

培训内容的构建[J]. 中华护理杂志, 2016, 51(11):1325-1329.

[40] Hummel S B, van Lankveld J J D M, Oldenburg H S A, et al. Efficacy of internet-based cognitive behavioral therapy in improving sexual functioning of breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(12):1328-1340.

[41] Hummel S B, van Lankveld J J D M, Oldenburg H S A, et al. Internet-based cognitive behavioral therapy realizes long-term improvement in the sexual functioning and body image of breast cancer survivors[J]. J Sex Marital Ther, 2018, 44(5):485-496.

[42] 张慧, 金娇. 以配偶支持为主的护理干预对乳腺癌根治术后患者身心健康及情绪调节能力的影响[J]. 护理实践与研究, 2017, 14(20):106-108.

[43] Fang S Y, Lin Y C, Chen T C, et al. Impact of marital coping on the relationship between body image and sexuality among breast cancer survivors[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(9):2551-2559.

[44] Carroll A J, Baron S R, Carroll R A. Couple-based treatment for sexual problems following breast cancer: a

review and synthesis of the literature[J]. Support Care Cancer, 2016, 24(8):3651-3659.

[45] Candy B, Jones L, Vickerstaff V, et al. Interventions for sexual dysfunction following treatments for cancer in women[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016(2): CD005540.

[46] Goetsch M F, Lim J Y, Caughey A B. A practical solution for dyspareunia in breast cancer survivors: a randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(30): 3394-3400.

[47] Hickey M, Marino J L, Braat S. A randomized, double-blind, crossover trial comparing a silicone-versus water-based lubricant for sexual discomfort after breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 158(1):79-90.

[48] Melisko M E, Goldman M E, Hwang J, et al. Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(3):313-319.

(本文编辑 吴红艳)

## 化学性静脉炎动物模型观察指标的研究现状

童翠玲, 周红, 耿敬

**Indexes for evaluating chemotherapeutic phlebitis in animal models: a literature review** Tong Cuiling, Zhou Hong, Geng Jing

**摘要:**对国内外有关化学性静脉炎动物模型观察指标的研究现状进行综述, 总结分析化学性静脉炎在不同动物模型中的判断标准、检测方法及观察指标的内容, 为未来的相关实验研究提供参考。

**关键词:**化学性静脉炎; 动物模型; 观察指标; 综述文献

**中图分类号:**R472.9 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2019.06.110

化学性静脉炎是指输注刺激强、浓度高、渗透压高、pH 值低的药物后, 对血管造成直接损伤而引起的炎性反应或血栓形成<sup>[1-2]</sup>。临床表现为局部静脉发红、发热、疼痛、肿胀和/或可触及条索状硬结<sup>[2-3]</sup>。在临床仅通过肉眼观察临床表现来判断存在主观性, 在动物实验研究中已经有较多的观察指标被应用, 提高了判断化学性静脉炎的准确性和有效性。但是, 相同检测抗体或因子在不同检测方法或不同动物模型中出现不同的结果。因此, 本文将有关化学性静脉炎观察指标的实验研究现状进行归纳总结和分析, 旨在为未来的相关实验研究提供参考。

### 1 化学性静脉炎的外观判断标准

#### 1.1 兔模型化学性静脉炎 研究者主要参考美国

静脉输液治疗实践标准(2016 版), 并结合动物的实验特点, 去除有关疼痛的指标, 将静脉炎分为 5 等级: 0 级, 无症状; 1 级, 穿刺部位发红; 2 级, 穿刺部位发红和/或水肿; 3 级, 穿刺部位发红, 条状痕/纹形成, 可触及条索状静脉; 4 级: 穿刺部位发红, 可触及条索状静脉, 长度大于 2.5 cm, 有化脓性液体<sup>[3-4]</sup>。

**1.2 鼠模型化学性静脉炎** 鼠尾及周围组织的静脉炎判断, 主要是通过电子数显卡尺在不同的时间、固定的部位测量鼠尾直径, 并用公式肿胀度(%)=(治疗后小鼠尾直径-治疗前小鼠尾直径)/治疗前小鼠尾直径×100%来计算肿胀程度, 与未做处理的小鼠尾直径比较, 差异有统计学意义为化学性静脉炎的有效判断标准<sup>[5-6]</sup>。邱敏等<sup>[6]</sup>在鼠尾静脉注射长春瑞滨前、后 6 h、24 h 及 48 h, 用电子数显卡尺来测量鼠尾穿刺点近心端 3 cm 处的直径, 结果发现模型组的鼠尾肿胀程度明显高于空白组。

作者单位: 长江大学医学部护理系(湖北 荆州, 434023)

童翠玲: 女, 硕士在读, 主管护师

通信作者: 周红, 1059634547@qq.com

科研项目: 荆州市科技局医疗卫生科技计划项目(2017-97)

收稿: 2018-10-01; 修回: 2018-11-21

## 2 化学性静脉炎的病理组织学检测

### 2.1 染色

**2.1.1 苏木精-伊红染色** 苏木精-伊红染色(Hematoxylin-Eosin staining, HE)是石蜡切片中最基本、应用最广泛的染色法。苏木精是碱性染液,能让胞核染色质及胞质核酸呈紫蓝色,伊红是酸性染料,能使胞质和胞外基质中的成分呈红色。大多数研究者采用 HE 染色来观察兔模型中化学性静脉炎的病理组织情况<sup>[4,7-8]</sup>。付晓燕等<sup>[8]</sup>通过 HE 染色,在光学显微镜下观察到有化学性静脉炎模型组的血管内皮细胞发生脱落、坏死,血管周围组织水肿明显,并有大量炎症细胞浸润,伴有血管腔内血栓形成,而对照组的血管内皮细胞没有发生明显的形态学改变。

**2.1.2 Masson 染色** Masson 染色作为组织纤维和炎症细胞的染色方法之一,采用 2 种或 3 种阴离子染料进行染色,光学显微镜下观察组织中的胶原纤维呈现蓝色,肌纤维呈现红色。Roberto 等<sup>[9]</sup>将标本进行 Masson 染色发现,血管腔内有大量红细胞聚集的血管充血及在血管壁细胞数量增加的内膜增生,这比 HE 染色能更好地观察到组织损伤和血栓形成。唐文帅等<sup>[10]</sup>通过 Masson 染色,在光学显微镜下清晰地观察组织的胶原纤维呈蓝色,肌纤维、纤维素、胞质及红细胞呈红色,胞核呈蓝褐色,以便分析纤维蛋白鞘的具体成分。

**2.1.3 玫瑰红染色** 研究者使用玫瑰红染色来检测内皮细胞黏附率<sup>[5]</sup>。具体的方法是从模型收集 20 mL 的静脉血并用肝素抗凝,用标准密度梯度分离方法分离嗜中性粒细胞,再用瑞氏染色剂染色并在光学显微镜下鉴定。用公式计算黏附率:细胞黏附率(%)=(刺激组的吸光度-阴性对照组的吸光度)/阴性对照组的吸光度×100%。每个实验一式三份,并独立进行至少 3 次。Wang 等<sup>[5]</sup>在长春瑞滨诱导鼠模型中,通过玫瑰红染色检测显示长春瑞滨增加中性粒细胞对内皮细胞的黏附率,长春瑞滨组、对照组分别为(38.70±8.34)%、(8.93±4.85)% (两组比较,  $P<0.01$ )。

**2.2 光学显微镜观察及判断标准** 光学显微镜简称为光镜,是利用光学原理将微小物体放大以观察到微观结构。标本组织染色后光镜下观察的组织病理判断标准分为 4 类。①炎症反应程度。为 4 等级:无炎症反应(-),仅见血管周围结缔组织充血水肿;轻度炎症(+),血管周围结缔组织见淋巴细胞、浆细胞浸润,血管壁及血管腔未见炎症细胞;中度炎症(++),血管周围结缔组织及血管壁各层有淋巴细胞、浆细胞及少许中性粒细胞浸润;重度炎症(+++),血管周围结缔组织、血管壁各层及血管腔可见弥漫性淋巴细胞、中性粒细胞浸润,血管腔内可见较多的渗出物及坏死的细胞碎片<sup>[4,7,11]</sup>。②血栓形成标准。每份组织标本切片 3 或 5 张,其中 1 张及以上切片中出现血栓即定为

血栓形成,血栓被分为新鲜血栓或机化血栓,切片均无血栓即定为无血栓形成<sup>[7,12-13]</sup>。有研究者将血栓形成分为 4 个等级,无(-)、轻度(+),中度(++),重度(+++),由病理医生进行盲法判断<sup>[14]</sup>。③观察组织病理内容包括血管内皮肿胀、血管周围水肿、炎症细胞浸润、血栓形成、血管扩张、管腔淤血、管壁增厚、内皮细胞增生、纤维增生及周围出血 10 个项目,分为无(-)、轻度(+),中度(++),及重度(+++)4 个等级<sup>[15-16]</sup>。④病理分级。国外研究者多根据临床、病因学、解剖学及病理学(Clinical, Etiologic, Anatomic, Pathologic, CEAP)分类来评估组织病理学变化,通过细胞内皮丢失、炎性浸润、水肿、表皮变性或血栓形成进行病理分级。静脉内皮细胞脱落分级为 0~3 级:0 级为无;1 级为<血管横断面的 1/3;2 级为 1/3~2/3 的血管横断面;3 级为>血管横断面的 2/3。炎性细胞浸润分为 0~3 级:0 级为无;1 级为静脉壁或血管周围组织有少量炎症细胞浸润;2 级为静脉壁或血管周围组织有大量炎症细胞浸润;3 级为血管周围组织有弥漫和密集的炎症细胞浸润。水肿分级为 0~3 级:0 级为无;1 级为血管周围组织局部水肿;2 级为血管周围组织弥漫性水肿;3 级为整个区域水肿。血栓形成分为 0~3 级:0 级为无;1 级为<血管横断面的 1/3;2 级为 1/3~2/3 的血管横断面;3 级为>血管横断面的 2/3<sup>[1,3,17-18]</sup>。

**2.3 电子显微镜观察** 电子显微镜简称电镜,其分辨率是光学显微镜的 1 000 倍。Zhang 等<sup>[19]</sup>通过透射电镜观察血管内皮细胞超微结构的病理变化,电镜下观察到造模血管内皮细胞膜脱落或坏死、细胞质溶解、内质网扩张、线粒体肿胀及空泡变性。

## 3 其他结局指标的观察

### 3.1 酶联免疫学(ELISA)

酶联免疫学是通过兔耳、鼠尾静脉或心脏采血 2 mL 放入干燥试管,分离血清后,取上层血清液检测炎症或血栓形成因子的含量,因其具有很高的特异性和敏感性,能更好地观察和判断化学性静脉炎<sup>[5,8,20-21]</sup>。

**3.1.1 观察炎症反应因子** 观察炎症反应的因子有细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管黏附分子-1(VCAM-1)、E-选择素(E-selectin)和 P-选择素(P-selectin)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )等<sup>[5,8,20]</sup>。化学性静脉炎发生的分子学机制主要是血管内皮间黏附因子与炎症细胞之间的相互作用,E/P-selectin 在血管内皮表达并介导白细胞在血管壁滚动、黏附,ICAM-1 及 VCAM-1 继续介导白细胞黏附、迁移和渗出血管内皮,最终导致内皮细胞脱落,血管通透性增加,炎症细胞浸润和组织水肿,甚至血栓形成<sup>[5-6,8]</sup>。Wang 等<sup>[5]</sup>研究发现注入长春瑞滨的兔及鼠模型血清中 E-selectin 含量明显高于注入生理盐水的对照

组,而在兔模型血清中 P-selectin、ICAM-1 及 VCAM-1 两组无明显变化。付晓燕等<sup>[8]</sup>研究显示,在兔耳缘静脉注入长春瑞滨的模型组血清中 ICAM-1 及 E-selectin 含量明显高于空白对照组。CRP 作为炎症相关的急性蛋白,TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  作为重要的炎症细胞因子,在化学性静脉炎的发生过程中起着重要的作用<sup>[11,20,22]</sup>。Li 等<sup>[22]</sup>发现由甘露醇诱导化学性静脉炎兔模型的血浆中 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  值高于空白组。

**3.1.2 观察血栓形成因子** 观察血栓形成的因子有血管性血友病因子(vWF)、D-二聚体及血浆组织因子(TF)<sup>[12-14,21]</sup>。vWF 通过介导血小板和血管内皮胶原纤维之间的黏附作用,促进血小板黏附、聚集到受损的血管壁,从而形成血栓;D-二聚体来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,是纤维蛋白单体经因子 XIII 交联后,经纤溶酶降解后产生的一种特异性产物,其浓度升高说明血管及组织处于纤维蛋白溶解过程;TF 是组织损伤时释放的重要凝血因子,与凝血因子 VII 结合形成 VII a-TF 复合物并被激活,并经过外源性凝血系统激活一系列酶促反应,促进血液凝固<sup>[12-14,21]</sup>。Mo 等<sup>[12]</sup>研究发现,使用甘露醇造模组在第 3、5、7 天的 TF 和 vWF 值明显高于对照组。

**3.2 免疫组织化学技术** 免疫组织化学简称免疫组化。研究者将标本进行石蜡切片,采用免疫组化 SP 法观察组织中 ICAM-1、VCAM-1、E/P-selectin、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、白细胞介素-10(IL-10)、NF- $\kappa$ B、p65、p-p38、iNOS(诱导型-氧化氮合酶)及 COX-2(环氧化酶-2)等抗体变化<sup>[1,6,11,20,23]</sup>。免疫组化结局多以浅棕黄色、棕黄色或褐色颗粒为阳性指标<sup>[1,11,20,23]</sup>。ICAM-1、VCAM-1、E/P-selectin 着色于血管内皮细胞、淋巴细胞的细胞核或胞质,TNF- $\alpha$  着色于炎性细胞、内皮细胞胞浆或胞核内,IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 IL-10 均着色于炎性细胞、内皮细胞胞质及胞膜,NF- $\kappa$ B、p65、p-p38 在炎症细胞、血管内皮细胞、吞噬细胞的胞核或胞浆内可见明显表达,p-p38 在软骨细胞有明显表达<sup>[1,6,11,20,23]</sup>。在高倍视野下( $\times 400$ )使用 Image Pro Plus 软件(6.0)、BI-2000 图像分析系统或 Nikon NIS-Elements 的光谱成像系统来分析阳性细胞的光密度,在显微镜下观察每个切片中 5 个不连续的高倍视野( $\times 200$ ),每个视野的细胞数 $\geq 500$  个,对每个视野炎性细胞、血管内皮细胞的阳性细胞进行计数,再求每张切片的平均阳性细胞数<sup>[1,6,11,24]</sup>。邱敏等<sup>[6]</sup>在鼠尾静脉注入长春瑞滨 6 h 后,E-selection 在内皮细胞的表达量比空白组高,而 P-selection 表达量与空白组比较差异无统计学意义;同样 ICAM-1 与空白组相比有明显表达,而 VCAM-1 表达量则无明显变化,两组差异无统计学意义。这与 Li 等<sup>[22]</sup>在兔模型 ELISA 检测结果较一致,但与 Wang 等<sup>[5]</sup>在兔模型 ELISA 检测中血浆 ICAM-1 含量与对照组无差异的

结果不一致,需要进一步去研究。

**3.3 流式细胞术** 在化学性静脉炎的模型中,学者使用流式细胞术观察抗体表达,以检测细胞凋亡情况<sup>[1,5,12]</sup>。细胞凋亡分析方法是收集细胞悬浮于缓冲液中,使用凋亡检测试剂盒来处理样品,然后通过流式细胞术进行分析。Mo 等<sup>[12]</sup>对石蜡切片进行脱蜡后,用流式细胞术来检测阳性细胞数,结果发现甘露醇组细胞凋亡的阳性细胞数明显高于生理盐水组。Wang 等<sup>[5]</sup>通过培养和收集人内皮细胞,并用流式细胞术分析 E-selectin 的表达,结果显示长春瑞滨上调人内皮细胞中 E-selectin 表达。

**3.4 蛋白质印迹分析(Western Blot)** 目前,蛋白质印迹分析在化学性静脉炎模型中,通过 p-p38MAPK(磷酸化 P38 丝裂原活化蛋白激酶)、p38MAPK(p38 丝裂原活化蛋白激酶)、NF- $\kappa$ Bp65、PKC(蛋白激酶 C)、iNOS、TNF- $\alpha$  及 COX-2 等特异抗体的蛋白质表达,发现血管内皮细胞凋亡<sup>[1,22]</sup>。当血管内皮细胞受损,ROS(一氧化氮合酶)诱导 p38 产生,激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,通过 p38 的磷酸化加速炎症介质如 TNF- $\alpha$ 、ILs 和 iNOS 的过度释放,导致细胞炎症反应和细胞凋亡;NF- $\kappa$ B 被激活后诱导嗜中性粒细胞凋亡,产生大量炎症介质和氧自由基,促进炎性细胞因子和纤维化因子表达,进而加重静脉炎的发生;PKC 作为丝氨酸苏氨酸蛋白激酶,参与血管平滑肌细胞增殖时信号传导过程;COX-2 诱导的前列腺素类产物与炎症性疾病有关,其特征是水肿、趋化因子产生和炎性细胞浸润<sup>[1,22,24]</sup>。Li 等<sup>[22]</sup>研究发现,由甘露醇诱导的模型组 NF- $\kappa$ Bp65 及 PKC 蛋白表达高于空白组。

**3.5 聚合酶链式反应测定** 研究者通过反转录聚合酶链式反应(RT-PCR)评估 E-selectin、NF- $\kappa$ Bp65、PKC、TNF- $\alpha$  及 COX-2 mRNA 表达<sup>[5,22,24]</sup>。提取静脉组织或细胞的总 RNA,以 mRNA 为模板,利用反应混合物反转录为 cDNA,然后进行 PCR 扩增获得目标或检测基因的表达,通过凝胶分析系统对图像进行扫描并通过 Gel-PRO 分析仪系统进行分析<sup>[22,24]</sup>。Li 等<sup>[22]</sup>研究显示甘露醇诱导的模型组中 NF- $\kappa$ Bp65 和 PKC 水平均高于对照组。

**3.6 线粒体膜电位分析** 线粒体膜电位(MMP)在化学性静脉炎模型主要用于早期细胞凋亡的检测。收集细胞用 JC-1 染料在 37 $^{\circ}$ C 染色 30 min,然后镜下分析红/绿色荧光值。研究显示,长春瑞滨诱导静脉炎造模组的凋亡细胞数量比对照组高 8 倍<sup>[1]</sup>。

#### 4 小结

关于化学性静脉炎的动物实验研究近年来颇多,取得不少突破性的进展,特别是在结局指标方面,检测的抗体或因子更加丰富化、技术更加多样化及深入化。随着动物实验研究的结局指标应用的不断发展,在实验中也有不少问题出现:①相同抗体或细胞因子在不同动物模型或技术检测中呈现的结果不尽相同。

原因可能为不同的动物种类或不同的药物造模等因素影响到了同一抗体或细胞因子的实验结果。此外,实验人员的操作技术、试剂盒的质量也会影响检测结果。②相同抗体在免疫组化中阳性指标判断标准不一致,尤其是关于同一抗体的阳性指标着色于胞膜、胞浆或胞核,在不同的文献中有不同的报道。这需要未来更多样本量的基础研究,让结局指标的判断标准更加规范化。

总之,结局指标的正确检测为化学性静脉炎的治疗提供了基础,也为临床化学性静脉炎的判断提供依据和参考。在未来的有关化学性静脉炎的动物实验研究中,如何准确检测各种观察指标、建立规范判断标准以适应护理的基础实验研究将是非常重要的内容。

#### 参考文献:

[1] Ge G F, Shi W W, Yu C H, et al. Baicalein attenuates vinorelbine-induced vascular endothelial cell injury and chemotherapeutic phlebitis in rabbits[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 318: 23-32.

[2] Chi Y, Wang D, Li H Y. Herapeutic effect of wet compress of magnesium sulfate combined with vitamin B12 on chemotherapy-induced phlebitis in rabbits[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(6): 12356-12360.

[3] Zhang J, Shen J, Yin W, et al. The intervention research on treatment by Xianchen to rabbits model of chemotherapeutic phlebitis[J]. *Acta Cirurgica Brasileira*, 2016, 31(8): 549-556.

[4] 杨婧,郭锦丽,祁丽霞. 静脉留置针持续输注盐酸胺碘酮注射液致静脉炎时间的探讨[J]. *实用临床护理学电子杂志*, 2017, 2(17): 178-179.

[5] Wang Z, Ma L, Wang X, et al. Cimetidine attenuates vinorelbine-induced phlebitis in mice by militating E-selectin expression[J]. *Cancer Chemother Pharm*, 2014, 74(2): 239-247.

[6] 邱敏,刘莉,邹文娟,等. 护脉散对静脉炎小鼠血管内皮 E-selectin, ICAM-1 表达影响的研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(9): 1224-1228.

[7] 张喜平,苏艳,张倩倩,等. 复方三七散外敷防治静脉留置针所致静脉炎的效果[J]. *解放军护理杂志*, 2015, 32(15): 13-16.

[8] 付晓燕,苏韞,颜春鲁,等. 马铃薯糖苷生物碱减轻化疗性静脉炎作用机制的实验研究[J]. *护理学杂志*, 2018, 33(1): 31-33.

[9] Roberto P, Lima S, Araújo M, et al. Efficacy of the 980 nm laser diode compared to 75% glucose in sclerosing and occluding rabbit ear veins[J]. *J Vasc Bras*, 2011, 10(2): 110-118.

[10] 唐文帅,廖海涛,覃海敏,等. 静脉留置导管相关纤维蛋白鞘模型的建立[J]. *右江民族医学院学报*, 2017, 39(4): 260-263.

[11] 陈桂园,姜丽萍,黄利全,等. 静脉炎动物模型的建立及 TNF- $\alpha$ , ICAM-1 的表达[J]. *护理学杂志*, 2014, 29(8): 6-9.

[12] Mo X R, Luo X J, Li C P, et al. Effect of mannitol injection by intravenous catheter on ear vein endothelial cell apoptosis and venous thrombus in rabbits[J]. *Eur Rev Med Pharm*, 2015, 19(3): 491-497.

[13] 莫选荣,李翠平,罗心静,等. 静脉留置针对兔耳缘静脉血栓形成及血浆组织因子与血管性假血友病因子水平的影响[J]. *微循环学杂志*, 2014, 24(1): 19-20.

[14] 卢孟密,张丽凤,廖海涛,等. 静脉留置针致血栓形成与 vWF, DD 浓度关系的动物实验研究[J]. *中国实用护理杂志*, 2014, 30(31): 18-21.

[15] 宋凌霄,张咏梅,王玲,等. 虎杖膏外敷预防甘露醇所致兔耳浅静脉损伤的实验研究[J]. *护理实践与研究*, 2014, 11(5): 6-7.

[16] 单珍珠,周留勇,尤建良,等. 复脉膏外敷的安全性及对兔耳缘化疗性静脉炎的影响[J]. *河北中医*, 2015, 37(10): 1515-1518.

[17] Kuwahara T, Kaneda S, Sawamoto O, et al. Cyclic infusion is effective in reducing phlebitis caused by peripheral parenteral nutrition solutions: an experimental study in rabbits[J]. *e-SPEN, Eur e-J Clin Nutr Metabolism*, 2009, 4: e344-e347.

[18] Kohno E, Murase S, Nishikata M, et al. Methods of preventing vinorelbine-induced phlebitis: an experimental study in rabbits[J]. *Int J Med Sci*, 2008, 5(4): 218-223.

[19] Zhang J, Wang H, Gui Y, et al. Influence of compound aescine gel on ultrastructure of vein infused mannitol and its mechanism[J]. *Forensic Med Anat Res*, 2013, 1(2): 30-35.

[20] 葛钢锋,方杰,胡毅翔,等. 大黄提取物对兔耳静脉炎组织中 CNF- $\kappa$ B 表达的影响[J]. *浙江中医杂志*, 2014, 49(4): 303-304.

[21] 张丽凤,卢孟密,廖海涛,等. 低分子量肝素钙对静脉留置针致血栓形成模型兔血清血管假性血友病因子和 D-二聚体的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2016, 33(6): 942-946.

[22] Li G, Litscher G, Pang H, et al. Experimental study of phlebitis ointment administration in acute superficial thrombophlebitis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018(2018): 2983195.

[23] 王安素,罗培芳,秦成诚,等. 经兔耳背动脉留置针反复采血后局部血管组织炎性细胞因子表达的实验研究[J]. *护理学报*, 2015, 22(3): 1-4.

[24] Zhang Z, Zhang Q, Wang P, et al. Effects of anisodamine on the expressions of tumor necrosis factor- $\alpha$  and cyclooxygenase 2 in experimental infusion phlebitis[J]. *Life Sci J*, 2012, 9(2): 533-539.

(本文编辑 吴红艳)