

复发性口腔溃疡家兔模型补充超氧化物歧化酶的作用

胡静¹, 朱建华¹, 王帅²(¹佳木斯大学附属口腔医院, 黑龙江省佳木斯市 154002; ²佳木斯大学附属第一医院, 黑龙江省佳木斯市 154002)

文章亮点:

- 1 导致复发性口腔溃疡频繁发生的因素有很多, 其中体内氧自由基的增多是引起复发性口腔溃疡反复发作的原因之一。
- 2 文章主要观察超氧化物歧化酶对复发性口腔溃疡动物模型的影响, 旨在通过超氧化物歧化酶清除体内多余的氧自由基, 观察其病理变化及免疫组织化学改变, 从而确定超氧化物歧化酶对复发性口腔溃疡的治疗作用。
- 3 实验结果显示, 应用氧自由基的天然清除剂超氧化物歧化酶就能有效清除溃疡面中过量的氧自由基, 从而达到临床上治疗复发性阿弗他溃疡的目的。

关键词:

实验动物; 组织工程; 超氧化物歧化酶; 复发性阿弗他溃疡; 氧自由基; 动物模型; CD3⁺; CD4⁺; CD8⁺; 流式细胞术

主题词:

口腔溃疡; 超氧化物歧化酶; 模型; 动物

基金资助:

黑龙江省卫生厅项目(2013215); 2014年度黑龙江省教育厅科学技术研究项目计划(12541784)

摘要

背景: 复发性阿弗他溃疡的具体发病机制目前医学界尚无定论, 其中体内氧自由基的增多是引起复发性口腔溃疡反复发作的原因之一。

目的: 观察超氧化物歧化酶对复发性阿弗他溃疡治疗效果的影响。

方法: 在 24 只复发性阿弗他溃疡家兔模型建立后, 按随机数字表法分为 3 组。模型对照组作为对比不做处理; 阴性对照组家兔每天局部碘甘油擦拭; 超氧化物歧化酶组家兔每天进行超氧化物歧化酶生物胶囊溶液灌胃, 溃疡局部用碘甘油进行擦拭。1 周后切取口腔溃疡病变组织进行对比研究。各组家兔造模后, 每隔 3 d 上午同一时间兔耳静脉采血, 流式细胞仪分析 T 细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺以及 CD3⁺/CD8⁺变化。

结果与结论: 当溃疡病变形后, 模型对照组和阴性对照组家兔外周血中细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的比值经过统计均明显低于正常, 而 CD8⁺细胞数远远大于正常数值。超氧化物歧化酶组灌服超氧化物歧化酶生物胶囊后, CD3⁺、CD4⁺细胞数开始逐渐升高, 而 CD8⁺细胞数则相反呈下降趋势。提示应用氧自由基的天然清除剂超氧化物歧化酶就能有效清除溃疡面中过量的氧自由基, 从而达到临床上治疗复发性阿弗他溃疡的目的。

胡静, 朱建华, 王帅. 复发性口腔溃疡家兔模型补充超氧化物歧化酶的作用[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(49):8015-8019.

Rabbit models of recurrent aphthous ulcer replenished with superoxide dismutase

Hu Jing¹, Zhu Jian-hua¹, Wang Shuai² (¹Stomatological Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang Province, China; ²First Hospital Affiliated to Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang Province, China)

Abstract

BACKGROUND: The precise pathogenesis of recurrent aphthous ulcers remains controversial in present medical science. Oxygen free radical increase in the body is one of the causes of recurrent aphthous ulcers.

OBJECTIVE: To observe the effects of superoxide dismutase on the therapeutic effect of recurrent aphthous ulcers.

METHODS: After establishing 24 rabbit models of recurrent aphthous ulcers, they were randomly assigned to three groups. Model control group as a contrast was not treated. Rabbits in the negative control group were cleaned with iodoglycerin in local region daily. Rabbits in the superoxide dismutase group were intragastrically administered with superoxide dismutase capsule solution. Local ulcer was cleaned with iodoglycerin. One week later, tissue with oral ulcer lesions was obtained and compared. In each group, after model establishment, blood was collected from rabbit ear vein at the same time in the morning every 4 days. Flow cytometry was used to analyze the changes in T cell subsets CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and CD3⁺/CD8⁺.

RESULTS AND CONCLUSION: When the ulcer lesions formed, peripheral blood CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ ratio

胡静, 女, 1977 年生, 黑龙江省齐齐哈尔人, 汉族, 佳木斯大学在读硕士, 主治医师, 主要从事牙周黏膜病方面的研究。

通讯作者: 朱建华, 主任医师, 黑龙江省佳木斯大学附属口腔医院牙周黏膜病科, 黑龙江省佳木斯市 154002

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.49.025
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2014)49-08015-05

稿件接受: 2014-09-02

Hu Jing, Studying for master's degree, Attending physician, Stomatological Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang Province, China

Corresponding author: Zhu Jian-hua, Chief physician, Stomatological Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang Province, China

Accepted: 2014-09-02

through statistics was apparently lower than normal levels in the model control group and negative control group. However, the number of CD8⁺ cells was greatly more than normal value. In the superoxide dismutase group, after administrated with superoxide dismutase capsule, the number of CD3⁺ and CD4⁺ cells was gradually increased, but the number of CD8⁺ cells showed a decreased trend. These data suggested that natural scavenger superoxide dismutase using oxygen free radical can effectively scavenge excessive oxygen free radical in the ulcers, resulting in treatment of recurrent aphthous ulcers.

Subject headings: oral ulcer; superoxide dismutase; models, animal

Funding: the Heilongjiang Provincial Health Office Project, No. 2013215; the Heilongjiang Provincial Department of Education Science and Technology Research Project in 2014, No. 12541784

Hu J, Zhu JH, Wang S. Rabbit models of recurrent aphthous ulcer replenished with superoxide dismutase. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(49):8015-8019.

0 引言 Introduction

复发性阿弗他溃疡是发病率最高并且容易复发较为常见的一种口腔黏膜病,属于口腔黏膜溃疡类疾病^[1],常见于任何口腔黏膜部位,临床上具体表现归纳为“红”、“黄”、“凹”、“痛”,即溃疡周围有红晕带、溃疡表面覆盖黄色假膜、溃疡中央凹陷、溃疡疼痛明显^[2]。复发性阿弗他溃疡的病程很长、痛苦难忍,治疗手段目前很有限,目前尚无彻底治愈的药物,发病率约为10%^[3-7]。

引起复发性阿弗他溃疡发作的原因有很多,其中包括:
①免疫因素:患者的免疫功能异常,不论是免疫功能降低,还是免疫功能亢进均可导致口腔溃疡的发生。
②遗传因素。
③系统性疾病因素:例如胃溃疡、十二指肠溃疡等。
④感染因素。
⑤环境因素(心理环境、生活工作环境和社会环境)等^[8]。事实上有关复发性阿弗他溃疡发病因素的研究范围远远不止上述5个方面。大量的临床实践和动物实验证实,还有一些其他因素也导致了口腔溃疡的反复发生,近年来氧自由基学说已经成为多学科关注的问题,人体内氧自由基的增多已成为导致复发性阿弗他溃疡频繁发作的主要原因之一^[9-10]。

自由基是指具有“未配对电子的原子或原子团”又称游离基^[11-12]。人体内存在的自由基以氧自由基为主。氧自由基主要指:①超氧阴离子自由基(O²⁻)。②羟基自由基(-OH)。③过氧化氢(H₂O₂)。氧自由基的特点是:活性强、易发生反应^[13]。人体内会产生氧自由基的原因有2种情况:①外源性自由基:紫外线的照射、环境的污染、吸烟饮酒、食品添加剂以及蔬菜上的农药等等。②内源性自由基:新陈代谢过程中,一部分氧气变成了氧自由基^[11]。正常生物体中有着氧化体系,可以产生氧自由基。也并存着清除氧自由基体系,氧化与抗氧化同时并存,通常情况下两者维持着动态平衡。在病变情况下,如果自由基没被及时清除,就会和周围组织的大分子发生反应,细胞膜、内质网、溶酶体同时破坏,同时脱氧核糖核酸(DNA)、核糖核酸(RNA)也发生改变,胶原蛋白变性,使病变部份发生变性胶联,导致组织发生病理改变,使疾病进一步发展^[14]。

超氧化物歧化酶是一种生物活性物质,它来源于生物

体的身体内部,是重要的抗氧化酶之一,当生物体在其新陈代谢过程中生成一些有害物质时,它便可以将它们从体内消除。并且超氧化物歧化酶也是生物体内部环境清除自由基的首位重要物质,而且超氧化物歧化酶还具有抵抗人体衰老的功能,人体不断地补充超氧化物歧化酶可起到延缓衰老的特殊效果^[15-16]。

实验通过给实验性口腔溃疡家兔模型服用超氧化物歧化酶生物胶囊来实验性治疗复发性阿弗他溃疡,通过对用药后的药效观察、病理观察及免疫组化进行统计分析,分析超氧化物歧化酶在临床上对复发性阿弗他溃疡治疗效果的影响。

1 材料和方法 Materials and methods

设计: 随机对照动物实验。

时间及地点: 于2013年7月至2014年5月在黑龙江省佳木斯大学动物实验中心完成。

材料:

实验动物: 实验中使用雄性普通级家兔24只,体质量1.5-2.0 kg,均由黑龙江省佳木斯大学的动物实验中心饲养及提供,许可证号:SYXK(黑)2011-021。

实验过程中对动物的处置符合2009年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

复发性口腔溃疡家兔模型补充超氧化物歧化酶实验的主要试剂及仪器:

试剂及仪器	来源
Anti-CD8-PerCP	Caltag Laboratories公司
Anti-CD4-PE	Ortho-Diagnositics Ayatems公司
Anti-CD3-FITC	Pharmingen公司
FACS Calibur、10×FACS Lysing Solution	Becton Dickinson, USA公司
甲基紫精(PQ)溶液	自备
超氧化物歧化酶生物胶囊	成都市科迈普生物科技有限公司

方法:

复发性阿弗他溃疡的家兔模型的制备: 在室内温度20-22 °C的条件下,取家兔,将其乙醚麻醉后,用止血钳分开其上下颌,将其用兔板固定好,固定好兔子后用不锈

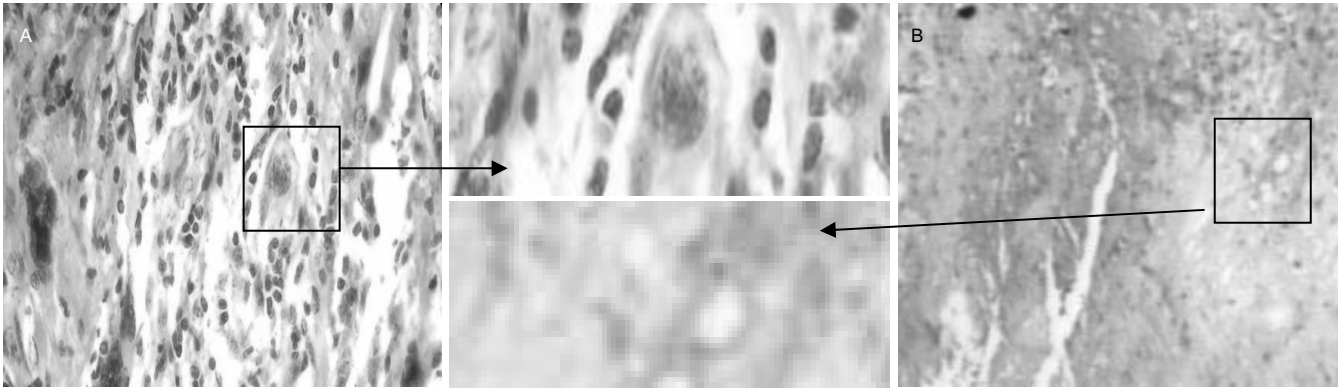


图1 模型对照组及超氧化物歧化酶组家兔的组织形态学观察结果(苏木精-伊红染色, ×400)

Figure 1 Histomorphological observation of rabbits in the model control group and superoxide dismutase group (hematoxylin-eosin staining, ×400)

图注: 图A为模型对照组, 镜下可见病变处黏膜上皮层部分坏死脱落, 黏膜病变组织表面被大量中性粒细胞及纤维索性渗出物覆盖, 在黏膜溃疡底部及上皮毛细血管均有不同程度的扩张充血; 图B为超氧化物歧化酶组, 镜下可见黏膜上皮部分的坏死情况减轻, 黏膜病变组织表面的中性粒细胞及纤维索性渗出物减少, 充血减轻。

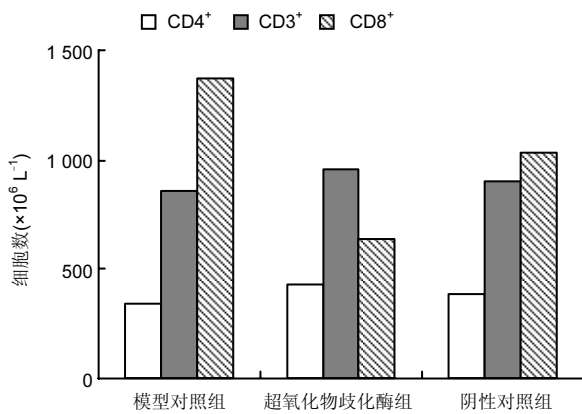


图2 造模后1周各实验组家兔外周血液中CD3⁺, CD4⁺及CD8⁺细胞变化

Figure 2 Changes in CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ cells in peripheral blood of rabbits in each experimental group at 1 week after model establishment

图注: CD3⁺细胞正常值参考范围为(955-2 860)×10⁶ L⁻¹; CD4⁺细胞正常值参考范围为(450-1 440)×10⁶ L⁻¹; CD8⁺细胞正常值参考范围为(320-1 250)×10⁶ L⁻¹; CD4⁺/CD8⁺比值正常值参考范围为1.00-2.873。结果显示, 与阴性对照组及模型对照组相比, 超氧化物歧化酶组家兔在服用超氧化物歧化酶生物胶囊后, CD3⁺、CD4⁺细胞数开始逐渐升高, 而CD8⁺细胞数则相反呈下降趋势($P < 0.05$)。

钢平尺轻轻牵拉出家兔的右侧颊囊部, 然后选用5号皮试注射器, 准确地均匀扇形注射约0.25 mL自备的甲基紫精溶液, 于右侧颊囊部位黏膜下层大约0.8 cm处缓慢推入。给家兔局部注射24 h以后, 在注射部位黏膜就形成溃疡。待实验用的家兔在口腔黏膜反复多次出现规则圆形或椭圆形溃疡时, 溃疡的特点是边缘整齐, 其表面覆有灰黄色假膜, 溃疡病理学镜下检查的组织病理表现为溃疡表面覆盖有大量坏死组织和炎性的渗出物, 溃疡底部毛细血管扩张, 与此同时伴有中性、淋巴以及单核细胞浸润时, 就可以确定为复发性口腔溃疡家兔模型建立完成^[3, 17-18]。

实验分组及用药: 按动物体质量将24只已形成溃疡的家兔按随机数字表法分为3组。模型对照组作为对比不做处

理; 阴性对照组家兔每天局部碘甘油擦拭, 频率3次/d; 超氧化物歧化酶组家兔每天进行超氧化物歧化酶生物胶囊溶液灌胃, 药物剂量1 g/次, 频率3次/d; 溃疡局部用碘甘油进行擦拭。1周后取样进行对比研究。

主要观察指标:

一般观察: 观察实验家兔口腔溃疡的表面颜色、溃疡的形状、及溃疡的性质。即: 口腔溃疡周围的炎症反应较重, 颜色呈鲜红色, 局部可见充血; 溃疡的表面形状有的呈圆形或椭圆形, 边界形状较规则; 病变组织质地较软, 中央呈现向下凹陷, 并且有假膜覆盖。

苏木精-伊红染色观察: 复发性口腔溃疡动物模型建立完成2 d后, 切取模型对照组家兔的口腔溃疡病变组织, 经过苏木精-伊红染色后进行镜下组织学检查。超氧化物歧化酶组家兔超氧化物歧化酶胶囊灌胃7 d后, 切取超氧化物歧化酶组家兔的口腔溃疡病变组织, 经过苏木精-伊红染色后进行镜下组织学检查。二者进行对比观察。

免疫学检测: 复发性口腔溃疡模型建成后, 每隔3 d上午同一时间将3组家兔耳静脉采血, 流式细胞仪分析T细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺以及CD3⁺/CD8⁺。流式细胞检测试剂包括: Anti-CD8-PerCP、anti-CD4-PE和anti-CD3-FITC。检测仪器是: FACS Calibur——氩离子激光器: Innova 90-5; 功率: 15 mV; 波长: 488 nm; 分析软件为BD CELLQUEST MODFITLT for macV 1.01。三抗染色30 min, 离心洗涤后直接行流式细胞术检测。

统计学分析: 统计学处理者为王帅, 实验所记录数据应用SPSS 11.0软件进行统计学处理, 数据全部采用标准 t 检验组间数据两两比较。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 实验共选取24只雄性普通级家兔, 分为3组; 全部进入结果分析, 无脱失。

2.2 一般形态观察 超氧化物歧化酶组家兔在甲基紫精

溶液3次注射后, 全部反复多次出现了黏膜溃疡, 黏膜溃疡大部分发生在其上、下唇部, 牙龈和口底黏膜等部位。

2.3 苏木精-伊红染色观察 模型对照组进行病理组织学镜下检查时, 镜下可以见到病变处黏膜上皮部分坏死脱落, 黏膜病变组织表面被大量中性粒细胞及纤维素性渗出物覆盖, 在黏膜溃疡基底及上皮毛细血管均有不同程度的扩张充血, 同时伴有中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞浸润的现象存在。

超氧化物歧化酶组进行病理组织学镜下检查时, 镜下可以见到黏膜上皮部分的坏死情况减轻, 黏膜病变组织表面的中性粒细胞及纤维素性渗出物减少, 充血减轻, 见图1。

2.4 免疫学检测 经观察发现口腔黏膜溃疡形成时, 在其外周血液中的CD3⁺、CD4⁺细胞、CD4⁺/CD8⁺比值明显小于正常值, 而CD8⁺细胞数大于正常值。超氧化物歧化酶组家兔在服用超氧化物歧化酶生物胶囊后, CD3⁺、CD4⁺细胞数开始逐渐升高, 而CD8⁺细胞数则相反呈下降趋势, 治疗效果明显优于阴性对照组及模型对照组($P < 0.05$), 见图2。

3 讨论 Discussion

复发性阿弗他溃疡的诱因据临床观察有可能是局部黏膜创伤、精神紧张导致的植物神经功能紊乱、刺激性食物、药物刺激或服用药物导致的过敏变态反应、自身激素水平变化以及微量元素或维生素的缺乏。生物体本身的系统性疾病、家族遗传性疾病、免疫及微生物菌群在复发性阿弗他溃疡的发病、病情发展的过程中可能起很关键的作用。口腔黏膜溃疡发病的时候呈现出“红”、“黄”、“凹”、“痛”临床特征, 即口腔黏膜溃疡病变的边缘很整齐规则, 有1 mm左右的红晕, 基底部较软不硬, 溃疡的中心部位呈谷底凹陷状, 黏膜溃疡最上面覆盖有灰黄色或浅黄色纤维性假膜, 有烧灼痛, 痛感明显。复发性阿弗他溃疡有自限的特点, 一般7-10 d可自愈。

复发性口腔溃疡分为3型: ①轻型口腔溃疡。②重型口腔溃疡。③疱疹型口腔溃疡。复发性阿弗他溃疡经常反复发作, 故临床上称为复发性口腔溃疡, 复发率因人而异, 平均在10%左右, 轻者几个月复发1次, 重者甚至连续复发, 没有间断期, 在生活上对患者造成了较大的影响^[19-23]。

复发性阿弗他溃疡的具体发病机制目前医学界尚无定论, 在临床上观察总结它的发病机制可能与以下因素相关: ①细胞免疫功能降低: 复发性口腔溃疡在发作期间, 外周血中CD3, CD4及CD4与CD8的比值均低于正常值, 而CD8高于正常值^[6]。②消化系统疾病: 胃炎、腹泻或便秘等。③内分泌变化。④精神紧张导致的植物神经功能紊乱等。⑤摄入营养不均衡所致体内环境缺乏微量元素(铁、锌、叶酸、维生素B₁₂)。⑥家族性遗传疾病等其他因素。在近几年, 有些学者发现氧自由基损伤也是导致复发性阿弗他溃疡发生的重要致病原因。

自由基又称游离基, 是一种具有未配对电子的原子或原子团。氧自由基主要包括3种形式: ①超氧阴离子自由基(O²⁻)。②羟基自由基(-OH)。③过氧化氢(H₂O₂)。氧自由基的特点是: 活性强、易发生反应。正常机体同时存在着氧化体系和抗氧化体系, 二者相互制约, 维持着动态平衡。在病理情况下, 若自由基没被及时清除, 就会和周围组织大分子发生反应, 细胞膜、内质网、溶酶体同时破坏, 同时DNA、RNA也发生改变, 胶原蛋白变性, 使病变部分发生变性胶联, 导致组织发生病理改变, 使疾病进一步发展。氧自由基导致细胞损伤的破坏机制概括起来分为4种: ①破坏细胞膜和脂类, 导致细胞死亡。②损伤蛋白质和酶, 导致蛋白质变性和酶的失活。③破坏核酸和染色体, 导致DNA链的断裂。④破坏细胞外基质, 导致细胞疏松、弹性降低^[24]。氧自由基会直接攻击那些生物体内参与电子转运的活性酶, 使细胞正常呼吸出现功能障碍导致细胞和组织损伤; 与此同时氧自由基还对生物膜上的不饱和脂肪酸进行攻击, 致使细胞膜上的脂质发生降解反应, 导致膜功能受损^[25]。

正常的情况下, 生物体内代谢所产生的氧自由基和清除剂之间通常处于一个平衡状态, 也就是说, 生物体自身产生的氧自由基基本能够被生物体内自身产生的清除剂所消除, 所以生物体内产生的氧自由基不会对生物体自身造成损害, 但是对于复发性口腔溃疡患者来说, 血浆中超氧化物歧化酶的生物活性相对正常人明显偏低, 生物体口腔黏膜中的超氧化物歧化酶表达量也显着下降, 所以不能够有效清除产生的氧自由基, 进而致使口腔溃疡的反复发生。

超氧化物歧化酶是一种生物活性物质, 它来源于生物体的身体内部, 是重要的抗氧化酶之一, 当生物体在其新陈代谢过程中生成一些有害物质时, 它便可以将它们从体内消除。并且超氧化物歧化酶也是生物体内部环境清除自由基的首位重要物质, 而且超氧化物歧化酶还具有抵抗人体衰老的功能, 人体不断地补充超氧化物歧化酶可起到延缓衰老的特殊效果^[26-29]。

用氧自由基的天然清除剂超氧化物歧化酶就能有效清除溃疡面中过量的氧自由基, 从而达到临床上治疗复发性口腔溃疡的目的。外源性超氧化物歧化酶进入生物机体以后, 一部分超氧化物歧化酶就进入细胞内, 其余部分则停留在细胞外, 两者相互配合协同清除细胞内、外的过量的氧自由基^[30], 进而在临床治疗上可以达到减轻或治愈口腔溃疡的目的。

本实验结果显示, 当复发性阿弗他溃疡病变形成后, 家兔外周血液里的细胞CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的比值经过统计均明显低于正常, 而CD8⁺细胞数量远远大于正常数值。超氧化物歧化酶组家兔灌服超氧化物歧化酶生物胶囊后, CD3⁺、CD4⁺细胞数值开始逐渐升高, CD8⁺细胞数值开始逐渐减少。提示应用氧自由基的天然清除剂超氧

化物歧化酶就能有效清除溃疡面中过量的氧自由基,从而达到临床上治疗复发性口腔溃疡的目的。

致谢: 感谢所有关心、支持和帮助过我的领导老师,感谢母校佳木斯大学对实验所提供的帮助。

作者贡献: 通讯作者负责实验设计; 第一作者负责实验的大部分实施; 通讯作者为评估者,采用盲法对实验进行评估; 第三作者负责实验的部分实施。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 实验过程中对动物的处置符合 2009 年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

学术术语: 超氧化物歧化酶-是一种源于生命体的活性物质,能消除生物体在新陈代谢过程中产生的有害物质。对人体不断地补充超氧化物歧化酶具有抗衰老的特殊效果。

作者声明: 文章为原创作品,无抄袭剽窃,无泄密及署名和专利争议,内容及数据真实,文责自负。

4 参考文献 References

- [1] 谢柏岚,郭玉洁.蜂胶液治疗复发性阿弗他溃疡的效果观察[J].全科护理,2012,10(10):2611.
- [2] 刘洁.局部使用氨来咕诺口腔贴片治疗轻型复发性阿弗他溃疡的短期疗效及安全性观察[D].四川大学,2005.
- [3] 孙勤国,江波,崔晓燕,等.口疮清方对复发性口腔溃疡模型大鼠免疫功能的研究[J].中西医结合研究,2013,5(2):66-68.
- [4] 刘宁,郭静,王芝,等.复发性口腔溃疡病因分析及体会[J].山西医药杂志,2012,41(11):1140.
- [5] 吴国荣.复发性口疮的病因病机及中医治疗探析[J].吉林中医药,2010,30(4):292-294.
- [6] 何巍,秦红霞,高黎,等.复发性口疮超氧化物歧化酶和细胞免疫功能改变及意义[J].医药论坛杂志,2005,26(1):17-18.
- [7] 张春旭,左海宁,杨丽莉,等.龙胆清热颗粒治疗复发性口腔溃疡前后血清中超氧化物歧化酶活性及MDA含量改变的研究[J].河北中医学报,2012,27(2):7-8.
- [8] 宁小宁.复发性口腔溃疡治疗及病因分析[J].中国现代药物应用,2013,7(9):26-27.
- [9] 张春旭,刘海容,韩立燕,等.龙胆清热颗粒对复发性口腔溃疡大鼠模型的影响[J].新中医,2012,44(6):160-162.
- [10] 陈海光,叶丹杰.氧自由基及其清除剂[J].仲恺农业技术学院学报,2002,15(1):53-60.
- [11] 孙琛.云南白药联合碘甘油治疗复发性口腔溃疡50例临床观察[J].浙江中医杂志,2014,49(2):154.
- [12] 朱月,马金莲.真菌多糖对氧自由基的清除作用[J].赤峰学院学报,2013,29(9):9-12.
- [13] 李云捷,陈列芹,邓家庆.玉米花粉多糖对自由基清除作用的研究[J].德州学院学报,2011,27(4):52-55.
- [14] 赵贺华.氧自由基的概念与临床医学的意义[J].中国保健营养(下旬刊),2013,23(1):73.
- [15] 袁秀梅,齐发梅,司玉春,等.超氧化物歧化酶在疾病检测中的临床价值[J].国际检验医学杂志,2013,34(10):1236-1237.
- [16] 徐靖.超氧化物歧化酶及其应用的研究进展[J].食品工业科技,2013,34(12):387-391.
- [17] 康力.口腔溃疡的治疗方法探讨[J].华章,2012,7(15):321.
- [18] 宋楠,刘帆.复发性口腔溃疡大鼠动物模型的建立[J].黑龙江医药科学,2009,32(6):16.
- [19] 张燕,刘文娟,王弘轶,等.复发性口腔溃疡免疫病因学相关研究[J].现代免疫学,2012,32(5):434-437.
- [20] 晁春娥.复发性口腔溃疡发病机制与治疗的临床研究[J].中国当代医药,2010,17(3):16-17.
- [21] 李源媛,王新文.复发性口腔溃疡的治疗研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(11):270-273.
- [22] 赵瑞泉.复发性口腔溃疡的治疗现状[J].慢性病学杂志,2013,14(6):465-467.
- [23] 李秀荣.复发性口腔溃疡的临床诊治探析[J].吉林医学,2014,35(1):59-60.
- [24] 高斌,高洪.氧自由基与细胞损伤[J].动物医学进展,2002,23(5):34-36.
- [25] 龚灵芝,陈小连,徐建雄.微生物源性抗氧化剂对高不饱和脂肪酸饲料致大鼠自由基损伤模型的影响[J].饲料工业,2008,29(20):32-34.
- [26] 陈珊,程熠,刘全.超氧化物歧化酶的生物学效应和在血管性疾病中的作用[J].中国老年学杂志,2013,33(4):981-984.
- [27] 朱秀敏.超氧化物歧化酶的生理活性[J].当代医学,2011,17(15):26-27.
- [28] 董亮,何永志,王远亮,等.超氧化物歧化酶的应用研究进展[J].中国农业科技导报,2013,15(5):53-58.
- [29] 周传凤,范金成,陆燕.外源超氧化物歧化酶对人体机能影响的研究进展[J].宁夏农林科技,2012,53(7):76-77,83.
- [30] 朱希强,袁勤生.超氧化物歧化酶口腔膜剂的研制及对口腔黏膜溃疡的治疗作用[J].华东理工大学学报(自然科学版),2005,31(4):442-445.