J Funct Biomater*, 2023, 14(10): 512. DOI: [10.3390/jfb14100512](https://doi.org/10.3390/jfb14100512).
- Barati M, Azadi A, Khoramjoui M, et al. Corticosteroid-loaded chitosan-based in-situ forming gel combined with microneedle technology for improvement of burn eschar wound healing[J]. *Int J Pharm*, 2024, 664: 124590. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2024.124590](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124590).
- Smolle C, Cambiaso-Daniel J, Forbes AA, et al. Recent trends in burn epidemiology worldwide: a systematic review[J]. *Burns*, 2017, 43(2): 249–257. DOI: [10.1016/j.burns.2016.08.013](https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.08.013).
- Fathi A, Gholami M, Motasadzadeh H, et al. Thermoresponsive in situ forming and self-healing double-network hydrogels as injectable dressings for silymarin/levofloxacin delivery for treatment of third-degree burn wounds[J]. *Carbohydr Polym*, 2024, 331: 121856. DOI: [10.1016/j.carbpol.2024.121856](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.121856).
- Manginstar CO, Tallei TE, Niode NJ, et al. Therapeutic potential of propolis in alleviating inflammatory response and promoting wound healing in skin burn[J]. *Phyther Res*, 2024, 38(2): 856–879. DOI: [10.1002/ptr.8092](https://doi.org/10.1002/ptr.8092).
- Wang Z, Qi F, Luo H, et al. Inflammatory microenvironment of skin wounds[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 789274. DOI: [10.3389/fimmu.2022.789274](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.789274).
- Vogt AS, Arsiwala T, Mohsen M, et al. On iron metabolism and its regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4591. DOI: [10.3390/ijms22094591](https://doi.org/10.3390/ijms22094591).
- Sawicki KT, De Jesus A, Ardehali H. Iron metabolism in cardiovascular disease: physiology, mechanisms, and therapeutic targets[J]. *Circ Res*, 2023, 132(3): 379–396. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.122.321667](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321667).
- Jomova K, Makova M, Alomar SY, et al. Essential metals in health and disease[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 367: 110173. DOI: [10.1016/j.cbi.2022.110173](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110173).
- Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, et al. ROS and the DNA damage response in cancer[J]. *Redox Biol*, 2019, 25: 101084. DOI: [10.1016/j.redox.2018.101084](https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101084).
- Yan R, Zhang X, Xu W, et al. ROS-induced endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Aging Dis*, 2024, 16(1): 250–268. DOI: [10.14336/AD.2024.0309](https://doi.org/10.14336/AD.2024.0309).
- Endale HT, Tesfaye W, Mengstie TA. ROS induced lipid peroxidation and their role in ferroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1226044. DOI: [10.3389/fcell.2023.1226044](https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1226044).
- Kontoghiorghis CN, Kontoghiorghis GJ. Efficacy and safety of iron-chelation therapy with deferoxamine, deferiprone, and deferasirox for the treatment of iron-loaded patients with non-transfusion-dependent thalassemia syndromes[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 465–481. DOI: [10.2147/DDDT.S79458](https://doi.org/10.2147/DDDT.S79458).
- Di Paola A, Tortora C, Argenziano M, et al. Emerging roles of the iron chelators in inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7977. DOI: [10.3390/ijms23147977](https://doi.org/10.3390/ijms23147977).
- Chen Y, Li X, Wang S, et al. Targeting iron metabolism and ferroptosis as novel therapeutic approaches in cardiovascular diseases[J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 591. DOI: [10.3390/nu15030591](https://doi.org/10.3390/nu15030591).
- Lan J, Shi L, Xiao W, et al. A rapid self-pumping organohydrogel dressing with hydrophilic fractal microchannels to promote burn wound healing[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(38): e2301765. DOI: [10.1002/adma.202301765](https://doi.org/10.1002/adma.202301765).
- Li J, Sun X, Dai J, et al. Biomimetic multifunctional hybrid sponge via enzymatic cross-linking to accelerate infected burn wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 225: 90–102. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2022.12.024](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.12.024).
- Guo X, Xiu F, Bera H, et al. 20(R)-ginsenoside Rg3-loaded polyurethane/marine polysaccharide based nanofiber dressings improved burn wound healing potentials[J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 317: 121085. DOI: [10.1016/j.carbpol.2023.121085](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.121085).
- Jeschke MG, Van Baar ME, Choudhry MA, et al. Burn injury[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 11. DOI: [10.1038/s41572-020-0145-5](https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5).
- Wang Y, Beekman J, Hew J, et al. Burn injury: challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and

- scarring[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 123: 3–17. DOI: [10.1016/j.addr.2017.09.018](https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.018).
- 21 Lintel H, Abbas DB, Lavin CV, et al. Transdermal deferoxamine administration improves excisional wound healing in chronically irradiated murine skin[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 274. DOI: [10.1186/s12967-022-03479-4](https://doi.org/10.1186/s12967-022-03479-4).
- 22 Tchanque-Fossuo CN, Dahle SE, Buchman SR, et al. Deferoxamine: potential novel topical therapeutic for chronic wounds[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176(4): 1056–1059. DOI: [10.1111/bjd.14956](https://doi.org/10.1111/bjd.14956).
- 23 Bonham CA, Rodrigues M, Galvez M, et al. Deferoxamine can prevent pressure ulcers and accelerate healing in aged mice[J]. *Wound Repair Regen*, 2018, 26(3): 300–305. DOI: [10.1111/wrr.12667](https://doi.org/10.1111/wrr.12667).
- 24 Duscher D, Neofytou E, Wong VW, et al. Transdermal deferoxamine prevents pressure-induced diabetic ulcers[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(1): 94–99. DOI: [10.1073/pnas.1413445112](https://doi.org/10.1073/pnas.1413445112).
- 25 Duscher D, Trotsyuk AA, Maan ZN, et al. Optimization of transdermal deferoxamine leads to enhanced efficacy in healing skin wounds[J]. *J Control Release*, 2019, 308: 232–239. DOI: [10.1016/j.jconrel.2019.07.009](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.07.009).
- 26 Holden P, Nair LS. Deferoxamine: an angiogenic and antioxidant molecule for tissue regeneration[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2019, 25(6): 461–470. DOI: [10.1089/ten.TEB.2019.0111](https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2019.0111).
- 27 Zhu Y, Chang B, Pang Y, et al. Advances in hypoxia-inducible factor-1 α stabilizer deferoxamine in tissue engineering[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2023, 29(4): 347–357. DOI: [10.1089/ten.TEB.2022.0168](https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2022.0168).
- 28 Liang D, Minikes AM, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2215–2227. DOI: [10.1016/j.molcel.2022.03.022](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.03.022).
- 29 Sun Y, Chen P, Zhai B, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110108. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.110108](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110108).
- 30 Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(6): e20210518. DOI: [10.1084/jem.20210518](https://doi.org/10.1084/jem.20210518).
- 31 Hamilton JL, Imran Ul-Haq M, Abbina S, et al. In vivo efficacy, toxicity and biodistribution of ultra-long circulating desferrioxamine based polymeric iron chelator[J]. *Biomaterials*, 2016, 102: 58–71. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2016.06.019](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.06.019).

收稿日期: 2024 年 12 月 28 日 修回日期: 2025 年 02 月 17 日
本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 柴朗捷, 李琴, 郭亮, 等. 去铁胺喷剂促进Ⅲ度烧伤慢性创面愈合的调节机制[J]. 医学新知, 2025, 35(4): 394–401. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412161](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412161).

Chai LJ, Li Q, Guo L, et al. The regulatory mechanism of deferoxamine spray in promoting the healing of chronic wounds in third-degree burns[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(4): 394–401. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412161](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412161).