

血管紧张素Ⅱ1型受体拮抗剂对裸鼠胰腺癌的抑制作用

江 华*, 李兆申, 许国铭
(第二军医大学长海医院消化内科, 上海 200433)

[摘要] **目的:**探讨选择性血管紧张素Ⅱ1型受体拮抗剂 ZD7155 对裸鼠胰腺癌的抑制作用及其作用机制。**方法:**60 只裸鼠接种胰腺癌 PaTu8988s 细胞建立胰腺癌移植瘤模型,成瘤后随机分成对照组、低剂量($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) ZD7155 治疗组和高剂量($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) ZD7155 治疗组,每组 20 只。治疗 10 d 后每组各处死 10 只裸鼠,测量肿瘤体积,称取瘤体质量,免疫组化检测移植瘤新生血管的 CD31 表达,透射电镜观察细胞凋亡;其余裸鼠共治疗 30 d,记录生存期并观察 ZD7155 的毒副作用等共 49 d。**结果:**(1)对照组和低、高剂量治疗组的实体瘤平均体积分别为(35.8 ± 6.7)、(21.5 ± 6.1)、(10.7 ± 4.1) cm^3 ($P<0.01$)。(2)低剂量组以及高剂量组在治疗后 10 d 的平均抑瘤率分别为 22.7%和 44.6% ($P<0.01$),与对照组相比均具有统计学意义 ($P<0.01$)。(3)对照组和低、高剂量组平均微血管数目分别为 16.7 ± 0.9 、 11.5 ± 0.5 、 6.05 ± 0.7 ($P<0.01$)。(4)对照组细胞未见凋亡改变,两治疗组均可见大量典型的处于不同阶段的凋亡细胞。(5)治疗组裸鼠生存期较对照组显著延长 ($P<0.01$),而且高剂量组裸鼠生存期较低剂量组亦显著延长 ($P>0.01$)。(6)未见明显毒副作用。**结论:**选择性血管紧张素Ⅱ1型受体拮抗剂在体内能抑制胰腺癌细胞生长、抑制肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞凋亡,可望成为治疗胰腺癌的安全有效药物。

[关键词] 胰腺肿瘤;血管紧张素Ⅱ1型受体拮抗剂;新生血管化,病理性;细胞凋亡

[中图分类号] R 735.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)06-0607-05

Inhibitory effect of angiotensin Ⅱ type 1 receptor antagonist on pancreatic cancer of nude mice

JIANG Hua*, LI Zhao-shen, XU Guo-ming (Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the inhibitory effect of selective angiotensin Ⅱ type 1 receptor antagonist ZD7155 on pancreatic cancer xenografts of nude mice. **Methods:** Sixty nude mice were given subcutaneous injections of PaTu8988s cells to establish the pancreatic cancer xenograft models; then the animal models were evenly randomized into 3 groups: low-dose ($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) ZD7155, high-dose ($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) ZD7155 and normal saline groups. Ten mice in each group were sacrificed 10 d after treatment and the tumor sizes and body weights were measured. The microvessel density (MVD) was assessed by immunostaining of endothelial cells for CD31 and the cell apoptoses were observed by transmission electron microscope. Another thirty mice were treated for 30 days; the survival period of mice and toxicity of ZD7155 were observed till the 49th day of treatment. **Results:** Ten days after treatment, the mean tumor volumes in the control, low-dose and high-dose groups were (35.8 ± 6.7) cm^3 , (21.5 ± 6.1) cm^3 and (10.7 ± 4.1) cm^3 , respectively ($P<0.01$); the average tumor inhibitory rates in low-dose and high-dose groups were 22.7% and 44.6%, respectively, both significantly higher than that of the control group ($P<0.01$). The mean numbers of capillary vessels in the control, low-dose and high-dose ZD7155 were 16.7 ± 0.9 , 11.5 ± 0.5 and 6.05 ± 0.7 , respectively ($P<0.01$). Transmission electron microscope showed a lot of typical apoptotic cells at different stages in the 2 ZD7155 treatment groups, whereas there was no apoptotic cells in the control group. The survival periods in treated groups were significantly longer than that in the control group ($P<0.01$), and that of the high-dose group was longer than that of the low-dose group ($P<0.01$). The toxicity of ZD7155 was not apparent. **Conclusion:** ZD7155 can inhibit the growth of pancreatic cancer *in vivo* through disturbing tumor angiogenesis and inducing tumor cell apoptosis; it may possibly serve as a safe and effective agent for treatment of pancreatic cancer.

[KEY WORDS] pancreatic cancer; angiotensin Ⅱ type 1 receptor blockers; neovascularization, pathologic; apoptosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(6): 607-611]

胰腺癌是一种恶性程度极高的肿瘤,发病率在国内外均呈上升趋势。确诊为胰腺癌的患者大多数属晚期,已丧失手术时机,而且由于其转移倾向以及对细胞毒性化疗药物产生耐受,导致非手术疗法通常无效,因此 99% 的患者都会在 1 年内死亡。尽管

近年来有关胰腺癌的研究已经取得了很大的进展,

[作者简介] 江 华,博士,副主任医师。现在同济大学附属东方医院消化科,上海 200120。
* Corresponding author. E-mail: huajiang666@yahoo. com. cn

但目前仍缺乏有效的治疗手段,因此迫切需要寻找新的治疗措施,改善其预后。本研究旨在探讨新型血管紧张素Ⅱ(angiotensinⅡ, AngⅡ)1型受体(angiotensinⅡ type 1 receptor, AT1)拮抗剂 ZD7155 对胰腺癌细胞系 PaTu8988s 裸鼠移植实体瘤的生长抑制、促凋亡和血管生成的抑制作用。

1 材料和方法

1.1 实验细胞株、动物及试剂 PaTu8988s 胰腺癌细胞系,德国 Marburg 市 Philipps 大学细胞生物学和分子病理学研究所 Elsasser 博士惠赠,来源于一中度分化胰腺导管腺癌伴肝转移患者,其倍增时间为 62.4 h,具有转移潜能。60 只雄性 BALB/c 裸鼠,购自第二军医大学实验动物中心,实验动物质量合格证号为 0023627,许可证号为 SCXK(沪)2002-0006,实验动物使用许可证号为 SYXK(沪)2002-0026。经适应性饲养 1 周后接种胰腺癌细胞建立裸鼠胰腺癌移植瘤模型。EnVision 免疫组化试剂盒、鼠源性及兔源性 EnVision™ HRPsystem,均购自美国 Dako 公司;大鼠抗小鼠 CD31 抗体购自 Pharmingen A becton Dickinson 公司。选择性 AT1 型受体拮抗剂 ZD7155,由美国 Tocris Cookson 公司提供。

1.2 模型建立及分组 将 PaTu8988s 传代培养细胞以每只 0.1 ml(含 1.5×10^8 个细胞)注入鼠右侧胁腹部近腋下皮下,待肿瘤生长至直径约为 15 mm 时,将荷瘤裸鼠随机分为 3 组(每组 20 只):对照组(生理盐水)、ZD7155 低剂量治疗组($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ZD7155)和高剂量治疗组($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ZD7155),0.1 ml/d 皮下注射。

1.3 观察指标 自注射之日起观察肿瘤生长情况、体质量变化,治疗 10 d 后每组各随机脱颈处死 10 只裸鼠,测量肿瘤体积(肿瘤体积 = $ab^2/2$, a:长; b:宽),称取瘤体质量,计算抑瘤率[用药组平均抑瘤率(IR) = $(1 - \text{用药组平均瘤质量} / \text{对照组平均瘤质量} \times 100\%)$];免疫组化检测移植瘤新生血管的 CD31 表达;透射电镜观察细胞凋亡;其余裸鼠共治疗 30 d,记录生存期并观察 ZD7155 的毒副作用(活动性、体重下降、皮肤皱褶及死亡情况等)等共 49 d。

1.3.1 免疫组化检测 移植瘤组织迅速分别用 10%中性甲醛溶液固定,常规脱水,石蜡包埋,制备 $5 \mu\text{m}$ 厚连续切片,分别进行 H-E 染色作组织病理学检查以及免疫组织化学染色。应用 EnVision 免疫组化二步法检测裸鼠移植瘤组织的微血管密度,观察 ZD7155 对荷瘤裸鼠实体瘤的血管生成的影

响,并对 CD31 阳性微血管进行计数,比较不同瘤组织的微血管密度。微血管密度计数方法参考文献^[1]:先用低倍镜($\times 100$)观察识别出含最多微血管的一个视野(hotspots),然后在高倍镜($\times 200$)下计数该视野的微血管数目,凡是阳性染色的内皮细胞或内皮细胞丛并且可清楚地与邻近的内皮细胞丛相区分,即可认为是一个可计数的微血管。

1.3.2 透射电镜观察 移植瘤经 4%多聚甲醛、1%饿酸双重固定,梯度乙醇脱水等处理后,行 10 nm 超薄切片,用于透射电镜观察。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 软件包进行统计学分析。计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组之间的比较采用 t 检验和方差分析,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 模型成瘤率 10 d 后所有的裸鼠接种部位皮下均出现可触摸到的肿瘤,成瘤率为 100%,直径约为 9 mm,质中,活动度欠佳。

2.2 ZD7155 对荷瘤裸鼠实体瘤体积的影响 与对照组相比,ZD7155 注射后,显著抑制了肿瘤生长,肿瘤生长缓慢,边界较清晰,表面光整,边界欠清,对照组于 6 d 后出现肿瘤进行性增大且分叶状。治疗 10 d 时,对照组和 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ZD7155 治疗组以及 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ZD7155 治疗组的平均体积分别为 (35.8 ± 6.7) 、 (21.5 ± 6.1) 、 $(10.7 \pm 4.1) \text{ cm}^3$,两治疗组的肿瘤平均体积均小于对照组($P < 0.01$),且高剂量治疗组肿瘤平均体积小于低剂量组($P < 0.05$)。

2.3 ZD7155 对荷瘤裸鼠实体瘤抑瘤率的影响 治疗后 10 d,对照组肿瘤 $(3.79 \pm 0.53) \text{ g}$, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ZD7155 治疗组以及 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ZD7155 治疗组肿瘤分别为 (2.93 ± 0.21) 和 $(2.10 \pm 0.28) \text{ g}$,平均抑瘤率分别为 22.7%和 44.6%($P < 0.01$),与对照组相比均具有统计学意义($P < 0.01$)。

一半裸鼠存活时间超过 5 周,最长达 7 周。治疗组裸鼠生存期较对照组显著延长($P < 0.01$),而且 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ZD7155 治疗组裸鼠生存期较 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ZD7155 治疗组亦显著延长($P < 0.01$)(图 1)。

2.4 ZD7155 对荷瘤裸鼠的毒性反应 对照组 6 只(6/10)鼠活动明显减少、精神萎靡、皮肤灰暗,并且消瘦明显,生存期明显缩短;而 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$

ZD7155 治疗组与 $20\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ZD7155 治疗组分别有 6 只(6/10)和 8 只(8/10)鼠活动良好、精神尚可、皮肤有光泽,消瘦不明显。

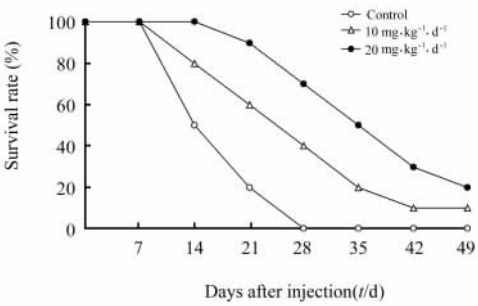


图 1 ZD7155 治疗对裸鼠生存期的影响
Fig 1 Effect of ZD7155 on survival periods of nude mice



图 2 ZD7155 对荷瘤裸鼠实体瘤血管生成的作用
Fig 2 Effect of ZD7155 on angiogenesis of pancreatic cancer xenografts in nude mice(×200)
A:Control group;B:10 mg·kg⁻¹·d⁻¹ group;C:20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ group

2.7 透射电镜观察 ZD7155 治疗组和对照组实体瘤细胞凋亡情况 透射电镜显示对照组和 ZD7155 治疗组 PaTu8988s 移植瘤细胞形态不规则,核大深染,核质比例增大。对照组几乎未见细胞凋亡征象(图 3A), $10\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ZD7155 治疗组和 $20\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ZD7155 治疗组均可见大量处于不同阶段的凋亡细胞:凋亡早期,细胞核染色质聚集、边集(图 3B);并在细胞核膜周边聚集成新月体形,随后染色质发生环状或块状固缩,电子密度明显增强,核形变得不规则,核膜表面凹凸不平,细胞核碎裂(图 3C);凋亡后期,细胞质散裂明显或形成沟裂,并可见膜包裹的内有较完整细胞器和细胞核碎片的凋亡小体而细胞器结构基本正常(图 3D)。

3 讨 论

Ang II 作为肽类激素,是肾素-血管紧张素系统的活性成分,调节机体内环境稳定、醛固酮分泌、肾

2.5 荷瘤裸鼠实体瘤组织病理学改变 Pa-Tu8988s 裸鼠移植瘤组织病理学检查显示瘤细胞密集增生,个别处有腺样结构,间质少。瘤细胞核大深染,核质比例增大,可见核分裂和瘤巨细胞。切面有多灶性坏死区,呈灶性或片状坏死。炎症细胞以单核细胞浸润为主,多见于肿瘤坏死区边缘部。瘤组织呈膨胀性生长,周围见轻度纤维组织增生。治疗组和对照组组织病理学检查无明显区别。
2.6 ZD7155 皮下注射对荷瘤裸鼠实体瘤血管生成的作用 免疫组化结果见图 2。 $20\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ZD7155 治疗组和 $10\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ZD7155 治疗组的平均微血管数目分别为 6.05 ± 0.7 、 11.5 ± 0.5 ($P < 0.01$)、而对照组的平均微血管数目为 16.7 ± 0.9 (与两治疗组分别相比 $P < 0.01$)。

功能及血管平滑肌收缩。目前研究显示,Ang II 受体在多数肿瘤如结直肠癌、乳腺癌等恶性肿瘤中表达增加。肿瘤中的 Ang II 受体主要是 AT1。Fujimoto 等^[1]最早研究发现 AT1 在胰腺癌细胞系中存在高表达,Amaya 等^[2]的研究表明 Ang II 通过其受体 AT1 分别激活 MAP 激酶、NF-κB 以及存活素、Bcl-X_L等抗凋亡分子从而发挥其对胰腺癌细胞的促有丝分裂活性和抗凋亡作用,我们以往的实验证实了 AT1 在胰腺癌细胞系和胰腺癌组织中均有高表达^[3-4]。本研究深入探讨了新型 AT1 拮抗剂 ZD7155 能抑制裸鼠移植实体瘤的体积、瘤重,荷瘤裸鼠生存期的影响及可能的作用机制。
本实验第一次证实了选择性 AT1 拮抗剂具有抑制胰腺癌的血管生成以及诱导胰腺癌细胞的凋亡作用。ZD7155 抑制肿瘤生长作用与其抑制阻断 Ang II 的信号转导通路和 Ang II 诱导的有丝分裂作用有关^[5],而其抑制血管生成活性的机制尚不清

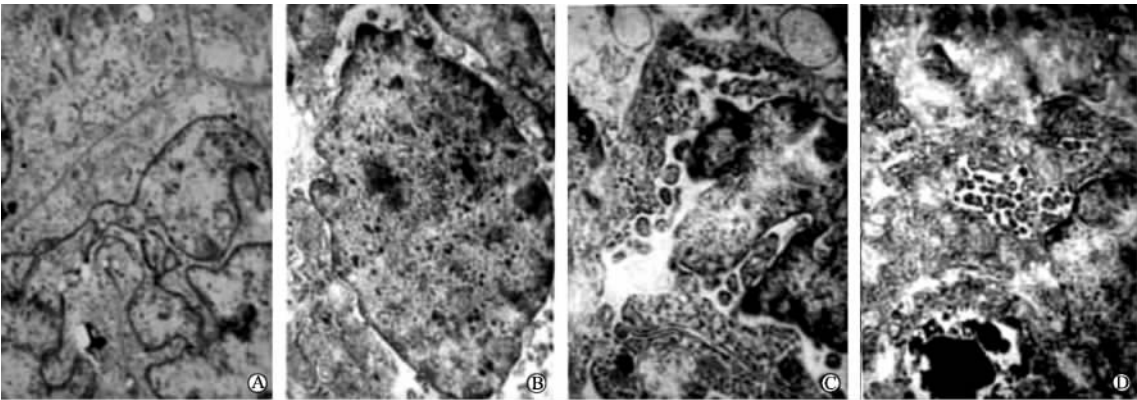


图 3 ZD7155 治疗组和对照组透射电镜观察细胞凋亡结果

Fig 3 Apoptosis of cells in ZD7155 treated and control groups under transmission electron microscope (×800)

A:Control group showing no apoptotic cells;B: ZD7155 group showing aggregation of nuclear chromatin;C: ZD7155 group showing irregular karyomorphism and uneven karyolemma;D:ZD7155 group showing spalling cytoplasm,apoptotic body

楚。血管生成是实体瘤生长和转移的必需条件之一,肿瘤生长到一定程度时,其进一步生长有赖于血管为其提供氧气和营养成分,新生血管形成已被公认为评估实体肿瘤之可靠的预后因素,胰腺癌也不例外,胰腺癌的血管生成也是一项可靠的预后评估指标,与肿瘤大小、淋巴结转移以及患者的生存期密切相关,据此有助于进一步选择更好的治疗胰腺癌方案^[6]。肿瘤诱导的血管生成是一个复杂的现象,可能与很多细胞因子有关如 VEGF、PDGF、bFGF、EGF、TNF-α 和 TGF-α、TGF-β 等,其中 VEGF 是最重要的介导血管生成的细胞因子^[7]。微血管密度(microvascular density,MVD)反映了血管生成的程度,被用来标准化评价血管生成状况^[8-9]。CD31 即血小板内皮细胞黏附分子 1(platelet-endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1),是内皮细胞特异性标记物之一,对维持其表达阳性细胞的活力和生存发挥重要作用^[10],在大多数肿瘤包括胰腺癌的新生血管中均呈阳性表达^[6,8,10]。抑制新生血管的形成,有助于抑制肿瘤的生长,减少和预防转移的发生,成为肿瘤治疗的新策略^[11]。体外和动物实验也表明抗肿瘤血管生成治疗对晚期胰腺癌可能是一种新的有效的治疗途径^[12-13]。AT1 拮抗剂诱导胰腺癌细胞凋亡作用的机制可能与其诱导其他细胞凋亡的机制相类似^[14]。AT1 拮抗剂抑制肿瘤生长和诱导凋亡作用还可能与 Ang II 2 型受体(angiotensin II type 2 receptor, AT2)的作用增强有关。因阻断 AT1 减少了 AT1 的抑制肾素分泌作用而使 Ang II 的分泌增多,从而过度刺激 AT2,而 AT2 的作用是抑制细胞生长、抑制血管生成和诱导细胞凋亡^[15-16],

而且,AT2 的促凋亡作用与激活抑癌基因 p53 的表达有关,p53 通过降低 Bcl-2 与 Bax 蛋白的比值而促进细胞凋亡^[17],从而抑制肿瘤生长。

本研究发现,ZD7155 治疗能改善移植瘤裸鼠一般情况如体重、活动能力、精神状态等。治疗组较对照组实体瘤平均体积减小($P<0.01$);高剂量组较低剂量组实体瘤平均体积减小($P<0.05$);低剂量组和高剂量组在治疗后 10 d 的平均抑瘤率分别为 22.7% 和 44.6% ($P<0.01$),与对照组相比均具有统计学意义($P<0.01$);治疗组平均微血管数目也较对照组显著减少($P<0.01$),抗 CD31 的免疫组织化学染色显示 ZD7155 能显著抑制裸鼠移植瘤的血管生成,而且呈剂量依赖性;裸鼠移植实体瘤组织的透射电镜也显示对照组细胞未见凋亡改变,而治疗组均可见大量典型的凋亡细胞;治疗组裸鼠生存期较对照组显著延长($P<0.01$),且高剂量组裸鼠生存期较低剂量组亦显著延长($P<0.01$)。由此可见,选择性 AT1 拮抗剂在体内能抑制胰腺癌细胞生长、抑制肿瘤血管生成并能促进肿瘤细胞凋亡,可望成为治疗胰腺癌的安全有效药物。本研究初步探讨了选择性 AT1 拮抗剂在体内对胰腺癌的抑制作用及其机制,也为深入研究胰腺癌的分子发病机制和 AT1 拮抗剂的临床抗肿瘤应用奠定了理论基础,从而为改进胰腺癌的诊断和治疗模式,以及改善其预后开辟新的途径,但其确切抗胰腺癌的分子机制尚有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Fujimoto Y, Sasaki T, Tsuchida A, et al. Angiotensin II type

1 receptor expression in human pancreatic cancer and growth inhibition by angiotensin II type 1 receptor antagonist[J]. FEBS Lett,2001, 495:197-200.

[2] Amaya K,Ohta T,Kitagawa H, et al. Angiotensin II activates MAP kinase and NF-kappaB through angiotensin II type I receptor in human pancreatic cancer cells[J]. Int J Oncol, 2004, 25:849-856.

[3] Jiang H, Li Z S, Xu G M, et al. Angiotension II type 1 receptor mRNA and its protein expression in human pancreatic cancer cell lines[J]. Chin J Diges Dis,2004, 5: 68-71.

[4] 江 华,李兆申,许国铭,等. 1 型血管紧张素 II 受体 mRNA 和蛋白在人胰腺癌组织中的表达[J]. 第二军医大学学报,2003, 24:203-206.

[5] Force T, Bonventre J V. Growth factors and mitogen-activated protein kinases[J]. Hypertension,1998,31(1 Pt 2):152-161.

[6] Stipa F, Lucandri G, Limiti M R, et al. Angiogenesis as a prognostic indicator in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Anticancer Res,2002,22(1A):445-449.

[7] Kim K J, Li B, Winer J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth *in vivo*[J]. Nature,1993,362:841-844.

[8] Tsoi E, Zacharatos P, Dasiou-Plakida D,et al. Growth index is independent of microvessel density non-small-cell lung carcinomas[J]. Hum Pathol,2002,33:812-818.

[9] Meert A P, Paesmans M, Martin B, et al. The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer; a systematic review of the literature with meta-analysis[J]. Br J Cancer,2002,87:694-701.

[10] Newman P J, Newman D K. Signal transduction pathways mediated by PECAM-1: new roles for an old molecule in platelet and vascular cell biology[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003,23:953-964.

[11] Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis [J]. N Engl J Med,1995,333:1757-1763.

[12] Bruns C J, Shrader M, Harbison M T, et al. Effect of the vascular endothelial growth factor receptor-2 antibody DC101 plus gemcitabine on growth, metastasis and angiogenesis of human pancreatic cancer growing orthotopically in nude mice[J]. Int J Cancer,2002,102:101-108.

[13] Hoshida T,Sunamura M,Duda D G, et al. Gene therapy for pancreatic cancer using an adenovirus vector encoding soluble flt-1 vascular endothelial growth factor receptor[J]. Pancreas, 2002,25:111-121.

[14] Siragy H. Angiotensin II receptor blockers: review of the binding characteristics[J]. Am J Cardiol,1999, 84(10A): 3S-8S.

[15] Stoll M, Steckelings M, Paul M, et al. The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells[J]. J Clin Invest,1995,95:651-657.

[16] Yamada T,Horiuchi M, Dzau V J. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death[J]. Proc Natl Acad Sci, 1996,93:156-160.

[17] Annarosa L, Claudio P P, Li Q, et al. Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decreases the Bcl-2-to-Bax protein ratio in the cell[J]. J Clin Invest, 1998, 101:1326-1342.

[收稿日期] 2006-12-26 [修回日期] 2007-05-08

[本文编辑] 孙 岩

《口腔病——名家医案·妙方解析》和《肾脏病——名家医案·妙方解析》已出版

中医临床案例教学系列丛书之《口腔病——名家医案·妙方解析》《肾脏病——名家医案·妙方解析》已于 2007 年 1 月由人民军医出版社出版。大 32 开,平装。

《口腔病——名家医案·妙方解析》ISBN 978-7-5091-0510-8,定价 16.00 元。本书汇集了众多医家治疗口腔疾病的经验与妙方,涵盖了牙体病、牙周病、口腔黏膜病、神经系统相关疾病、口腔颌面部感染、口腔颌面部肿瘤等内容,且针对每一种疾病从辨证论治、名家医案解析两方面加以讨论并给出处方及说明,重点指出医案的精要之处,揭示名医独特的学术思想、知常达变的诊治技巧和遣方用药的特色。

《肾脏病——名家医案·妙方解析》ISBN 978-7-5091-0604-4,定价 26.00 元。全书以现代病为纲,扼要阐述疾病特征与中医证属和经典辨证论治,并精选了古今著名中医医家的经典医案,详细介绍了病史、辨证及诊治经过,并对处方作了详细解析,重点指出医案的精要之处,揭示了名医独特的学术思想、知常达变的诊治技巧和遣方用药的特色。

这两本书可供中医、中西医结合临床专业案例教学时作为教材使用,也可供广大中医、中西医结合临床工作者阅读参考。由人民军医出版社市场部发行。

通讯地址:北京市 100036 信箱 188 分箱,邮编:100036
电话:010-51927252;010-51927300-8168 E-mail:wanglan@pmmp.com.cn