

唐晓丽,杨霖,杨依,等. 5-氟尿嘧啶联合机械划伤致金黄地鼠口腔黏膜炎模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(1): 29-34.

Tang XL, Yang L, Yang Y, et al. Establishment of an oral mucositis model in golden hamsters by 5-fluorouracil combined with mechanical scratch [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(1): 29-34.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.01.005

5-氟尿嘧啶联合机械划伤致金黄地鼠口腔黏膜炎模型的建立

唐晓丽¹,杨霖²,杨依¹,张宇轩¹,陈潋月¹,方芳^{1*}

(1. 北京中医药大学中药学院,北京 102488;2. 首都医科大学附属北京中医医院,北京 100010)

【摘要】 目的 建立 5-氟尿嘧啶联合机械划伤致金黄地鼠口腔黏膜炎的模型。**方法** 雄性金黄地鼠分为对照组和模型组,模型组动物分别在第 1 天和第 2 天腹腔注射 60 mg/kg、40 mg/kg 的 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-FU),第 4 天将金黄地鼠右侧颊囊外翻,用 18 号针头以线性划伤的方式形成口腔浅表划伤。对照组动物分别在第 1 天和第 2 天腹腔注射等体积的生理盐水。造模后每天观察各组动物右侧颊囊宏观变化并拍照评分,同时记录体重和每只动物日平均进食量。分别在造模后第 8 天和第 14 天取血测定血清中促炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的含量,取右侧颊囊组织进行 HE 染色并测定丙二醛(malondialdehyde,MDA)含量、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活性。**结果** 与对照组相比,模型组金黄地鼠在造模后第 3 天右侧颊囊组织出现溃疡面且宏观评分最高,造模后 8 d 内动物日平均进食量明显减少且体重下降。造模后第 8 天和第 14 天金黄地鼠右侧颊囊组织结构存在损伤,呈现炎症反应,血清中 TNF- α 、IL-1 β 的含量均有明显升高,颊囊组织中 MDA 含量明显升高,SOD 活性明显降低。**结论** 5-氟尿嘧啶联合机械划伤可以导致金黄地鼠口腔黏膜炎的形成,在造模后 8 d 内炎症反应明显,第 3 天最明显,可用于口腔黏膜炎发病机制及治疗药物的研究。

【关键词】 5-氟尿嘧啶;金黄地鼠;口腔黏膜炎;促炎症细胞因子;氧化应激

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 01-0029-06

Establishment of an oral mucositis model in golden hamsters by 5-fluorouracil combined with mechanical scratch

TANG Xiaoli¹, YANG Lin², YANG Yi¹, ZHANG Yuxuan¹, CHEN Lianyue¹, FANG Fang^{1*}

(1. School of Chinese Material Medica, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102488, China.
2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010)

【Abstract】 Objective To establish a model of oral mucositis in golden hamsters induced by 5-fluorouracil combined with mechanical scratching. **Methods** Male golden hamsters were divided into a control group and model group. Animals in the model group were intraperitoneally injected with 60 mg/kg and 40 mg/kg of 5-fluorouracil (5-FU) on the first and second days, and the right cheek pouch was slightly scratched by an 18-gauge needle on the fourth day. The control animals were intraperitoneally injected with an equal volume of normal saline on the first and second days. After the treatment, the pathological changes of the right cheek pouch of each animal were scored every day and the body weight and

【基金项目】北京市自然科学基金——青年项目(7174312)。

【作者简介】唐晓丽(1995—),女,研究生在读,研究方向:中药药理学研究。E-mail: txlfendou@163.com

【通信作者】方芳(1972—),女,副教授,博士,研究方向:中药药理学研究。E-mail: fangf1166@126.com

the mean daily food intake of each animal were recorded. The level of proinflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β in the serum was measured by ELISA. The right cheek pouch tissue was removed for pathological examination on days 8 and 14 after the treatment, and the contents of malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) activity in the right cheek pouch tissue were determined by biochemical analysis. **Results** The model group developed an ulcer on the surface of the right cheek pouch on the third day after treatment, and the macroscopic scores of right cheek pouch were the highest compared with the control group. The mean daily food intake was significantly reduced and the body weight was decreased within 8 days after the treatment in the model group. On days 8 and 14 after modeling, the histological structures of the right cheek pouch tissues were damaged and had an inflammatory reaction. The levels of TNF- α and IL-1 β in the serum of golden hamsters were significantly increased, the MDA content in the cheek pouch tissue was significantly increased, and the SOD activity was reduced on days 8 and 14. **Conclusions** 5-fluorouracil combined with mechanical scratching induces the formation of oral mucositis in golden hamsters. The inflammatory response is marked within 8 days after the treatment, and the most obvious is on the third day. Therefore, this model can be used to study the pathogenesis of oral mucositis and for the development of therapeutic drugs.

【**Keywords**】 5-fluorouracil(5-FU); golden hamster; oral mucositis; proinflammatory cytokine; oxidative stress

口腔黏膜炎(oral mucositis, OM)是肿瘤患者接受放化疗后常出现的并发症,主要表现为口腔组织出现红斑、变薄,随着组织继续变薄,最终会发生溃疡^[1-2]。OM 引发的疼痛、吞咽困难及食欲减退等,严重影响患者生活质量^[3]。目前,对 OM 的防治措施主要有冷冻疗法、激光疗法、抗菌消炎剂、细胞保护剂及细胞因子等,虽然防治方式多样,但临床上还未有被大家公认的疗效确切的防治方法^[4]。

5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)是细胞周期特异性的细胞毒类抗癌药物。临床资料显示^[5],应用 5-FU 化疗导致 OM 的发生率为 28%左右。本研究给金黄地鼠腹腔注射 5-FU 联合机械划伤颊囊,通过相关指标检测建立 OM 动物模型,为进一步开发防治 OM 的药物提供稳定的实验基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物

12 只 SPF 级雄性金黄地鼠,8~9 周龄,体质量 130~150 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(京)2016-0011]。动物实验经由实验动物伦理委员会批准(批准号:BUCM-2-2018031101-1003),在北京中医药大学屏障环境动物室进行[SYXK(京)2016-0038],每笼饲养 3 只金黄地鼠。实验动物的使用按照 3R 原则给予人道主义的关怀照顾。

1.2 主要试剂与仪器

5-氟尿嘧啶(美国 MedChem Express 公司,批号:HY-90006/CS-0993);肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) ELISA 试剂盒(武汉博士德生物公司);超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,

SOD)试剂盒、丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒、BCA 蛋白定量试剂盒(南京建成生物工程研究所);酶标仪(德国 BMG Labtech 股份有限公司);全景扫描仪(3D Histech Panoramic MIDI, Hungary);超声细胞破碎仪(北京平利洋医疗设备有限公司);高速低温离心机(Eppendorf AG, Hamburg, Germany)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组与模型制备

将金黄地鼠适应性饲养 1 周,根据体重大小随机分为两组:对照组和模型组,每组 6 只。模型组分别在第 1 天(day 1)和第 2 天(day 2)腹腔注射 60 mg/kg、40 mg/kg 的 5-FU,第 4 天将金黄地鼠右侧颊囊外翻,用 18 号针头以线性划伤的方式形成口腔浅表划伤。对照组在第 1 天和第 2 天给与等体积生理盐水,第 4 天不做处理。造模后每天记录进食量和体重,分别在造模后第 8 天(day 8)和第 14 天(day 14)随机选取每组动物各 3 只测定颊囊组织病理学及氧化应激指标、血清炎症因子含量和脏器指数。

1.3.2 金黄地鼠口腔颊囊宏观分析

造模后观察金黄地鼠右侧口腔颊囊划伤部分宏观变化(红斑、糜烂、血管扩张、上皮溃疡和脓肿等)并拍照,进行评分。评分标准^[6]如下:0 分:颊囊健康,无糜烂、血管扩张等;1 分:颊囊可见红斑,无糜烂;2 分:红斑严重,血管扩张,有糜烂面;3 分:黏膜可见一个或多个溃疡面,总面积不超过颊囊表面区域面积的 25%;4 分:溃疡面面积约为颊囊表面区域的 50%;5 分:颊囊黏膜几乎完全溃烂。

1.3.3 口腔颊囊组织病理学检测

取右侧颊囊组织浸泡在 4%多聚甲醛中进行常

规石蜡包埋、切片(4 μm)及经苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色后脱水封片,用全景扫描仪在 20 倍光镜下拍照并观察口腔黏膜病变情况。

1.3.4 血清中 TNF-α 和 IL-1β 含量测定

腹主动脉取血,静置,2500 r/min 离心 10 min,分离血清。按照 ELISA 试剂盒的说明书测定血清中 TNF-α 和 IL-1β 的含量。

1.3.5 口腔颊囊组织生化指标检测

将右侧颊囊组织按照质量 1:9 体积生理盐水进行匀浆,离心并分离上清,按照 SOD 试剂盒、MDA 试剂盒以及 BCA 蛋白定量试剂盒的使用说明进行测定。

1.3.6 脏器指数测定

迅速剖取金黄地鼠胸腺和肾上腺,称湿重,计算脏器指数:脏器指数=脏器质量(g)/体质量(g)×100%。

1.4 统计学方法

采用 GraphPad Prism 6.01 进行 *t* 检验,各项量化指标以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 被认为差异有显著性。

2 结果

2.1 5-FU 联合机械划伤对金黄地鼠进食量和体重的影响

与对照组相比,模型组动物在造模后第 1~8 天内每只动物的日平均进食量显著减少($P < 0.01$)。模型组在造模后第 8~14 天内每只动物的日平均进食量有所恢复,与对照组相比无明显差异(见表 1)。

实验期间,对照组动物的体重未见明显变化,而造模后第 8 天模型组动物体重降低,其它时间点未见明显变化(见表 2)。

2.2 5-FU 联合机械划伤对金黄地鼠口腔颊囊宏观变化的大体观察

对照组颊囊比较红润且颜色较浅,无血管扩张,模型组在造模后第 1 天出现红肿,与对照组相比

颊囊颜色明显较深,评分明显升高,第 3 天出现溃疡面但面积较小,评分达高峰($P < 0.01$),第 8 天之后颜色逐渐恢复,评分降低,且溃疡情况明显好转,第 10 天及第 14 天的颊囊损伤恢复,评分与对照组相同(见图 1、表 3)。

表 1 5-FU 联合机械划伤对金黄地鼠进食量的影响($\bar{x} \pm s$, g)

Table 1 Effect of 5-FU combined with mechanical scratch on food intake of golden hamsters

组别 Groups	第 1~8 天(<i>n</i> =6) Day 1-8	第 8~14 天(<i>n</i> =3) Day 8-14
对照组 Control group	14.20 ± 2.74	10.86 ± 1.10
模型组 Model group	8.73 ± 1.81 **	12.28 ± 4.75

注:与对照组相比, ** $P < 0.01$ 。
Note. Compared with the control group, ** $P < 0.01$.

表 2 5-FU 联合机械划伤对金黄地鼠体重的影响($\bar{x} \pm s$, g)

Table 2 Effect of 5-FU combined with mechanical scratch on the weight of golden hamsters

组别 Groups	第 1 天(<i>n</i> =6) Day 1	第 8 天(<i>n</i> =6) Day 8	第 14 天(<i>n</i> =3) Day 14
对照组 Control group	142.00 ± 9.80	142.70 ± 8.10	145.30 ± 7.70
模型组 Model group	150.57 ± 7.03	136.30 ± 16.6	146.13 ± 19.9

注:与对照组相比, $P > 0.05$ 。
Note. Compared with the control group, $P > 0.05$.

2.3 HE 染色观察 5-FU 联合机械划伤对金黄地鼠颊囊组织的病理损伤

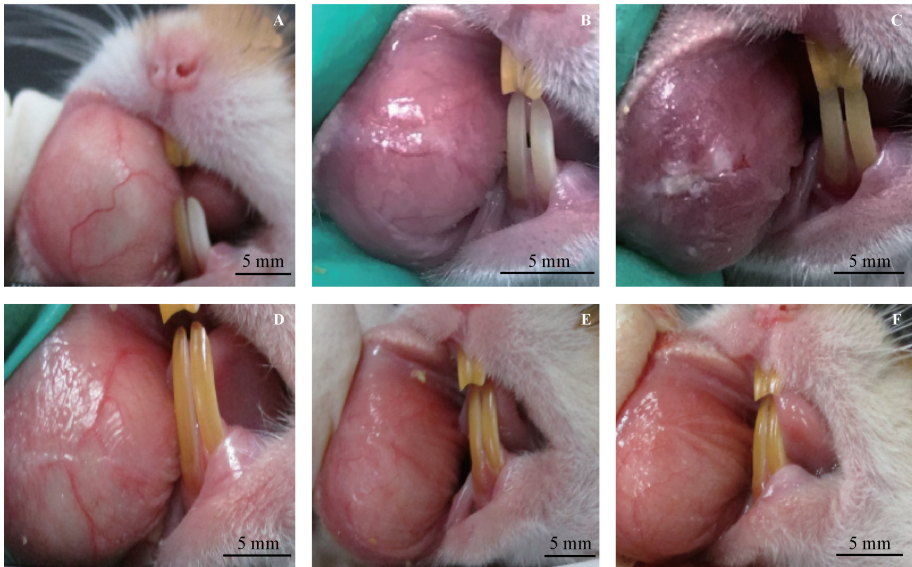
颊囊组织 HE 染色结果显示:对照组动物颊囊组织的表皮层结构清晰,真皮层胶原含量丰富且排列紧密;肌层部分肌细胞排列疏松,间隙增大,组织未见明显炎症反应。模型组动物在造模后第 8 天可见颊囊组织中皮下血管周围有较多肥大细胞;第 14 天时,可见肌层肌细胞排列疏松,间隙增大且肌层血管附近有少量肥大细胞。与对照组相比,模型组炎症反应重,肥大细胞数量多(见图 2)。

表 3 5-FU 联合机械划伤对金黄地鼠口腔颊囊宏观影响的评分($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of 5-FU combined with mechanical scratch on macroscopic scores of right cheek pouch of golden hamsters

组别 Groups	第 1 天(<i>n</i> =6) Day 1	第 3 天(<i>n</i> =6) Day 3	第 8 天(<i>n</i> =6) Day 8	第 10 天(<i>n</i> =3) Day 10	第 14 天(<i>n</i> =3) Day 14
对照组 Control group	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
模型组 Model group	1 ± 0	2.33 ± 0.52 **	1 ± 0	1 ± 0	0 ± 0

注:与对照组相比, ** $P < 0.01$ 。
Note. Compared with the control group, ** $P < 0.01$.

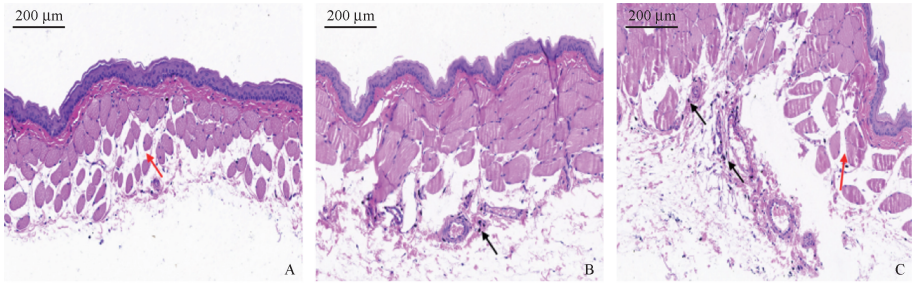


注:A:对照组;B:模型组造模后第 1 天;C:模型组造模后第 3 天;D:模型组造模后第 8 天;E:模型组造模后第 10 天;F:模型组造模后第 14 天。

图 1 5-FU 联合机械划伤对金黄地鼠右侧颊囊的宏观影响

Note. A: Control group. B: Model group on day 1 after surgery. C: Model group on day 3 after surgery. D: Model group on day 8 after surgery. E: Model group on day 10 after surgery. F: Model group on day 14 after surgery.

Figure 1 Macroscopic effect of 5-FU combined with mechanical scratches on the right cheek pouch of golden hamsters



注:A:对照组第 8 天;B:模型组第 8 天;C:模型组第 14 天。肌层部分肌细胞间隙增大,如图中红色箭头所示;皮下血管周围较多肥大细胞,如图中黑色箭头所示。

图 2 5-FU 联合机械划伤对金黄地鼠颊囊组织的影响(HE 染色,× 20)

Note. A: Control group on day 8. B: Model group on day 8. C: Model group on day 14. The space between some muscle bundles was increased, as indicated by the red arrow in the figure. High numbers of mast cells were present around subcutaneous blood vessels, as indicated by the black arrows in the figure.

Figure 2 Effect of 5-FU combined with mechanical scratch on cheek pouch tissue in golden hamsters. HE staining

2.4 5-FU 联合机械划伤对金黄地鼠血清中 TNF-α 和 IL-1β 含量的影响

与对照组相比,模型组在造模后第 8 天和第 14 天金黄地鼠血清中 TNF-α、IL-1β 的含量均有明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。随着时间的延长,模型组金黄地鼠血清中 TNF-α、IL-1β 的含量逐渐升高(见表 4)。

2.5 5-FU 联合机械划伤对金黄地鼠颊囊组织 MDA 含量和 SOD 活性的影响

与对照组相比,模型组在造模后第 8 天和第 14 天金黄地鼠颊囊组织中 MDA 的含量明显升高($P < 0.05$),SOD 的活性明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)(见表 5)。

2.6 5-FU 联合机械划伤对金黄地鼠脏器指数的影响

与对照组相比,模型组金黄地鼠第 8 天和第 14 天的肾上腺指数和胸腺指数均无明显差异(见表 6)。

表 4 5-FU 联合机械划伤对金黄地鼠血清中 TNF-α 和 IL-1β 含量的影响($\bar{x} \pm s, n=3, \text{pg/mL}$)
Table 4 Effect of 5-FU combined with mechanical scratch on serum TNF-α and IL-1β in golden hamsters

组别 Groups	TNF-α		IL-1β	
	第 8 天 Day 8	第 14 天 Day 14	第 8 天 Day 8	第 14 天 Day 14
对照组 Control group	4. 696 ± 2. 64	5. 870 ± 3. 58	141. 212 ± 32. 3	135. 455 ± 32. 9
模型组 Model group	18. 587 ± 5. 49 **	22. 500 ± 4. 25 **	199. 773 ± 25. 6 *	332. 045 ± 13. 6 **

注:与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

表 5 5-FU 联合机械划伤对金黄地鼠颊囊组织中 MDA 含量和 SOD 活性的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)
Table 5 Effect of 5-FU combined with mechanical scratch on MDA content and SOD activity in cheek pouch tissue of golden hamsters

组别 Groups	MDA 含量(nmol/mg prot) MDA content		SOD 活性(U/mg prot) SOD activity	
	第 8 天 Day 8	第 14 天 Day 14	第 8 天 Day 8	第 14 天 Day 14
对照组 Control group	0. 053 ± 0. 018	0. 055 ± 0. 0055	12. 162 ± 0. 67	13. 052 ± 1. 8
模型组 Model group	0. 094 ± 0. 036 *	0. 115 ± 0. 0055 *	11. 238 ± 0. 76 *	9. 870 ± 0. 36 **

注:与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

表 6 5-FU 联合机械划伤对金黄地鼠的脏器指数的影响($\bar{x} \pm s, n=3, \%$)
Table 6 Effect of 5-FU combined with mechanical scratch on the organ indexes of golden hamsters

组别 Groups	肾上腺指数 Adrenal index		胸腺指数 Thymus index	
	第 8 天 Day 8	第 14 天 Day 14	第 8 天 Day 8	第 14 天 Day 14
对照组 Control group	0. 0182 ± 0. 0027	0. 0211 ± 0. 0001	0. 0283 ± 0. 0030	0. 0306 ± 0. 0036
模型组 Model group	0. 0193 ± 0. 0021	0. 0213 ± 0. 0016	0. 0266 ± 0. 0023	0. 0248 ± 0. 0053

注:与对照组相比, $P>0.05$ 。
Note. Compared with the control group, $P>0.05$.

3 讨论

近年来,化疗对肿瘤的治疗作用越来越明显,但是随之而来的并发症 OM 也越来越严重。据文献报道^[7],对接受化疗的患者进行口腔检查时,发现 59% 的癌症患者出现红斑、糜烂等口腔软组织炎症。化疗所致口腔黏膜损伤的发生机制可能与口腔黏膜上皮细胞的直接损伤作用和骨髓抑制等有关,但具体发病机制尚不完全明确^[8]。有研究表明,OM 的病理科过程分为五个阶段:启动,信息生成,信号放大,溃疡和愈合。在初始阶段,通过产生氧化应激和活性氧,内皮细胞、成纤维细胞和上皮细胞会出现 DNA 损伤。转录因子如核因子-κB (NF-κB) 的激活导致许多基因上调,包括 IL-1β 和 TNF-α,进而引发炎症反应和增加皮下血管分布。这些细胞因子也参与正反馈循环,放大初始反应,

最终可能导致疼痛的黏膜发生溃疡^[9]。
目前,国内有很多关于化疗致 OM 的临床研究报道,但是对于如何建立化疗致口腔黏膜炎动物模型的研究却很少。化疗致 OM 产生的关键因素是化疗药物而非肿瘤自身,虽然选用正常动物在模拟临床肿瘤患者化疗后 OM 产生过程上有一定的局限性,但是相比荷瘤动物应用方便,也可出现类似于临床的症状,故有关化疗致 OM 的研究大多采用正常动物。国外用于 OM 研究的动物主要有:大鼠^[10],仓鼠^[11],金黄地鼠^[6]等。仓鼠和金黄地鼠具有口腔颊囊大的典型特征,易于观察,常被用作研究 OM 的动物模型。Lima 等人^[11]的研究证明了用 5-FU 干预仓鼠,然后对颊囊进行机械性创伤会导致严重的 OM,在第 5 天出现红斑,充血,出血以及大面积的溃疡和脓肿,第 10 天炎症程度达到最大。Medeiros 等^[12]使用 5-FU 诱导金黄地鼠口腔黏膜

炎,在初次注射后第 10 天显著增加了颊囊组织中 TNF- α 和 IL-1 β 的含量。本实验使用金黄地鼠研究 5-FU 联合机械划伤致 OM 的模型,通过拍照观察发现在造模后第 3 天金黄地鼠口腔颊囊出现溃疡面,炎症反应最明显且评分最高,随着时间的延长,从第 8 天开始炎症反应逐渐减轻,第 14 天基本恢复正常。HE 染色显示,在第 8 天和第 14 天模型组金黄地鼠颊囊组织均有肌细胞间隙增大及皮下血管周围细胞肥大现象,存在炎症反应。本研究还发现,在造模后第 8 天和第 14 天金黄地鼠血清中 TNF- α 和 IL-1 β 的含量均明显升高。这提示虽然宏观方面观察口腔颊囊在第 8 天后开始恢复,但是在第 14 天血清中促炎症细胞因子的含量仍然较高,炎症反应依然存在。本实验结果可以看出,此造模方法模拟了化疗药物所致 OM 的临床表现(如红斑,溃疡等)。

在 OM 的初始阶段,口腔黏膜释放自由基和各种炎症介质诱导氧化应激,这种氧化应激状态除了减少抗氧化酶如 SOD 的活性外,还会使 MDA 的水平增加^[13],而氧化应激损伤也会进一步加重炎症反应。据文献报道^[14],采用 5-FU 诱导雄性金黄地鼠口腔黏膜炎,颊囊组织中 MDA 的含量明显较高,SOD 的活性明显较低。本研究发现,用 5-FU 联合机械划伤诱导金黄地鼠口腔黏膜炎,在造模后第 8 天及第 14 天颊囊组织中 MDA 的含量明显升高,SOD 的活力显著下降。这提示 5-FU 联合机械划伤对金黄地鼠影响持续时间较长,在第 14 天 MDA 的含量和 SOD 的活性未见恢复,口腔颊囊组织炎症反应仍然存在。

本研究还发现,与对照组比较,模型组金黄地鼠在造模后 8 d 内日平均进食量明显减少且体重减轻,而第 8~14 天内的日平均进食量和体重未见明显差异。这提示造模引起的口腔黏膜炎症影响了动物进食和体重。

肾上腺和胸腺与体内的炎症反应有关,胸腺是体内重要的免疫脏器,脏器相对质量的变化称为脏器指数,能够评估动物的免疫功能,同时也是临床上最常用、最基本的评估指标^[15]。本实验中未见金黄地鼠的肾上腺指数和胸腺指数有明显变化。

综上所述,5-FU 联合机械划伤可以引起 OM 的临床症状,在造模后第 3 天最明显,8 d 后慢慢恢复,但促炎症细胞因子和氧化应激反应在造模后 14 d 持续存在,提示成功建立金黄地鼠口腔黏膜炎动物模型,可用于口腔黏膜炎发病机制及治疗药物的研究。

注:金黄地鼠是仓鼠科仓鼠亚科金仓鼠属动物,在公开出版物中使用仓鼠作为名称更为科学。但鉴于目前我国实验动

物国家标准中提到的动物的种类都是地鼠,作为专业人员能够清楚该物种在动物分类中地位,并不妨碍科学研究的成果和使用,故本文在发表时仍沿用“金黄地鼠”,待国标修订后再统一命名为“仓鼠”。

参考文献:

- [1] 郭燕,黄琰,吴隼,等. 化学治疗相关性口腔黏膜炎研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(7): 586-589.
- [2] Redding SW. Cancer therapy-related oral mucositis [J]. J Dent Educ, 2005, 69(8): 919-929.
- [3] 刘晓菊,汪秀云. 放射及化学治疗所致口腔黏膜炎的护理[J]. 华西医学, 2012, 27(6): 938-940.
- [4] 吕丹妮,李容林,杨光伟,等. 放射治疗和化学治疗诱发性口腔黏膜炎的防治[J]. 国际口腔医学杂志, 2015, 42(2): 177-180.
- [5] 朱丽婵,江子芳,余新燕. 5-氟尿嘧啶化疗致口腔黏膜炎对生活质量的影响[J]. 护理与康复, 2008, 7(2): 90-92.
- [6] Skeff MA, Brito GA, de Oliveira MG, et al. S-nitrosoglutathione accelerates recovery from 5-fluorouracil-induced oral mucositis [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e113378.
- [7] Rahnama M, Madej-Czerwonka B, Jastrzębska-Jamrogiewicz I, et al. Analysis of the influence of parenteral cancer chemotherapy on the health condition of oral mucosa [J]. Contemp Oncol (Pozn), 2015, 19(1): 77-82.
- [8] 王娟. 化学治疗所致口腔黏膜炎的防治与进展[J]. 上海护理, 2007, 7(1): 46-52.
- [9] Curra M, Martins MA, Lauxen IS, et al. Effect of topical chamomile on immunohistochemical levels of IL-1 β and TNF- α in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(2): 293-299.
- [10] Bayer S, Kazancioglu HO, Acar AH, et al. Comparison of laser and ozone treatments on oral mucositis in an experimental model [J]. Lasers Med Sci, 2017, 32(3): 673-677.
- [11] Lima V, Brito GA, Cunha FQ, et al. Effects of the tumour necrosis factor- α inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters [J]. Eur J Oral Sci, 2005, 113(3): 210-217.
- [12] Medeiros CA, Leitão RF, Macedo RN, et al. Effect of atorvastatin on 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 67(5): 1085-1100.
- [13] Ahmed AA, Selim MA, El-Sayed NM. α -Lipoic acid ameliorates oral mucositis and oxidative stress induced by methotrexate in rats. Histological and immunohistochemical study [J]. Life Sci, 2017, 171: 51-59.
- [14] Koohi-Hosseiniabadi O, Ranjba Z, Sepehrimanesh M, et al. Biochemical, hematological, and pathological related healing effects of *Elaeagnus angustifolia* hydroalcoholic extract in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in male golden hamster [J]. Environ Sci Pollut Res, 2017, 24(31): 24447-24453.
- [15] Vicinus B, Rubie C, Faust SK, et al. MiR-21 functionally interacts with the 3' UTR of chemokine CCL20 and downregulates CCL20 expression in miR-21 transfected colorectal cancer cells [J]. Cancer Lett, 2012, 316(1): 105-112.

[收稿日期]2018-07-18