

· 论 著 ·

# 氯化甲基汞中毒大鼠周围神经损伤的病理演变

曹秉振<sup>1\*</sup>, 常高峰<sup>1</sup>, 曹霞<sup>1</sup>, 冯树行<sup>1</sup>, 苏净<sup>1</sup>, 喻学红<sup>1</sup>, 长岛和郎<sup>2</sup>

(1. 济南军区总医院神经内科, 济南 250031; 2 北海道大学医学部分子细胞病理学, 札幌 060-8638)

**[摘要]** 目的: 探讨氯化甲基汞中毒大鼠周围神经损伤的病理改变及病理机制。方法: 在WKAH大鼠服用氯化甲基汞4mg/d所致的亚急性汞中毒模型上, 采用组织病理、免疫组化、蛋白印迹等方法动态观察坐骨神经和后根神经节的病理演变, TUNEL染色观察细胞凋亡。结果: 中毒后第11天后根神经节内可见散在大型神经元A被吞噬细胞浸润, 电镜下A型神经元胞质内线粒体变性; 坐骨神经远端轻微轴索变性, 病变逐渐加重并向心性发展。第15天开始出现髓鞘崩解, MRF-1染色显示有少量的吞噬细胞反应。第18天出现明显轴索变性及髓鞘崩解, 可见大量浸润的吞噬细胞; 后根神经节内A型神经元近于消失, 但B型神经元保留良好, B型神经元的上行终末胶状质下区亦出现明显变性。TUNEL染色未观察到节细胞凋亡。采用Western印迹法观察到坐骨神经及后根神经节神经原纤维及髓鞘蛋白O随中毒时间延长逐渐降低, 在第15天后尤为明显, 与免疫组化结果相符合。结论: 亚急性汞中毒模型中, A型神经元变性可能与汞中毒损伤线粒体膜继发的能量代谢障碍有关, 而B型神经元变性则符合逆行性死亡的过程。

**[关键词]** 氯化甲基汞; 周围神经; 后根神经节; 免疫组织化学; Western印迹法

**[中图分类号]** R 595.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2004)11-1190-05

## Chronological changes of pathology in peripheral nervous system in rats exposed to methylmercury intoxication

CAO Bing-Zhen<sup>1\*</sup>, CHANG Gao-Feng<sup>1</sup>, CAO Xia<sup>1</sup>, FENG Shu-Hang<sup>1</sup>, SU Jing<sup>1</sup>, YU Xue-Hong<sup>1</sup>, Nagashima Kazuo<sup>2</sup> (1. Department of Neurology, General Hospital, PLA Jinnan Military Area Command, Jinnan 250031, China; 2 Laboratory of Molecular & Cellular Pathology, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo 060-8638, Japan)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To explore the pathology and pathogenesis of peripheral nerve injuries in rats induced by methylmercury (MMC) intoxication. **Methods:** We chronologically observed the pathological changes of sciatic nerve and dorsal root ganglion (DRG) neurons in rats exposed to MMC (4mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>) on consecutive days; rats were sacrificed on day 11, 15, 18 and 21. **Results:** On day 11, some DRG type A neurons suffered neuronophages and showed mitochondrial degeneration. Initial axonal degeneration occurred predominantly in the distal portions of sciatic nerve, and advanced proximally toward the nerve cell body. Myelin started to degrade, and MRF-1 positive macrophages appeared on day 15. On day 18, the sciatic nerve was severely degenerated with numerous macrophages infiltration. Type A neurons in DRG almost disappeared, while type B neurons were well preserved. The ascending ends of type B neurons in the substantia gelatinosa also degenerated. TUNEL did not demonstrate apoptotic cells. Immunoblotting with monoclonal antibodies PO and neurofilament demonstrated that both proteins significantly decreased from day 15. **Conclusion:** These results indicate that the degeneration of type A neurons is related to energy metabolism secondary to the mitochondrial membrane injuries, and type B neuron degeneration accords with a dying-back process in this subacute toxic model.

**[KEY WORDS]** methylmercury; peripheral nerve; dorsal root ganglion; immunohistochemistry; Western blotting

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(11): 1190-1194]

\* 研究发现慢性汞中毒(水俣病)的尸检病例中, 周围神经有明显的轴索变性, 髓鞘崩解及后根神经节细胞消失<sup>[1,2]</sup>。但汞中毒周围神经损伤的原发损害部位是在神经节细胞、轴索还是髓鞘并不清楚。本研究在氯化甲基汞(MMC)所致的大鼠亚急性汞中毒模型上, 采用组织病理、免疫组织化学、蛋白印迹等手段, 动态观察了大鼠坐骨神经、后根神经节的病理演变, 探讨了MMC中毒后周围神经损伤的病理机制, 报告如下。

### 1 材料和方法

1.1 模型制作及分组 选择雄性WKAH大鼠24只, 体质量250~270g, 由北海道大学实验动物研究

\* [基金项目] 日本独立行政法人环境再生保护机构科研基金

[作者简介] 曹秉振(1962-), 男(汉族), 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师

\* Corresponding author. E-mail: cbzxia@hotmail.com

所提供。分为 3 个实验组和 1 个对照组, 每组 6 只。实验动物以 MMC (Nacalai Tesque Inc, Kyoto, Japan) 与水混合后灌胃, 每天用量 4 mg/kg。以动物出现步态不稳、行动障碍或痉挛作为模型成功的标志。对照组大鼠以等量生理盐水灌胃。3 个实验组动物分别在服用 MMC 后第 11、15、18 天断头处死, 对照组动物在第 18 天处死。每组各取 3 只动物灌流固定后用于组织病理学观察, 另 3 只无固定下取坐骨神经及后根神经节冰冻后行 Western 印迹分析。

1.2 组织病理学观察 动物在规定时间内, 吸入二乙醚麻醉, 经心脏灌注磷酸盐缓冲液 (PBS), 将血液冲洗干净后, 再注入 4% 多聚甲醛 PBS, 迅速取出坐骨神经、腰第 5 后根神经节。固定于 4% 多聚甲醛 PBS 中, 常规制作石蜡切片。常规 H-E、Kluver-Barrera (KB)、Bodian 染色。

1.3 免疫组化染色 抗神经原纤维 (neurofilament, NF) 抗体 (NF-200; Chemicon, 1:1000)、抗淀粉前体蛋白抗体 (amyloid precursor protein, APP, Upstate Biotechnology, 1:8000)、髓鞘碱性蛋白抗体 (myelin basic protein, MBP, Nichirei, 1:200) 均为市售。抗蛋白 O (PO) 抗体 (1:10) 由日本埼玉医科大学吉村和法教授提供。小胶质细胞反应因子 1 (microglial response factor-1, MRF-1, 1:1000) 由北海道大学神经生物学研究室田中秀逸先生提供。染色方法采用 Po-SAB 法 (Histofine kit, Nichirei)。切片经脱蜡、乙醇脱水后, 去除内源性过氧化物 15 min, PBS 洗 5 min, 标本用正常血清阻断 15 min, 然后加入第一抗体 4℃ 冰箱过夜, PBS 洗 1 h, 第二抗体 37℃ 温箱内 15 min, PBS 洗 30 min, Po-SAB 反应 30 min, PBS 洗 20 min, DAB 发色, 苏木精核染。

1.4 凋亡细胞染色 采用 TUNEL 染色法, 切片经脱蜡、乙醇脱水后, 蒸馏水洗净, 浸润于 pH 7.4 的 Tris-HCl 中, 室温下用 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  蛋白激酶 K 孵育 20 min。2% 过氧化氢溶液中浸润 7 min 去除内源性过氧化酶活性。蒸馏水洗, 然后浸入 TDT 缓冲液 (30 mmol/L Tris-HCl, pH 7.2, 140 mmol/L 二甲酸钠, 1 mmol/L 氯化钴) 中 5 min, 然后覆盖含 TDT (15 U/ $\mu\text{l}$ , Takara Shuzo) 和生物素化的 16-dUTP (50 nmol, 50  $\mu\text{l}$ , Boehringer Mannheim) 的 TDT 缓冲液, 37℃ 恒温箱中孵育 90 min。反应在室温下用枸橼酸缓冲液 (300 mmol/L 氯化钠, 30 mmol/L 枸橼酸钠) 中止 30 min, 标本 PBS 洗净, 1% 牛血清清蛋白阻断 10 min, PBS 洗净。室温下与 Po-SAB 反应 30 min, DAB 显色, 苏木精核染。

1.5 半薄切片及超薄切片制作 标本经 4% 戊二醛固定后, 1% 四氧化锇后固定, 乙醇分级脱水, Epon812 包埋, 制作 1  $\mu\text{m}$  半薄切片, 甲苯胺蓝染色, 光镜下观察。同时制备超薄切片, 透射电镜观察。

1.6 Western 印迹分析 将未经固定的坐骨神经、后根神经节在含有 50 mmol/L Tris-HCl, pH 7.5, 150 mmol/L NaCl, 2 mmol/L EDTA, 2 mmol/L PM SF, 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  leupeptin, 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  pepstatin, 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  aprotinin, 1% nonidet-P-40, 0.1% 脱氧胆酸钠的缓冲液中磨碎, 10 000  $\times g$ , 4℃ 离心 1 h 后, 吸取上清液用于 PO 检测, 沉淀用 50 mg/ml SDS 和 8 mol 尿素溶解用于神经原纤维检测, 采用 BCA 蛋白分析系统 (Pierce, Biotechnology) 测定蛋白浓度。采用 SDS-PAGE 法在凝胶上进行样本分离, 半干法将样本蛋白转移到 PVDF 膜上 (Millipore, Mass), 用含 5% 脱脂牛奶的 TBS/0.1% Triton X100 阻断 1 h 以上。然后将膜分别与一抗孵育 (PO, 1:50; NF-200, 1:500), 免疫反应带用标记有辣根过氧化酶的抗 Ig 抗体标记 (1:3000), 进一步用 ECL (Amersham Pharmacia, USA) 和 LAS-1000 分析 (Fuji Film, Japan)。

## 2 结果

2.1 模型制作情况 服用 MMC 的大鼠体质量逐渐下降, 在第 15 天动物出现轻微的神经系统表现, 为步态不协调, 第 18 天时动物活动明显减少, 提尾倒置时双后肢呈交叉状态。对照组全部动物均无体质量下降和神经系统损害表现。

2.2 组织病理学改变 对照组无病理形态学改变, 各个实验组动物均呈现出一致的病理变化。

2.2.1 坐骨神经 用 MMC 灌胃后第 11 天, 半薄切片甲苯胺蓝染色及 APP、NF-200 免疫组化染色, 均观察到坐骨神经远端有轻微的轴索变性 (图 1A~1C), 但连接神经节的近端部分神经未见明显变性, 髓鞘染色系列 (KB、PO、MBP) 未观察到髓鞘脱失改变 (图 1D)。从第 15 天开始轴索变性加重, 并波及近端纤维, 表现为轴索断裂 (图 1E、1F), 同时 MBP 及 PO 染色证实有髓鞘脱失 (图 1G), MRF-1 染色显示有少量的吞噬细胞反应。第 18 天轴索变性明显, 表现为轴索断裂, 呈块状深染, 有大量髓磷脂小球的形成, 大量髓鞘破坏, H-E 染色可见吞噬髓磷脂的吞噬细胞, MRF-1 染色示神经内大量浸润的吞噬细胞。

2.2.2 后根神经节 第 11 天后根神经节内大型神经元 A 内可见小细胞浸润 (图 1H), MRF-1 染色证

实该细胞为吞噬细胞(图 1D)。第 18 天大部分大型神经元 A 丢失, 神经节内纤维变性明显, 但 B 型神经元则保留良好(图 1J), TUNEL 染色未观察到节细胞凋亡现象。对第 11 天的后根神经节的电镜观察表

明, A 型神经元核、核仁形态正常, 但胞质内有大量高电子密度的物质, 进一步放大观察为变性的线粒体, 对照组动物无异常改变(图 2)。

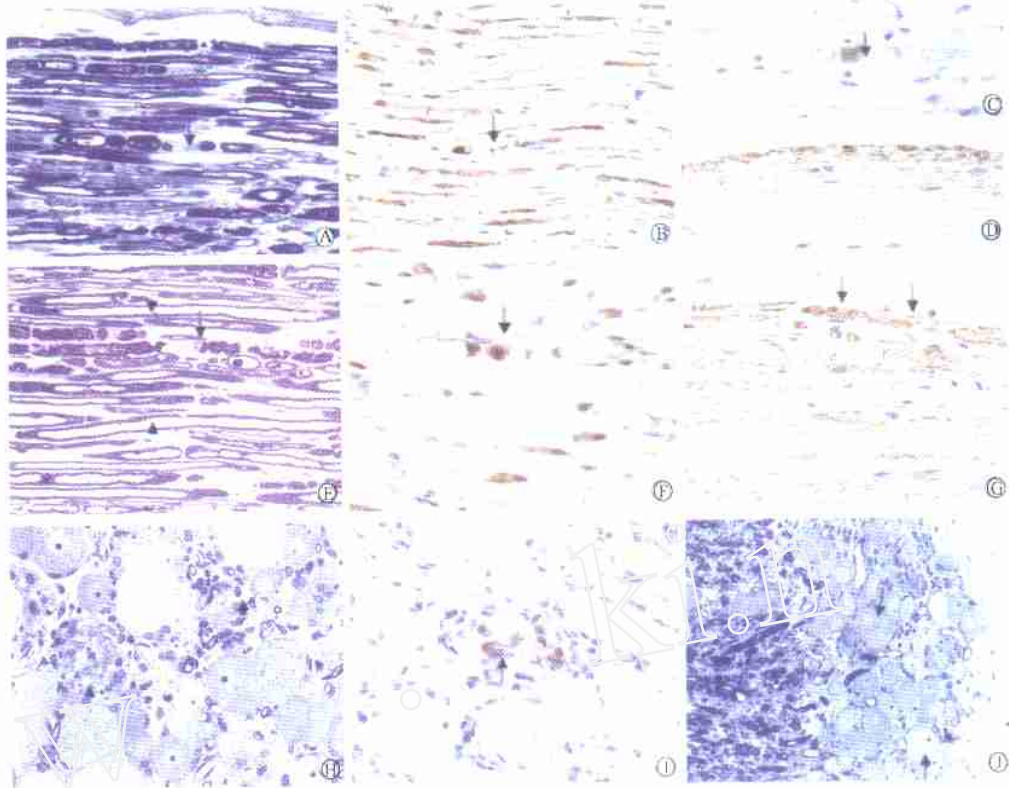


图 1 汞中毒坐骨神经及后根神经节的病理改变

Fig 1 Pathology of sciatic nerve and dorsal root ganglion in MMC intoxication

A-D: On day 11 after MMC intoxication, semithin section with toluidine blue and immunohistochemical staining demonstrated axonal degeneration (arrow) with well preserved myelin. A: Toluidine blue (×400); B: NF-200 (×400); C: APP (×400); D: PO (×400). E-G: On day 15, axonal degeneration became obvious and myelin began to degradate; E: Toluidine blue (×400); F: APP (×400); G: PO (×400). H-J: Showing the pathology of dorsal root ganglion. H: On day 11 DRG neurons showing vacuoles appearance with small cells infiltration (arrow), toluidine blue (×400); I: MRF-1 recognized the infiltrates in G as microglial/macrophages (arrow), MRF-1 (×400); J: Type A neuron death and relatively well preserved type B neurons (arrow) in DRG on day 18, toluidine blue (×400)

2.2.3 脊神经根及脊髓 后根严重受累, 但前根则保留良好, 脊髓后索及胶状质下区 (substantia gelatinosa) 可见明显变性。

2.3 Western 印迹分析 采用 Western 印迹分析周围神经和神经节内 NF 和 PO 两种蛋白变化, 对各带的光密度分析表明用 MMC 灌胃 15 d 后两种蛋白的量均明显下降, 提示轴索和髓鞘的破坏, 此结果与免疫组化相吻合(图 3)。

### 3 讨论

后根神经节细胞为一种双极神经元, 其周围突构成了周围神经的感觉支, 而中枢突则经脊髓上行至脑干的神经核。如果原发病变在神经节细胞, 其中枢和周围突均可发生继发性沃勒(Wallerian)变性。

但如果最初的代谢异常发生在轴索, 轴索的转运异常将导致易感的远端部分首先发生变性, 并向心性发展, 累及神经元, 这种变性过程为逆行性死亡(dying back process)。

我们曾观察到汞在后根神经节有较高浓度的蓄积<sup>[3]</sup>, 而小脑的颗粒层细胞损伤已证明与凋亡有关<sup>[4,5]</sup>。因此, 假设汞中毒的选择性感觉神经损伤可能与节细胞的凋亡有关。本课题对甲基氯化汞灌胃大鼠的坐骨神经、后根神经节进行了动态病理学观察, 并采用 TUNEL 染色观察了细胞凋亡。结果表明后根神经节在第 11 天即出现 A 型神经元死亡, 电镜观察到胞质内大量变性的线粒体, 而核、核仁形态正常。因此推测 MMC 可能选择性损伤了线粒体, 导致能量代谢障碍诱发神经元死亡, 据此可以理解

汞中毒的周围神经变性为神经元损害后导致的继发性 Wallerian 变性。但进一步的病理演变不能全部

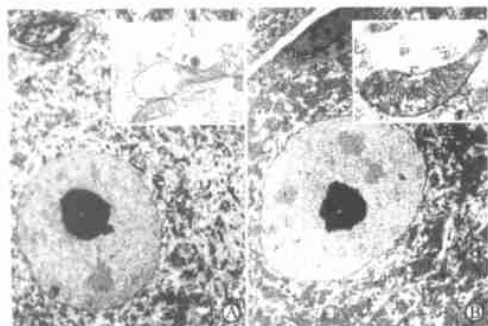


图 2 汞中毒后根神经节的超微结构改变

Fig 2 Ultrastructure of dorsal root ganglion in MMC intoxication

On day 11, the ultrastructural features of nuclei or nucleoli and chromosomal structures were well preserved, similar to normal control (A,  $\times 6400$ ). However, numerous vesicular structures were observed in the cytoplasm of MMC treated rats (B,  $\times 6400$ ). Higher magnification showing these vesicular structures were derived from degenerated mitochondria ( $\times 16000$ )

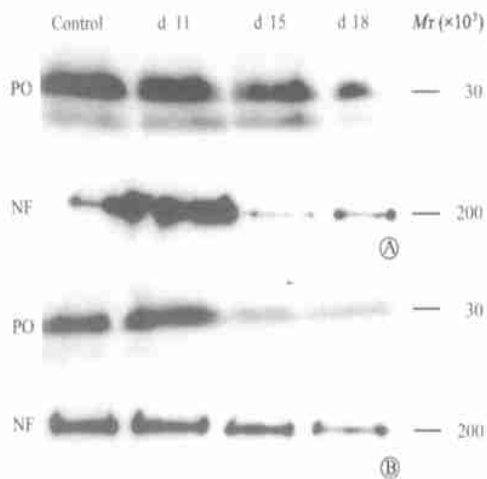


图 3 汞中毒坐骨神经(A)和后根神经节(B)的免疫印迹分析结果

Fig 3 Western blotting analysis of sciatic nerve (A) and dorsal root ganglion (B) in MMC intoxication

Immunoblotting with monoclonal antibodies PO and neurofilament demonstrated that both proteins significantly decreased from day 15

用这种变性过程解释。坐骨神经损伤最初发生在远端,表现为轴索变性,病变向心性发展,髓鞘继发性脱失及吞噬细胞反应。计数APP阳性纤维的观察也表明,APP阳性轴索最早出现在坐骨神经远端,并随中毒时间延长波及近端并在量上逐渐增加。Western印迹分析表明作为细胞骨架和具有转运功能的神经原纤维及髓鞘的主要结构蛋白PO随中毒

的时间延长而逐渐降低,从第15天开始明显降低,提示轴索和髓鞘的破坏,此结果与免疫组化相吻合。示踪观察表明来自腰第5后根节的A型神经元的投射纤维仅占同一神经节细胞的10%<sup>[6]</sup>,即使A型神经元全部死亡也很难解释周围神经的广泛变性。后根神经节内的B型神经元上行纤维经后角的胶状质下区处换神经元后上行,NF-200证实此处有明显的变性,但B型神经元却未见明显丢失,表明B型神经元的损伤为一种逆行性死亡的过程。这种变性过程多与各种病理因素干预了轴浆转运有关。

业已证明汞离子可从多个方面干预细胞代谢<sup>[7,8]</sup>。体内实验显示汞和微管蛋白的巯基有较高的亲和力,能够抑制微管的排列<sup>[9]</sup>。另外,在汞浓度为0.5~1  $\mu\text{mol/L}$ 的小脑颗粒细胞的培养中,可观察到微管破坏后的片段,而且这种作用发生在细胞凋亡的发生之前<sup>[10]</sup>。

MMC的剂量及用药急缓可能影响病理改变的类型。Su等<sup>[11]</sup>给大鼠MMC 10 mg/d灌胃,电镜下观察到第5天后轴索纤维的突触前末梢有线粒体、致密体和不规则管状结构的聚集,但后根神经节细胞及薄束近端轴索未见病理改变;从第7天开始,神经节细胞迅速变性同时出现近端纤维的顺行性变性。但该研究采用的MMC的量较大,属于急性动物模型,其相关病理改变与人类汞中毒有较大差异。细胞培养实验提示汞离子的浓度对决定细胞的死亡类型非常重要,当汞浓度在5~10  $\mu\text{mol/L}$ 时,线粒体的功能被快速抑制,能量耗竭,胞质膜溶解,细胞呈现广泛的坏死性变化。而当汞浓度小于1  $\mu\text{mol/L}$ 时,细胞主要表现为凋亡<sup>[10]</sup>。

综上所述,每天4 mg/kg MMC的亚急性汞中毒模型上,周围神经可出现选择性感觉神经损伤,A型神经元的变性为神经元毒性(neurotoxicity)所致,而B型神经元则符合逆行性变性过程。另外,本研究未观察到和小脑颗粒细胞一致的凋亡,表明汞中毒导致的神经系统损伤的机制可能有高度的组织和细胞特异性,确切的病理仍需进一步研究。

## 【参考文献】

- [1] Eto K. Minamata disease [J]. *Neuropathology*, 2000, 20 (Suppl): S14-S19.
- [2] Eto K, Tokunaga H, Nagashima K, et al. An autopsy case of Minamata disease (methylmercury poisoning): pathological viewpoints of peripheral nerves [J]. *Toxicol Pathol*, 2002, 30 (6): 714-722.
- [3] Nagashima K. A review of experimental methylmercury toxicity in rats: neuropathology and evidence for apoptosis [J]. *Toxi-*

col Pathol, 1997, 25(6): 624-631.

[4] Nagashima K, Fujii Y, Tsukamoto T, et al Apoptosis process of cerebellar degeneration in experimental methylmercury intoxication of rats[J]. *Acta Neuropathol*, 1996, 91(1): 71-77.

[5] Kobayashi Y, Sawahara H, Akagi H, et al Distributional pattern of apoptotic cells in rat cerebellar vermis experimentally induced by methylmercury intoxication [J]. *Neuropathology*, 1998, 18(1): 33-37.

[6] Giuffrida R, Rustioni A. Dorsal root ganglion neurons projecting to the dorsal column nuclei of rats[J]. *J Comp Neurol*, 1992, 316(2): 206-220

[7] Mori F, Tanji K, Wakabayashi K. Widespread calcium deposits, as detected using the alizarin red S technique, in the nervous system of rats treated with dimethylmercury[J]. *Neuropathology*, 2000, 20(3): 210-215.

[8] Marty MS, Atchison WD. Elevations of intracellular Ca<sup>2+</sup> as a probable contributor to decreased viability in cerebellar granule

cells following acute exposure to methylmercury [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998, 150(1): 98-105.

[9] Roy C, Prasad KV S, Reuhl KR, et al Taxol protects the microtubules of concanavalin A-activated lymphocytes from disassembly by methylmercury, but DNA synthesis is still inhibited[J]. *Exp Brain Res*, 1991, 195(2): 345-352

[10] Castoldi AF, Barni S, Turin I, et al Early acute necrosis, delayed apoptosis and cytoskeletal breakdown in cultured cerebellar granule neurons exposed to methylmercury [J]. *J Neurosci Res*, 2000, 59(6): 775-787.

[11] Su M, Kakita A, Wakabayashi K, et al Degeneration of spinal dorsal root ganglia in adult rats treated with methylmercury: chronological observations on the cell bodies, centrally directed axons and presynaptic terminals[J]. *Neuropathology*, 1997, 17(3): 201-207.

[收稿日期] 2004-06-28 [修回日期] 2004-09-28  
[本文编辑] 孙岩

(上接第 1185 页)

肺不张的病因除中叶外,均以肺癌为首位,中叶不张炎症和肺癌各占 48.7%,结核多见于上叶不张。123 例经纤支镜检查确诊为肺癌的患者,其肺不张伴发 X 线征象和病理结果见表 2。

表 1 肺不张病因与部位分布情况

部 位	病 因						合计
	鳞癌	未分化癌	腺癌	炎症	结核	其他	
右全肺不张	4	1	0	0	0	0	5
右上叶不张	17	9	2	11	4	2	45
右中下叶不张	7	3	1	3	0	0	14
右中叶不张	13	6	0	19	1	0	39
右下叶不张	12	5	1	6	0	0	24
左全肺不张	1	0	0	1	0	1	3
左上叶不张	18	6	1	9	3	1	38
左下叶不张	13	2	1	2	0	0	18
合 计	85	32	6	51	8	4	186

表 2 123 例肺癌患者肺不张的 X 征象和病理检测结果

肺癌	例数	X 线征象			病 理	
		肺部浸润	肺部肿块	肺门增大	刷检	活检
鳞 癌	85	28	33	24	28	69
未分化癌	32	14	6	12	14	26
腺 癌	6	3	2	1	2	6
合 计	123	45 (36.6%)	41 (33.3%)	37 (30.1%)	44 (35.8%)	101 (82.1%)

### 3 讨 论

3.1 肺不张的病因分布 肺不张是多种原因引起的肺萎缩的临床 X 线征象,国内报道肺不张常见病因中 60.4% 为肺癌,炎症占 30.2%,结核占 4.2%,其他包括异物、痰液阻塞和曲霉菌感染等占 5.2%<sup>[2]</sup>。本组中肺癌占 66.1%,炎症引起肺不张居第 2 位,结核为第 3 位,与上述报告相似。

3.2 肺不张发生部位与病因关系 国内报道肺不张中右中

叶发生率最高,多为肺癌及炎症。而本组中右上叶肺不张最多见(24.2%),其次为右中叶,各叶肺不张均以肺癌为首位,单纯中叶不张半数以上是炎症,这与中叶特点有关,结核以上叶为多,与上叶通气量大有关。通过对 123 例肺癌的 X 线征象可以看到,除肺不张外,伴发肺部浸润阴影比率较高,这与鳞癌占比例较大有关。另外,本组 8 例左或右全肺不张中病因为肺癌者 6 例(75%),提示对全肺不张患者应高度考虑肿瘤可能。

3.3 纤维支气管镜的诊断价值及应用 应用影像学诊断肺不张,只能做形态、部位、范围诊断,而不能作病因诊断,尤其是老年人肺不张。纤支镜检查视野广,并能刷检、活检作病理组织学和细菌学检查,而肺不张患者其相应支气管内有导致管腔阻塞的疾病存在,故纤支镜是目前肺不张病因诊断最有效的手段<sup>[4]</sup>。本组患者有 15 例纤支镜示管腔呈外压改变,通过常规刷检和活检无法取得病理学依据,但纤支镜可指导进一步诊断,如经皮肺穿刺活检,同时也可以经纤支镜引导行纵隔淋巴结活检,支气管肺泡灌洗等新技术的普遍开展,确诊率还将继续提高<sup>[5]</sup>。

### [参 考 文 献]

[1] 崔祥瑛,王鸣岐,萨藤三.实用肺脏病学[M].上海:上海科学技术出版社,1992.260-262

[2] 孙书明,张浩民,胡志雄,等.纤维支气管镜检查 96 例肺不张的结果分析[J].上海医科大学学报,2000,27(2):150-151.

[3] 刘长庭,张进川.现代纤维支气管镜诊断治疗学[M].北京:人民军医出版社,1997.214-221.

[4] 胡华成,尹本义,胡筠珠,等.右肺中叶综合症的纤维支气管镜检查[J].中华结核和呼吸杂志,1993,16(4):211-213

[5] 潘自勤.纤维支气管镜检查的 62 例肺不张的病因分析[J].中国内镜杂志,1998,4(2):38-39.

[收稿日期] 2004-03-29 [修回日期] 2004-05-30  
[本文编辑] 孙岩