

王淑敏,郝淑兰,冯玛莉,等. 长春瑞滨诱导化疗性静脉炎大鼠模型的构建和评价 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(12): 1539–1544.

Wang SM, Hao SL, Feng ML, et al. Construction and evaluation of a chemotherapeutic phlebitis rat model induced by vinorelbine via the dorsalis pedis vein [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(12): 1539–1544.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.12.003

长春瑞滨诱导化疗性静脉炎大鼠模型的构建和评价

王淑敏¹, 郝淑兰¹, 冯玛莉¹, 姜萌¹, 王永辉², 高振飞², 王晞星^{1*}, 吉海杰^{1*}

(1. 山西省中医药研究院, 山西省中医院, 太原 030012; 2. 山西中医药大学, 太原 030619)

【摘要】 目的 构建一种经大鼠足背静脉注射长春瑞滨注射液诱导的化疗性静脉炎动物模型及评价体系。**方法** 大鼠随机分为空白组和 4 个不同浓度长春瑞滨模型组, 经后肢足背静脉注射 0.1 mL 生理盐水设为空白组, 其余大鼠则分别注射等体积的 2、3、4 和 5 mg/mL 长春瑞滨溶液, 每日测量患肢体积并计算肿胀率, 连续 7 d, 末次处死动物取病灶足背静脉组织, 采用苏木精-伊红 (HE) 染色法观察组织学改变, 同时扫描电镜观察内膜表面微观结构变化。**结果** 经足背静脉注射 2、3、4、5 mg/mL 长春瑞滨溶液可明显诱发大鼠后肢肿胀, 且肿胀率随浓度递增而加剧, 同时各浓度组均在第 3 天达峰值; 第 7 天静脉炎分级显示 2 mg/mL 组 50% 大鼠成模, 3 mg/mL 组为 83.3%, 而 4 mg/mL 组和 5 mg/mL 组大鼠 100% 造模成功, 其中 4 mg/mL 组Ⅲ级为 66.6%, 5 mg/mL 组Ⅳ级占 83.3%; HE 染色可见静脉周围组织随长春瑞滨溶液浓度增加呈现炎性细胞浸润、管壁增厚、管腔狭窄及血栓, 扫描电镜也显示静脉内皮细胞紧密连接破坏, 内膜表面粗糙且粘附血细胞。**结论** 经大鼠足背静脉注射 0.1 mL 的 3 ~ 5 mg/mL 长春瑞滨溶液可见局部红、肿及条索状静脉, 甚至皮肤溃烂, 静脉周围组织炎性细胞浸润, 静脉壁增厚、管腔狭窄及血栓形成, 静脉内膜表面粗糙且粘附血细胞, 基本符合临床化疗性静脉炎特征。

【关键词】 化疗性静脉炎; 大鼠; 足背静脉; 长春瑞滨

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 12-1539-06

Construction and evaluation of a chemotherapeutic phlebitis rat model induced by vinorelbine via the dorsalis pedis vein

WANG Shumin¹, HAO Shulan¹, FENG Mali¹, JIANG Meng¹, WANG Yonghui²,
GAO Zhenfei², WANG Xixing^{1*}, JI Haijie^{1*}

(1. Shanxi Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanxi Traditional Chinese Medical Hospital, Taiyuan 030012, China. 2. Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030619)

Corresponding author: WANG Xixing. E-mail: wangxx315@163.com; JI Haijie. E-mail: jihaijie82@hotmail.com

【Abstract】 Objective To establish and evaluate chemotherapeutic phlebitis model rats induced by vinorelbine via the dorsalis pedis vein. **Methods** Rats were divided randomly into control and 4 different concentration of vinorelbine-

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目 (81973672), 山西省科技创新人才团队专项资助 (202204051001032), 山西省基础研究计划 (202203021221291), 山西中医药大学科技创新团队 (2022TD2005)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (81973672), the Special Fund for Science and Technology Innovation Team of Shanxi Province (202204051001032), Fundamental Research Program of Shanxi Province (202203021221291), Scientific and Technological Innovation Team of Shanxi University of Chinese Medicine (2022TD2005)。

【作者简介】 王淑敏 (1995—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中药有效性安全性评价。Email: 2983027580@qq.com

【通信作者】 王晞星 (1959—), 男, 主任医师, 研究方向: 中医药防治肿瘤病临床与基础研究。Email: wangxx315@163.com;

吉海杰 (1982—), 男, 博士, 主任药师, 研究方向: 中药药效物质基础及机制研究。Email: jihaijie82@hotmail.com。

* 共同通信作者

induced model groups. Control rats were injected with 0.1 mL normal saline via the dorsalis pedis vein of the hind limb, while other rats were injected with different concentrations of vinorelbine (2, 3, 4, 5 mg/mL), as above. General observations were performed and the hind limb volume was measured daily for 7 consecutive days to calculate the swelling rate. The rats were then killed and histological changes in the dorsalis pedis vein were observed by hematoxylin and eosin staining. Microstructural changes on the surface of the vascular endometrium were observed by scanning electron microscopy. **Results** Injection of 2, 3, 4, 5 mg/mL vinorelbine via the dorsalis pedis vein significantly induced hind limb swelling in a concentration-dependent manner, peaking on day 3 in each group. The phlebitis rates on day 7 were 50% in the 2 mg/mL group and 83.3% in the 3 mg/mL group. Phlebitis was also induced in the 4 mg/mL and 5 mg/mL groups, including grade III in 66.6% and grade IV in 83.3%. Histopathology showed inflammatory cell infiltration, wall thickening, lumen stenosis, and thrombosis in the tissues surrounding the veins. Scanning electron microscopy showed destruction of tight junctions of venous endothelial cells, and a rough surface of the vascular lining, resulting in blood cell adhesion. **Conclusions** Injection of 0.1 mL of 3 ~ 5 mg/mL vinorelbine via the dorsalis pedis vein could induce red, swollen, and cord-like veins, as well as infiltration of inflammatory cells around the vein, thickened vein walls, lumen stenosis, and thrombosis. In addition, the surface of the venous intima was rough and adhered to numerous blood cells. All these features are consistent with those of clinical chemotherapeutic phlebitis in terms of the symptoms and pathological structure.

【Keywords】 chemotherapeutic phlebitis; rats; dorsalis pedis vein; vinorelbine

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

化疗性静脉炎是经静脉滴注发疱剂或强刺激性药物后出现的局部并发症,临床表现为疼痛、红肿、硬化,甚至静脉条索状,严重者可见静脉栓塞、组织坏死^[1]。抗肿瘤药物多属于发疱剂或具有强刺激性,如长春瑞滨、长春新碱及 5-氟脲嘧啶等^[2-4],肿瘤患者发生化疗性静脉炎不仅增加其心理负担与身体痛苦,而且严重的可影响到化疗方案的有序进行。因此,开展化疗性静脉炎的病理生理机制研究十分迫切,其中动物模型是不可或缺的重要研究工具。

目前化疗性静脉炎动物模型多经兔耳缘静脉^[5-7]和小鼠尾静脉^[8-9]注射刺激药物诱导,兔耳缘静脉表浅清晰,覆毛少,利于操作和观察,但实验兔获得不易及成本昂贵,而小鼠尾静脉细且走行较深,表面覆盖环状角质鳞片不易穿刺。此外,经大鼠皮下^[10]或猪真皮皮下^[11]注射阿霉素类药物亦可复制。总体来看,目前化疗性静脉炎动物模型与临床表现特征仍存在差距^[12],因此,建立一种复制方法简便、症状稳定且更接近临床特征的化疗性静脉炎实验动物模型具有重要意义。

大鼠足背静脉相较于兔耳缘静脉和小鼠尾静脉具有表浅清晰的特点,易于操作,同时易于获得且成本低廉。基于此,本研究经大鼠足背静脉注射长春瑞滨溶液,以静脉炎分级、患肢肿胀率、静脉组织病理学及内膜微观结构为评价指标,以期构建符合临床特征且方法简便的化疗性静脉炎动物模型。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

30 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,9 ~ 10 周龄,体重 300 ~ 320 g,购于北京华阜康生物科技股份有限公司【SCXK(京)2019-0008】。饲养环境:昼夜各半循环照明,湿度控制在 40% ~ 50%,温度控制在 22 ~ 25℃,自由进食饮水,饲养于山西中医药大学屏障动物实验室【SYXK(晋)2020-0006】。所有动物实验操作经山西省中医药研究院实验动物伦理委员会审查(SZYLY2022KY-0302)。

1.1.2 主要试剂与仪器

酒石酸长春瑞滨注射液(江苏连云港豪森制药有限公司,批号 600210701);0.9%氯化钠注射液(四川科伦药业股份有限公司,批号 A22061401);异氟烷(上海迈瑞尔化学技术有限公司,批号 45612875);多聚甲醛(上海麦克林生化科技有限公司,批号 C10397666);戊二醛固定液(南京森贝伽生物科技有限公司,批号 20211221)。

异氟烷小动物麻醉系统(Harvard,美国);足趾容积测量仪(成都泰盟科技有限公司,中国);石蜡切片机(Thermo Scientific,美国);组织包埋仪(湖北泰康医疗设备有限公司,中国);正置显微镜(Olympus 公司,日本);扫描电镜(HITACHI 公司,日本)。

1.2 方法

1.2.1 模型制作

将 30 只大鼠随机分为空白组,长春瑞滨溶液 2 mg/mL、3 mg/mL、4 mg/mL 和 5 mg/mL 组,每组 6 只,脱毛膏脱去后肢一侧毛发,备好皮。次日,将大鼠置入小动物吸入麻醉机给予 2% 异氟烷麻醉,橡皮筋结扎大鼠后肢根部,75% 乙醇擦拭足背,使静脉充分暴露。在足背部距大鼠第四掌指关节 1 cm 处用甲紫溶液标记,0.45 mm × 15 mm 输液针行静脉穿刺术。除空白组注射 0.1 mL 生理盐水外,其余 4 组则分别注射相应浓度长春瑞滨溶液。药物注射成功后,按压进针口保留 5 min 后松开橡皮筋,继续按压直至无血液及药物外渗。每日测量患肢容积计算肿胀率,持续 7 d,末次观察结束后处死动物取足背静脉进行组织病理学观察,同时扫描电镜观察静脉内膜表面微观结构。

1.2.2 静脉炎分级

记录动物大体情况、注射静脉颜色改变、局部组织肿胀及消退情况,参考美国护理学会 2021 年版《输液治疗护理实践标准》静脉炎分级标准,0 级:没有症状;Ⅰ级:穿刺点局部发红;Ⅱ级:局部红斑或水肿;Ⅲ级:红斑、水肿,条索状静脉形成;Ⅳ级:红斑、水肿显著,条索状静脉形成、局部有溃烂或有脓液流出。

1.2.3 患肢肿胀率

每日测量处理侧后足-踝关节上 2 cm 体积,并计算肿胀率,计算公式:肿胀率(%) = (造模后容

积-造模前初始容积)/造模前初始容积 × 100%。

1.2.4 苏木精-伊红(HE)染色

取后肢组织浸入 4% 多聚甲醛溶液固定,常规脱水、透明、石蜡包埋、切片,HE 染色,正置显微镜拍照,观察切片内皮细胞脱落、炎性细胞浸润及血栓情况。

1.2.5 血管内膜微观结构观察

处死动物后立即取足背静脉,置于 2% 戊二醛磷酸缓冲液中固定,制备电镜超薄标本,扫描电镜下观察血管内膜超微结构。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件处理数据,肿胀率用平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,静脉炎分级采用 Kruskal-Wallis 单因素方差分析,以 *P* < 0.05 表示差异具有显著性。

2 结果

2.1 不同浓度长春瑞滨溶液诱导肿胀率比较

实验期间空白组大鼠经后肢足背静脉注射生理盐水无肿胀发生,而不同浓度长春瑞滨溶液组大鼠后肢则出现不同程度肿胀。如表 1 所示,注射后第 1 天各浓度组肿胀率与空白组比较均明显升高,且随浓度递增而肿胀加剧,同时均在第 3 天达到峰值,其中长春瑞滨溶液 3 mg/mL 组、4 mg/mL 组和 5 mg/mL 组肿胀率分别为 61.76% ± 7.98%、83.75% ± 12.60% 和 132.80% ± 18.92%,第 5 天肿胀率则略有降低,至第 7 天肿胀率仍均大于 50%。

表 1 不同浓度长春瑞滨溶液诱导肿胀率比较(*n* = 6,%)

Table 1 Comparison of swelling rates induced by different concentration of vinorelbine(<i>n</i> = 6,%)				
组别 Groups	第 1 天 Day 1	第 3 天 Day 3	第 5 天 Day 5	第 7 天 Day 7
空白组 Control group	2.76 ± 0.53	2.12 ± 0.47	2.98 ± 0.65	2.82 ± 0.46
2 mg/mL 组 2 mg/mL group	15.39 ± 2.46**	33.01 ± 4.85***	19.39 ± 7.69**	21.25 ± 5.52**
3 mg/mL 组 3 mg/mL group	39.44 ± 6.38***	61.76 ± 7.98***	54.17 ± 7.16***	50.57 ± 12.07***
4 mg/mL 组 4 mg/mL group	58.95 ± 10.95***	83.75 ± 12.60***	75.35 ± 16.23***	73.20 ± 11.69***
5 mg/mL 组 5 mg/mL group	95.82 ± 14.67***	132.80 ± 18.92***	117.96 ± 22.89***	99.60 ± 15.01***

注:与空白组相比,***P* < 0.01,****P* < 0.001。(下表同)
Note. Compared with the control group,***P* < 0.01,****P* < 0.001. (The same in the following tables)

2.2 不同浓度长春瑞滨溶液诱导静脉炎分级比较

第 7 天大鼠患肢如图 1 所示,空白组大鼠后肢皮肤完整且无红肿,长春瑞滨溶液 2 mg/mL 组后肢

发红且有轻微肿胀,3 mg/mL 组后肢发红、有轻微肿胀和沿静脉走向的条索状改变,4 mg/mL 组后肢发红、肿胀,皮肤结痂及蜕皮,5 mg/mL 组后肢肿胀较

严重且皮肤出现蜕皮、溃烂及脓液流出。

静脉炎分级结果如表 2 所示,空白组大鼠均为 0 级;2 mg/mL 组 50% 大鼠为 I 级静脉炎,其余基本恢复正常;3 mg/mL 组大鼠 I 级、II 级和 III 级静脉炎分别占 33.3%、33.3% 和 16.7%;4 mg/mL 组 II 级、III 级和 IV 级静脉炎分别占 16.6%、66.6% 和 16.7%;5 mg/mL 组以 IV 级静脉炎为主,占 83.3%。与空白组相比,4 mg/mL 组和 5 mg/mL 组均具有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.001$)。

2.3 组织病理学观察

第 7 天实验结束时处死动物取足背静脉行 HE

染色,结果如图 2 所示,正常大鼠足背静脉血管内膜完整,内皮细胞排列整齐;2 mg/mL 组血管周围组织轻微水肿,管壁略增厚,血管内膜较完整,少量炎性细胞浸润;3 mg/mL 组血管周围组织水肿,管壁增厚,管腔狭窄,内膜不规则破溃,大量炎细胞浸润;4 mg/mL 组血管周围组织水肿,大量炎细胞浸润,内膜纤维性增生向管腔内凸起,管腔未完全闭塞但聚集大量血细胞;5 mg/mL 组管腔内可见血栓形成,管腔几乎闭塞,内膜不规则破溃,内皮细胞脱落,管壁增厚,并伴有大量炎性细胞浸润,血管周围组织水肿严重。

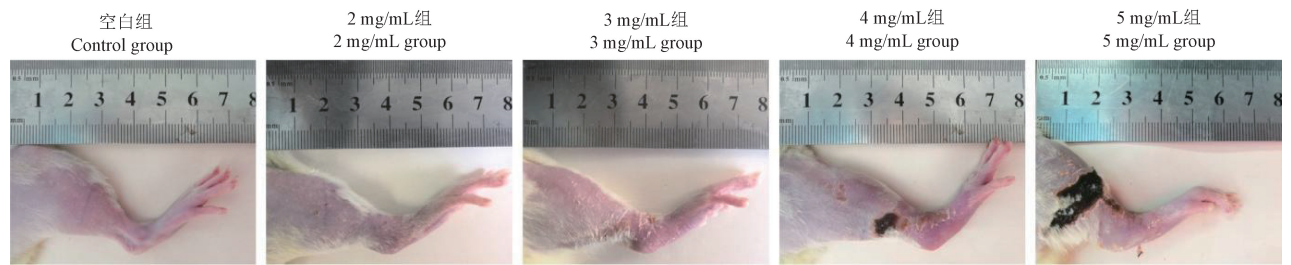


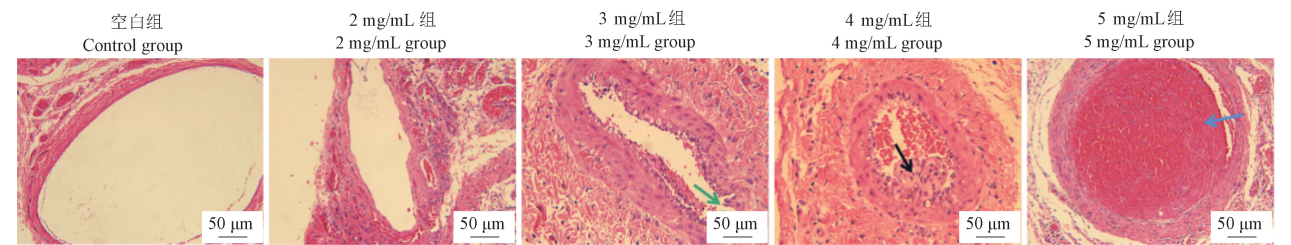
图 1 不同浓度长春瑞滨溶液诱导静脉炎典型特征(第 7 天)

Figure 1 Typical features of phlebitis induced by different concentration of vinorelbine (Day 7)

表 2 不同浓度长春瑞滨溶液诱导大鼠静脉炎分级比较($n = 6$,第 7 天)

Table 2 Grade of ascending concentration of vinorelbine-induced phlebitis in rats($n = 6$, Day 7)

组别 Groups	0 级 Grade 0	I 级 Grade I	II 级 Grade II	III 级 Grade III	IV 级 Grade IV	<i>H</i>	<i>P</i>
空白组 Control group	6(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)		
2 mg/mL 组 2 mg/mL group	3(50.0%)	3(50.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)		1.000
3 mg/mL 组 3 mg/mL group	1(16.7%)	2(33.3%)	2(33.3%)	1(16.7%)	0(0.0%)	24.538	0.743
4 mg/mL 组 4 mg/mL group	0(0.0%)	0(0.0%)	1(16.7%)	4(66.6%)	1(16.7%)		0.002**
5 mg/mL 组 5 mg/mL group	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(16.7%)	5(83.3%)		0.000***



注:绿色箭头;内膜不规则破溃;黑色箭头;内膜纤维性增生向管腔内凸起;蓝色箭头;血栓。

Note. Green arrow. Irregular rupture of the inner membrane. Black arrow. Intimal fibrous hyperplasia bulges into the lumen. Blue arrow. Thrombosis.

图 2 足背静脉组织病理学比较

Figure 2 Histopathological comparison of dorsalis pedis vein

2.4 模型大鼠足背静脉微观结构观察

扫描电镜结果如图 3 所示,正常血管内膜可见纵行内皮细胞长轴,表面完整光滑,2 mg/mL 组可见内皮细胞紧密连接轻微破坏,内膜表面出现破损以

及剥脱,3 mg/mL 组血管内膜表面受损,有少量细胞聚集,4 mg/mL 组血管内膜局部粘附红细胞等血细胞;5 mg/mL 组血管内膜大面积受损,表面粗糙且粘附有血细胞。

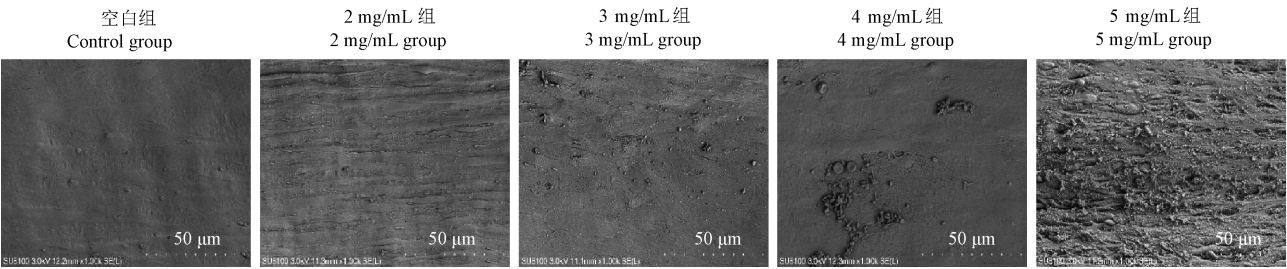


图 3 足背静脉内膜微观结构改变(× 1000)
Figure 3 Changes in the microstructure of the dorsalis pedis vein lining (× 1000)

3 讨论

长春瑞滨作为发泡性化疗药物的代表,主要用于非小细胞肺癌、乳腺癌及卵巢癌等肿瘤,而化疗性静脉炎和血液学毒性是其临床治疗中最常见的不良反应^[13]。长春瑞滨临床推荐使用剂量为 25 ~ 30 mg/m²^[14],急性毒性研究表明小鼠和大鼠静脉给药半数致死剂量(LD₅₀)分别为 38 mg/kg 和 11.2 mg/kg^[15],可见不同种属动物对长春瑞滨耐受差异较大。本研究前期考察了不同剂量长春瑞滨对大鼠造血系统的影响,发现单次静脉注射 6 mg/kg 长春瑞滨溶液 1 d 后大鼠外周血白细胞计数已明显减少并持续降低,直至 7 d 仍未能恢复至正常生理水平,同时大鼠体重明显减轻,而 3 mg/kg 长春瑞滨溶液未见明显血液毒性且体重变化不明显。本研究在此基础上比较注射 0.1 mL 不同浓度长春瑞滨溶液诱导的静脉炎症状,其中最大浓度 5 mg/mL 长春瑞滨溶液经换算后的剂量为 1.5 mg/kg,以确保在安全剂量下构建大鼠局部静脉炎模型。

目前多采用兔耳缘静脉和小鼠尾静脉构建化疗性静脉炎动物模型,兔耳富含胶原蛋白和软骨组织,而小鼠尾表面覆盖环状角质鳞片且胶原蛋白丰富,同时兔耳和鼠尾缺乏肌肉软组织,不能较好地模拟临床化疗性静脉炎症状。大鼠足背静脉表浅清晰且其肢体含有丰富肌肉软组织,为此本研究探索经大鼠足背静脉注射长春瑞滨溶液构建静脉炎模型,结果表明注射后第 1 天大鼠患肢即明显肿胀,且随长春瑞滨溶液浓度递增而愈发严重,第 3 天肿胀率达峰,至第 7 天 3 ~ 5 mg/mL 组大鼠患肢肿胀率仍大于 50%,肉眼可观察到 3 mg/mL 组大鼠后

肢有轻微肿胀和静脉条索状改变,以 I 级、II 级静脉炎为主,4 mg/mL 组后肢肿胀、皮肤结痂及蜕皮,以 III 级静脉炎为主,而 5 mg/mL 组后肢肿胀严重且皮肤蜕皮、溃烂及脓液流出,以 IV 级静脉炎为主。上述结果表明经大鼠后肢足背静脉注射 0.1 mL 的 3 ~ 5 mg/mL 长春瑞滨溶液可成功诱导化疗性静脉炎模型。

血管内皮细胞是覆盖于血管内膜表面的单层扁平或多角形的细胞,其可合成、分泌和活化多种血管生物活性物质,在调节血管张力与血流、维持纤溶凝血系统平衡、防止血小板聚集等方面具有重要作用^[16]。化疗性静脉炎的病理学表现为受损静脉淤血,白细胞聚集并大量附着于血管内表面,血管周围组织水肿等^[17]。本研究表明长春瑞滨溶液诱导化疗性静脉炎组织病理学改变随药物浓度增加改变趋于严重,静脉内皮细胞脱落,管壁增厚甚至内膜向管腔凸起增生,造成管腔狭窄,同时可见大量血细胞甚至血栓形成。扫描电镜可见静脉内皮细胞紧密连接破坏,内膜出现破损甚至大面积剥脱,表面粗糙且粘附有大量血细胞团块。

综上,本研究经大鼠后肢足背静脉注射 0.1 mL 的 3 ~ 5 mg/mL 长春瑞滨溶液局部可见红、肿及条索状静脉等症状,组织病理学可见静脉周围炎性细胞浸润,静脉壁增厚、管腔狭窄及血栓形成,同时微观可见静脉内膜表面缺损且粗糙、粘附大量血细胞等,在症状及组织病理学等方面可模拟临床化疗性静脉炎特征,具有复制方法简单、稳定性良好且成本低廉的优点,是一种可推广应用的化疗性静脉炎动物模型,为今后其发病机制及药物开发提供了良好的研究工具。

参 考 文 献(References)

- [1] Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, et al. Infusion therapy standards of practice [J]. J Infus Nurs, 2021, 44: S1-S224.
- [2] 魏秋红, 刘晓月, 王盼, 等. 抗肿瘤药物的分类和药效学研究进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(18): 3707-3711, 3716.
- Wei QH, Liu XY, Wang P, et al. Research progress on classification and pharmacodynamics of anti-tumor drugs [J]. Med Recapitul, 2020, 26(18): 3707-3711, 3716.
- [3] 于玲, 姜桂春, 苏兰若, 等. 三种外用药物预防 5-氟尿嘧啶持续泵入所致外周化疗性静脉炎的临床效果 [J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(7): 610-613.
- Yu L, Jiang GC, Su LR, et al. Clinical efficacy of three kinds of topical drug on preventing peripheral chemotherapeutic phlebitis caused by continuous infusion of 5-fluorouracil [J]. J Chin Med Univ, 2015, 44(7): 610-613.
- [4] 邱腾颖, 蔡金宝, 史和秀, 等. 长春新碱致兔耳缘化疗性静脉炎模型的建立 [J]. 药学服务与研究, 2015, 15(1): 56-59.
- Qiu TY, Cai JB, Shi HX, et al. Development of a rabbit model of chemotherapeutic phlebitis induced by vincristine [J]. Pharm Care Res, 2015, 15(1): 56-59.
- [5] 王红, 吴婷婷, 卢慧芳, 等. 长春瑞滨化疗性静脉炎动物模型的建立 [J]. 护理学杂志, 2014, 29(17): 19-21.
- Wang H, Wu TT, Lu HF, et al. An animal model of vinorelbine induced phlebitis [J]. J Nurs Sci, 2014, 29(17): 19-21.
- [6] Huang L, Chen G, Hu Q, et al. Construction of a rabbit model with vinorelbine administration via peripherally inserted central catheter and dynamic monitoring of changes in phlebitis and thrombosis [J]. Exp Ther Med, 2022, 23(3): 212.
- [7] Ge GF, Shi WW, Yu CH, et al. Baicalein attenuates vinorelbine-induced vascular endothelial cell injury and chemotherapeutic phlebitis in rabbits [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 318: 23-32.
- [8] Yu N, Zhang SK, Chen J, et al. Mitigation of Qingluotongmai pills on chemotherapy-induced phlebitis: a network pharmacology study and experimental validation [J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2022, 2022: 1.
- [9] Liu P, Ye L, Ren Y, et al. Chemotherapy-induced phlebitis via the GBP5/NLRP3 inflammasome axis and the therapeutic effect of aescin [J]. Br J Pharmacol, 2023, 180(8): 1132-1147.
- [10] 郭艳华, 郑晓春, 陈彦青. 低浓度阿霉素皮内注射对大鼠皮肤影响的实验观察 [J]. 福建医药杂志, 2014, 36(6): 78-79.
- Guo YH, Zheng XC, Chen YQ. Experimental observation on the effect of low concentration adriamycin intradermal injection on rat skin [J]. Fujian Med J, 2014, 36(6): 78-79.
- [11] Hajarizadeh H, Lebrede L, Barrie R, et al. Protective effect of doxorubicin in vitamin C or dimethyl sulfoxide against skin ulceration in the pig [J]. Ann Surg Oncol, 1994, 1(5): 411-414.
- [12] 周映伽, 沈红梅, 赵丽, 等. 化疗性静脉炎动物实验模型研究概况 [J]. 医学综述, 2019, 25(19): 3813-3817.
- Zhou YJ, Shen HM, Zhao L, et al. Survey of experimental models of chemotherapeutic phlebitis [J]. Med Recapitul, 2019, 25(19): 3813-3817.
- [13] Mondal A, Gandhi A, Fimognari C, et al. Alkaloids for cancer prevention and therapy: current progress and future perspectives [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 858: 172472.
- [14] 刘花, 陈延绅, 尤慧柠, 等. 长春瑞滨药动学及毒副作用研究进展 [J]. 中国药房, 2022, 33(11): 1403-1408.
- Liu H, Chen YS, You HN, et al. Research progress on pharmacokinetics and toxicity of vinorelbine [J]. Chin Pharm, 2022, 33(11): 1403-1408.
- [15] 张洪瑶, 贾飞, 钱璟, 等. 以斑马鱼为模型评价酒石酸长春瑞滨注射用乳剂与水针剂的毒性 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(24): 2773-2779.
- Zhang HY, Jia F, Qian J, et al. Evaluation of the toxicity of vinorelbine bitartrate injectable emulsion and VRL aqueous injection in zebrafish [J]. Chin J New Drugs, 2016, 25(24): 2773-2779.
- [16] Aird WC. Endothelium as an organ system [J]. Crit Care Med, 2004, 32(5): S271-S279.
- [17] Wang Z, Ma L, Wang X, et al. Cimetidine attenuates vinorelbine-induced phlebitis in mice by militating E-selectin expression [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 74(2): 239-247.

[收稿日期] 2023-05-13