DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.06.004
第23卷第6期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 6
2001年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2001


文章编号:1000-5404(2001)06-0633-04

论著

# 缺氧大鼠心肌毛细血管密度与VEGF变化的研究

黄庆愿[1],高钰琪[1],史景泉[2],刘福玉[1],陈 建[1],曹利飞[1],孙秉庸[1] (第三军医大学:[1]高原军事医学系病理生理学教研室;[2]附属西南医院病理学研究所,重庆 400038)

提 要:目的 观察大鼠在缺氧习服过程中心肌组织毛细血管密度和血管内皮细胞生长因子(VEGF)及其受体的变化规律。方法 大鼠在5 000 m模拟高原缺氧5、15和30 d后,用碱性磷酸酶(AlP)组织化学方法显示心肌组织毛细血管并进行图像分析;用原位杂交和免疫组织化学技术观察心肌组织中VEGF mRNA、VEGF、FLK和Flt-1蛋白表达情况。结果 缺氧15 d时,右室心肌单位面积内毛细血管数与肌纤维数的比值(C/M)显著增高。左室心肌随着缺氧时间的延长,毛细血管密度和C/M比值逐渐增高,缺氧30 d时毛细血管密度和C/M比值较常压对照组显著增加。原位杂交和免疫组织化学结果显示,VEGF mRNA主要存在于心肌细胞中,而VEGF蛋白主要分布于心肌细胞的胞浆、胞膜及心肌细胞间隙中。机体缺氧时心肌组织中VEGF的表达普遍增强,5 d时达高峰。FLK和Flt-1主要分布于微血管内皮细胞,各组中FLK和Flt-1表达无显著差异。结论 大鼠在缺氧习服过程中,左、右室心肌毛细血管出现增生,其机制可能与VEGF的表达上调有关。

关键词:缺氧;新生血管化;血管内皮细胞生长因子;心脏;习服
中图法分类号:R322.13;R392.11;R845.22 文献标识码:A

# Changes of capillary density and VEGF in myocardium of rats during acclimation to hypoxia

HUANG Qing-yuan, GAO Yu-qi, SHI Jing-quan, LIU Fu-yu, CHEN Jian, CAO Li-fei, SUN Bing-yong (Department of Pathophysiology and Institute of High Altitude Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract:** **Objective** To study the changes of myocardial capillary density and vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors FLK/Flt-1 in rat during acclimation to hypoxia. **Methods** Myocardial capillary density (CD) and capillary/myocyte ratio (C/M) was assayed by alkaline phosphatase histochemical method in the rats for 5, 15 or 30 d hypobaric hypoxic exposure (5 000 m). VEGF and its receptors FLK/Flt-1 were examined by in situ hybridization and/or immunohistochemical method. **Results** After hypoxic exposure for 15 or 30 d, the C/M ratio were significantly increased in both ventricles while the CD remained unchange in the right ventricle. VEGF mRNA was found in the cytoplasm of the myocyte and VEGF protein primarily located in myocyte and in the interstitial tissue; VEGF receptors, FLK and Flt-1, were shown mainly in endothelial cells of capillary. Compared with control group, expression of VEGF in hypoxic rats was obviously up-regulated and reached the peak at 5th day after exposured to hypoxia. **Conclusion** Neovascularization may occur in both ventricles in rat during acclimation to hypoxia. The up-regulation of VEGF expression might play roles in this process.

**Key words:** hypoxia; neovascularization; vascular endothelial growth factor; heart; acclimation

高原低氧环境对人体的影响是多方面的。平原人进入高原后,机体在缺氧环境中通过有关供氧系统功能的代偿性增强及/或组织、细胞用氧能力的代偿性提高,使供氧和用氧之间的矛盾得以缓和,并在新的水平上维持平衡,从而使整个生命活动顺利进行。毛细血管增多,可缩短氧从毛细血管向组织细胞弥散的距离,改善组织的供氧量,是机体在组织水平上对缺氧习服适应的重要机制之一。心脏是循环系统的中心和动力器官。研究缺氧时心肌毛细血管密度的变化规律及机制,不仅对于了解缺氧习服过程中心脏本身的适应性变化具有重要意义,而且对于理解整个机体缺氧习服适应的机制也有重要意义。但在缺氧时,心肌组织毛细血管是否增多尚无定论。毛细血管增多的机制也未完全阐明。近年来的研究表明,血管内皮细胞生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是特异作用于血管内皮细胞的一类糖蛋白,在血管增生中起关键性作用[1]。但是在缺氧习服过程中,VEGF的变化及其在毛细血管增生中的作用,国内外研究甚少。本实验用酶组织化学、免疫组织化学和原位杂交等方法观察了大鼠在缺氧习服过程中,心肌组织毛细血管密度、VEGF及其受体的变化,旨在探讨缺氧时心肌组织毛细血管的增生状况,并对其机制进行初步研究。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物分组及模型的建立

健康Wistar大鼠32只,雌雄各半,2~3月龄,体重(187±20)g,由第三军医大学实验动物中心提供。常规分笼喂养1周后,分为4组:①常压对照组;②缺氧5 d组;③缺氧15 d组;④缺氧30 d组。缺氧各组大鼠每天置减压舱内,先匀速"上升"(200 m/min)至模拟海拔4 000 m高原,1.5 h后再升至5 000 m,每天持续减压23 h,分别减压5、15和30 d。常压对照组置舱外饲养。

### 1.2 心肌组织毛细血管染色

1.2.1 取材 动物用3%戊巴比妥钠腹腔麻醉,速取完整的心脏。在左室最宽部位横断,于液氮预冷的异戊烷中速冻,

基金项目:国家自然科学基金重点资助项目(39730190)
作者简介:黄庆愿(1967-),男,山东省莱芜市人,博士,讲师,主要从事缺氧生理方面的研究,发表论文8篇。电话:(023)68752340
收稿日期:2000-12-16;修回日期:2001-04-17

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

－70 ℃保存。

1.2.2 染色 做厚度为 12 μm 的连续横断冰冻切片(－20 ℃),风扇吹干。用四唑盐法进行碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)组织化学染色[2]。蓝色示酶活性部位。

1.2.3 图像分析 每个组织选取 4 张切片(切片间隔 60 μm),经×40 物镜进入与显微镜相连的摄像头,并通过 TIGER 920 G 细胞图像分析仪(重庆大学泰格尔图形图像工程技术研究所)显示在显示屏上。在左、右室心内膜下心肌部位选取 3～5 个视野,采用交互式半自动分析测量单位面积内毛细血管密度(Capillary density, CD)和单位面积内毛细血管数与肌纤维数的比值(Capillary/myocyte, C/M)。

### 1.3 原位杂交

$VEGF_{121}$PUC-19 由英国 Choudhori 教授赠送,其中 $VEGF_{121}$全长 473 bp,构建于原核质粒 PUC19 多克隆位点中的 *BamH* Ⅰ/*BamH* Ⅰ 切点。质粒经转染、扩增、酶切鉴定后,回收目的片段,用地高辛随机引物标记试剂盒(Boehringer mannheim 公司)进行标记,作为探针。按文献[3]报道的方法,并稍加改进进行 VEGF 原位杂交。NBT-BCIP 显色,蓝紫色为阳性信号。杂交液中不加探针作阴性对照。

### 1.4 免疫组织化学染色

采用 Santa Cruz 公司兔抗人 VEGF(A-20)(使用效价为1∶20)和 FLK 及 Flt-1 多抗(使用效价为 1∶100),用 S-P 法根据试剂盒(北京中山生物技术公司)说明进行检测,DAB 显色 5 min,棕褐色示阳性反应部位。3% $H_2O_2$－甲醇封闭内源性过氧化物酶,PBS 代替一抗作阴性对照。4 组切片标本的免疫组化染色均在同一时间、相同条件下进行,并用 TIGER 920G 细胞图像分析仪测定左、右室心内膜下心肌 VEGF 阳性染色的平均光密度(AOD),以代表 VEGF 蛋白表达的相对含量。

### 1.5 统计学处理

实验结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。用 SPSS 统计软件进行单因素方差分析。

## 2 结果

### 2.1 大鼠心内膜下心肌毛细血管密度及 C/M 测量结果

随着缺氧时间的延长,左室心内膜下心肌毛细血管密度和 C/M 比值逐渐增高,但仅缺氧 30 d 组与常压对照组相比有显著性差异。缺氧各组大鼠右室心内膜下心肌毛细血管密度虽无明显变化,但 15 d 组和 30 d 组大鼠,C/M 比值显著增高,见表 1。

表 1 大鼠心内膜下心肌的毛细血管密度和 C/M($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Capillary density and C/M ratio in the subendocardial myocardium of the left and right ventricles($\bar{x}\pm s$)

| Group | n | RV | | LV | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | CD(/mm²) | C/M | CD(/mm²) | C/M |
| Control | 8 | 2 156±233 | 1.20±0.15 | 2 192±346 | 1.14±0.07 |
| 5 d hypoxia | 8 | 2 287±121 | 1.18±0.07 | 2 356±140 | 1.23±0.11 |
| 15 d hypoxia | 8 | 2 235±247 | 1.56±0.27* | 2 440±311 | 1.26±0.09 |
| 30 d hypoxia | 7 | 2 047±260 | 1.61±0.21* | 2 585±283* | 1.34±0.18* |

RV: right ventricle; LV: left ventricle; *: $P<0.05$ *vs* control

### 2.2 各组大鼠心肌组织 VEGF 免疫组织化学观察结果

免疫组织化学染色发现,心脏 VEGF 主要分布于心肌细胞的胞浆、胞膜及心肌间质中,冠状血管壁的平滑肌细胞也可见 VEGF 染色阳性。常压对照组大鼠心肌组织的 VEGF 染色呈弱阳性反应,左、右室心肌之间无明显差异。缺氧各组大鼠心肌组织中 VEGF 的着色普遍增强,5 d 时最高,见图 1、2,表 2,且右室心肌组织 VEGF 着色普遍强于左室,尤以 5 d 时最为明显。缺氧 5 d 大鼠,VEGF 着色主要分布于胞膜和心肌间质中,在微血管周围更为集中。缺氧 15 d 和 30 d 大鼠,心肌组织中 VEGF 的着色主要存在于心肌细胞的胞浆中。

### 2.3 各组大鼠心肌组织 VEGF mRNA 原位杂交结果

原位杂交结果显示,心肌组织中 VEGF mRNA 主要存在于心肌细胞中。常压对照组 VEGF mRNA 呈弱阳性表达。缺氧时,VEGF mRNA 表达明显增强,5 d 时最明显。右室 VEGF mRNA表达稍强于左室。

### 2.4 各组大鼠心肌组织 VEGF 受体 FLK/Flt-1 免疫组织化学观察结果

心肌组织中,VEGF 受体 FLK/Flt-1 主要存在于微血管内皮细胞,见图 3。FLK 阳性细胞数明显多于 Flt-1。各组中 FLK/Flt-1免疫着色未见明显变化。



图 1 缺氧 5 d 组大鼠心肌组织的 VEGF 免疫组织化学染色呈强阳性反应 (S-P× 200)

Fig 1 Strong positive reaction of VEGF in 5 d hypoxic rat (S-P× 200)

图 2 缺氧 15 d 组大鼠心肌组织的 VEGF 免疫组织化学染色呈阳性反应 (S-P× 200)

Fig 2 Positive reaction of VEGF in 15 d hypoxic rat (S-P× 200)

图 3 缺氧 30 d 组大鼠心肌组织 VEGF 受体 FLK 免疫组化染色呈阳性反应 (SP× 400)

Fig 3 Positive reaction of FLK in myocardium of 30 d hypoxic rat, FLK presented as a brown reaction product in capillary wall (S-P× 400)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 2　大鼠心肌组织 VEGF 表达(AOD)的变化

Tab 2　VEGF expression in myocardium (AOD)

| Group | n | RV | LV |
|---|---|---|---|
| Control | 7 | 0.430±0.097 | 0.374±0.074 |
| 5 d hypoxia | 6 | 0.824±0.077 *# | 0.538±0.082 * |
| 15 d hypoxia | 6 | 0.657±0.069 *# | 0.535±0.053 * |
| 30 d hypoxia | 6 | 0.700±0.086 *# | 0.516±0.063 * |

*: $P<0.05$ *vs* control; #: $P<0.05$ *vs* LV

## 3　讨论

分析毛细血管增生状况的最佳方法是用毛细血管芽作为定量标准[4], 但由于心肌毛细血管网非常密集, 相互交错, 因此这种方法几乎无法在心脏应用。用各种组织化学方法染色毛细血管的特有成分, 并用体视学方法进行定量分析, 是目前判断毛细血管增生与否的主要方法[5]。我们以往的研究结果显示, 用 ALP 组织化学法显示心肌微血管, 在光镜下呈蓝色点状或线状, 十分清晰, 密集, 结构较完整, 对毛细血管的显示效果良好。但用组织切片的方法来判断具有立体构筑特性的心肌毛细血管是否增生, 显然具有一定的局限性。

心肌的毛细血管在出生后的早期阶段生长迅速, 整个心脏 90%的毛细血管是在出生后生成的。大鼠在出生后的 11 d 内心肌毛细血管的长度和表面积的增长速度约为心肌细胞增长速度的 23 倍。大鼠在出生 45 d 后, 心肌毛细血管停止生长, 毛细血管密度逐渐降低[5,6]。在正常成年大鼠很少见到心肌毛细血管的生长, 但在某些特定的生理条件下, 如运动训练[6]、寒冷[7]等, 才可见到毛细血管的生长。当机体处于低氧环境时, 心肌毛细血管增生与否, 文献报道很不一致。

我们的实验发现, 大鼠在缺氧 15 d 后, 右室心肌单位面积内毛细血管密度虽无明显变化, 但 C/M 比值显著增高; 左室心肌随着缺氧时间的延长, 毛细血管密度和 C/M 比值逐渐增高, 至缺氧 30 d 时出现显著性差异。说明大鼠在缺氧习服过程中, 左、右室心肌毛细血管均发生了增生。毛细血管增生, 可以缩短氧从毛细血管向心肌细胞弥散的距离, 增加心肌细胞氧的供应, 从而改善心肌在缺氧条件下的功能, 并进而改善整个机体各器官和组织的供氧状态。

毛细血管增生是一个非常复杂的过程。毛细血管增生的机制, 目前尚未完全阐明。以往的研究表明毛细血管增生是多种因素综合作用的结果[8]。Adair 等[9]报道, 组织代谢的需要与组织毛细血管分布间存在因果关系, 组织代谢的需要决定组织毛细血管的密度和分布。心脏作为循环系统的中心和动力器官, 缺氧时, 心肌氧的供应减少, 但由于整体习服的需要, 心脏对氧的需求相对增加, 从而使心肌氧供/需平衡失调; 另外, 机体缺氧时, 由于肺动脉压力升高, 增加了右心室的后负荷, 使右室功能增强, 伴随着右室功能增强, 其代谢活动必然增强, 从而加重氧供/需失衡。这可能是引起心肌毛细血管增生的基础。除此之外, 在引起毛细血管增生的众多因素中, VEGF 是特异作用于血管内皮细胞的一类糖蛋白, 具有强烈的促内皮细胞增殖作用, 并可引起内皮细胞的迁移, 改变内皮细胞的基因表达特性, 引起微血管内皮细胞通透性增加, 目前普遍认为 VEGF 在毛细血管增生中起着十分重要的作用[1]。在我们的实验中发现, 心肌组织 VEGF mRNA 主要存在于心肌细胞中, VEGF 蛋白主要分布于心肌细胞的胞浆、胞膜及心肌间质中。根据 C/M 比值判断, 缺氧时左、右室心肌毛细血管都有增多, 同时左、右室心肌组织 VEGF 基因和蛋白表达也明显增强。VEGF 受体 FLK 和 Flt-1 主要分布于心肌组织毛细血管。推测 VEGF 及其受体参与心肌组织毛细血管的增生过程。

在我们的实验中还观察到, VEGF 的表达存在着明显的时间差异性。单纯缺氧 5 d 时, 左、右室心肌 VEGF 的表达均显著增强。随着缺氧时间的延长, 心肌组织 VEGF 的表达虽有所降低, 但仍维持于一较高水平。产生这种差异性的原因可能是: 心脏作为循环系统的中心和动力器官, 急性缺氧时由于整体习服的需要, 心脏做功增加, 使心脏氧供/需之间的矛盾加剧, 直接或通过其它代谢产物间接引起 VEGF 表达增多, 进而引起毛细血管增多, 缓解心肌组织缺氧状况。另外, 随着缺氧时间的延长, 机体红细胞增多、心肌能量代谢调整等其它习服适应措施的出现, 使心肌组织局部氧的供/需矛盾得到部分缓解, 也可以使心肌组织中 VEGF 的表达减少, 从而出现时间差异性。缺氧时, VEGF 表达增多的时间不同, 其意义尚难确定。但文献[1]报道 VEGF 不仅参与启动毛细血管的增生过程, 而且对于稳定新生的毛细血管, 使之成熟、避免凋亡具有重要意义。此外, 在我们的实验中, VEGF 的表达在左、右室心肌组织之间也不一样, 这可能与左、右室所处条件不同有关。

VEGF 的受体主要是 FLK 和 Flt-1。两者结构相似, 与 VEGF 特异地结合, 亲和力强, 具有酪氨酸激酶活性[1]。在我们的实验中发现, 心脏 VEGF 受体 FLK 和 Flt-1 分布于心肌毛细血管。文献[10,11]报道, 缺氧或缺血可以直接或通过 VEGF 间接诱导 FLK 或 Flt-1 的表达上调。但在我们的实验中, 心肌组织 VEGF 受体 FLK 和 Flt-1 均未发现表达增强。说明在整体动物缺氧习服过程中, 机体可能主要通过调节 VEGF 的表达量来影响毛细血管的增生过程。

参考文献:

[1] Neufeld G, Cohen T, Gengrinovich S, *et al*. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors[J]. FASEB J, 1999, 13(1): 9—22.

[2] Schultz-Hector S, Balz K, Ikehara Y, *et al*. Cellular localization of endothelial alkaline phosphatase reaction product and enzyme protein in the myocardium[J]. J Histochem Cytochem, 1993, 41(12): 1 813—1 821.

[3] 奥斯伯 F, 布伦特 R, 金斯顿 R E, 等. 精编分子生物学实验指南[M]. 北京: 科学出版社, 1998. 539—586.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

[4] Hudlicka O, Brown M D, Walter H, *et al*. Factors involved in capillary growth in the heart[J]. Mol Cell Biochem, 1995(1—2), 147: 57—68.
[5] Hudlicka A, Browwn M, Egginton S. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle[J]. Physiol Rev, 1992, 72(2): 369—417.
[6] Koyama T, Xie Z, Gao M, *et al*. Adaptative changes in the capillary network in the left ventricle of rat heart[J]. Japn J Physiol, 1998, 48(4): 229—241.
[7] Gao M, Batar S, Koyama T, *et al*. The capillarity of the subendocardium of left ventricle in rats reared at a low temperature for many generations[J]. Acta Physiol Scand, 1997, 160(1): 67—70.
[8] Risau W. Mechanisms of angiogenesis[J]. Nature, 1997, 386(6 626): 671—674.
[9] Adair T H, Gay W J, Montani J P. Growth regulation of the vascular system: evidence for a metabolic hypothesis[J]. Am J Physiol, 1990, 259 (3 Pt 2): R393—R404.
[10] Gerber H P, Condorelli F, Park J, *et al*. Differential transcriptional regulation of the two vascular endothelial growth factor receptor genes. Flt-1-1, but not FLK-1/FLK, is up-regulated by hypoxia[J]. J Biol Chem, 1997, 272(38): 23 659—23 667.
[11] Shen B Q, Lee D Y, Gerber H P, *et al*. Homologous up-regulation of FLK/FLK-1 receptor expression by vascular endothelial growth factor *in vitro*[J]. J Biol Chem, 1998, 273(45): 29 979—29 985.

（编辑 陈聪连）

# 个案与短篇

文章编号：1000-5404(2001)06-0636-01

## 滇虹口溃液治疗复发性口腔溃疡的疗效观察

## Observation on the therapeutic effects of Dianhong oral ulcer liquid on recurrent ulcerative stomatitis

张 纲[1]，赵 曼[2]，林 梅[2]，曾光明[2]，李秉琦[2]（[1] 第三军医大学附属新桥医院口腔科，重庆 400037；[2] 华西医科大学口腔医学院，成都 40000）

复发性口腔溃疡为口腔粘膜的常见病，临床表现为反复口腔溃疡，有明显的灼痛，病因错综复杂。治疗方法很多，但不太理想，作者用滇虹口溃液治疗取得了较好的疗效。

### 1 材料与方法

病例选择：选取在华西医科大学口腔医院粘膜科就诊的复发性口腔溃疡患者98例，其中男39例，女59例，平均年龄39岁，按随机表分为2组。实验组使用滇虹口溃液，为云南昆明滇虹制药有限公司生产的中成药。对照组使用吴太口腔溃疡灵胶囊。

方法：本实验采用单盲法，受试者分别使用滇虹口溃液与吴太口腔溃疡灵胶囊，不再使用任何其他全身药物及局部药物。要求患者口腔出现溃疡不超过3 d，1周前未使用激素类及抗生素类药物及局用药。

疗效判定：受试者在使用药物后3、6 d各进行一次检查，记录患者主观感受与临床体征。显效：溃疡基本愈合，患者无主观症状，无新溃疡发生。好转：①局部溃疡面积缩小与充血减轻；②自觉疼痛症状减轻。无效：患者自觉症状，局部溃疡面积及充血均无好转者，或有新溃疡发生。

统计学处理：采用$\chi^2$检验。

### 2 结果

滇虹口溃液3 d和6 d的显效数、好转数都高于对照组（3 d $\chi^2=19.45$，$P<0.05$；6 d $\chi^2=8.99$，$P<0.05$），见表1。

表1 实验组与对照组患者疗效比较

| 组数 | $n$ | 显效 | | 好转 | | 无效 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 3 d | 6 d | 3 d | 6 d | 3 d | 6 d |
| 试验组 | 49 | 5* | 31* | 22* | 10* | 22 | 8 |
| 对照组 | 49 | 2 | 17 | 10 | 13 | 37 | 19 |

*：$P<0.05$与对照组比较

### 3 讨论

滇虹口溃液在治疗复发性溃疡的有效率3 d后达55.1%，6 d后达83.6%，均高于对照组（$P<0.05$），可见滇虹口溃液治疗复发性溃疡疗效优于吴太口腔溃疡灵胶囊。

复发性口腔溃疡目前认为与细胞免疫和体液免疫异常，免疫功能低下与免疫缺陷，遗传因素，感染因素等有关[1]，临床上治疗方法很多，大多从上述致病因素进行针对性治疗。祖国医学认为脾开窍于口，心与舌，脾胃与唇、颊、龈之间关系密切。心火上炎，脾胃热壅而致口舌生疮，故古代口疮诊治多以心脾积热诊治[2]。滇虹口溃液是云南滇虹药业有限公司生产的纯中药制剂，其主要成分由生地黄，赤芍等组成，味微甜，具有养阴扶正，清热降火，提高机体免疫力，增强巨噬细胞吞噬活性之功效。现代医学证明，赤芍具有活血化淤，抗菌，抗缺氧作用。生地黄具有止血，清热，抗炎，免疫抑制作用[3]。在临床使用中，除患者反映有甜味外，未发现有不良反应。具有临床推广价值。

关键词：滇虹口溃液；复发性口腔溃疡；疗效
中图法分类号：R781.520.5 文献标识码：B

### 参考文献：

[1] Greenspan J S, Gadol N, Olson J A, *et al*. Lymphocyte function in recurrent aphthous ulceration[J]. J Oral Pathol, 1985, 14(8): 592—602.
[2] 徐治鸿 主编. 实用中医口腔病学[M]. 天津：天津科技翻译出版社，1991. 160—165.
[3] 董昆山 主编. 现代临床中药学[M]. 北京：中国中医药出版社，1998. 390—391, 499—500.

（编辑 汪勤俭）

作者简介：张 纲（1971—），男，湖南省绍东县人，硕士研究生，医师，主要从事口腔粘膜病方面的研究。电话：(028)5449402

收稿日期：2001-03-10；修回日期：2001-05-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net