

骨组织中降钙素基因相关肽阳性神经的分布及生理作用

王晓云 郭霞 钱忠明

降钙素(calcitonin, CT)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)均由降钙素基因(calcitonin gene)编码。CT是调节骨代谢的重要激素。早在1961年Copp等^[1]就发现并命名了CT。其后的研究发现CT主要由甲状腺C细胞分泌,可与破骨细胞膜上的CT受体结合来抑制骨吸收^[2]。因此,近年来CT多用于治疗骨吸收活跃的骨病^[3],如骨质疏松症、Paget病等。CGRP阳性神经纤维广泛分布于全身各组织内,包括骨组织^[4,5]。越来越多的研究发现CGRP也参与调节骨生长、修复及改建^[6]。

CGRP是1983年由Rosenfeld等^[7]应用DNA重组和分子生物学技术研究发现的一种生物活性多肽。它由降钙素基因编码而成。降钙素基因由2800个碱基对组成,其中含5个内含子和6个外显子。它在不同组织中进行基因重组,而表达不同产物,如在甲状腺,降钙素基因转录表达为CT;而在神经组织,则表达为CGRP。CGRP的相对分子质量为3786.91,含有37个氨基酸残基,与含有32个氨基酸残基的CT有结构20%相似^[7]。目前已知人、大鼠、小鼠、兔等脊椎动物体内均含有CGRP^[4],它随神经末梢广泛分布于心血管、消化道、呼吸道、泌尿生殖系统、皮肤及运动等器官和组织内,具有多种生理功能^[4]。首先,CGRP是目前已知作用最强的血管扩张物质,可使心率加快,心肌收缩力增强,心输出量增加;其次,CGRP还具有刺激骨骼肌糖原分解、抑制合成、促进肝脏葡萄糖释放、抑制胃酸分泌等多种功能^[4]。随着研究的进展,CGRP对骨代谢的调节作用也越来越清晰^[8]。

一、CGRP阳性神经纤维在骨组织的分布

在周围神经系统,CGRP主要存在于C型和A_δ型感觉神经末梢。CGRP的合成来源于脊髓后根神经节内的感觉神经元,并通过轴突逆向传递到达感觉神经末梢。骨组织内CGRP阳性神经纤维呈现两种不同的形态,一种神经纤维呈串珠状,蜿蜒走行;另外一种神经纤维表面光滑,笔直分布^[8]。CGRP阳性纤维以不同密度广泛分布于骨组织中,其分布具有以下特点(1)CGRP阳性纤维多与血管伴行^[9]但不局限于血管周围,也可位于骨髓细胞、骨细胞及骨组织中其它细胞的周围。在胫骨的骨干,CGRP阳性神经纤维经常纵向走行并与血管伴行。(2)在骨代谢活跃的区域,CGRP阳性神经纤维分布密度较高。皮质骨内CGRP阳性纤维密度最低,骨膜内有丰富的CGRP阳性纤维交错分布呈疏松的网状,骨髓内的

CGRP阳性神经纤维多为无髓神经纤维。骨膜、骨髓和骨骺内CGRP阳性纤维的分布均明显较骨干丰富。骨生长板的CGRP阳性纤维朝向骨骺侧分布,且明显多于骨干侧^[10]。此外,Schwab等^[11]利用免疫细胞化学染色法研究发现,在新生和成熟大鼠的膝关节中,CGRP阳性神经纤维存在于关节软骨的最外层,并与软骨细胞接触。关节周围组织如韧带、腱及滑膜也有CGRP阳性神经分布^[12]。

CGRP的释放机制目前尚不完全清楚,由于CGRP主要存在于感觉神经末梢,其释放机制可能与局部刺激及由此引起的轴突反射有关,并受到高级中枢的调控。因而,骨组织中的CGRP阳性神经纤维可能从外界感受刺激,然后通过神经末梢去极化释放机制对其作出相应的反应,并根据需要调整局部CGRP的浓度。

二、骨组织内CGRP阳性神经纤维的生理作用

(一)CGRP阳性神经纤维与骨生长

CGRP阳性神经纤维出现于软骨和肌组织的分化后期,在小鼠胚胎发育到16.5d,就可以观察到CGRP阳性纤维。它们分布在血管周围以及发育的肌组织内或软骨附近。CGRP受体在胚胎组织细胞的出现早于CGRP阳性神经纤维,在胚胎发育到11.5d,当小鼠肢芽主要由未分化的间充质构成时,就可对CGRP的刺激产生反应^[13]。CGRP阳性神经纤维的数量和分布随大鼠的生长变化明显。Hara-Irie等^[14]研究证实,到大鼠出生后第10d(即大鼠开始使用肢体时),其股骨干骺端CGRP阳性神经纤维的数量明显增加;随着时间的延长干骺端CGRP阳性神经纤维数量逐渐减少,骨骺部逐渐增加;到生后4周,骨骺部的CGRP阳性神经纤维比干骺端丰富,同时,这些神经纤维沿着朝向生长板的骨骺骨小梁走行。这些研究结果提示CGRP参与了骨生长和发育的局部调节。

(二)CGRP阳性神经纤维与骨病理

1.骨折愈合

近年来,不少研究探讨了CGRP阳性神经纤维的分布在骨折愈合过程中的变化。Hukkanen等^[15]证实,在大鼠胫骨骨折部位周围,骨外膜中CGRP阳性神经纤维在起始退化后继而迅速增殖,此后其分布和密度随骨痂形成和骨改建而变化。骨折后第7d,在骨外膜及骨痂中有大量CGRP阳性神经纤维;骨折后第14d和21d,其中仍存在许多曲折分布的CGRP阳性神经纤维,密度约为正常骨外膜的3倍,但骨痂中CGRP阳性神经纤维消失。Aoki等^[16]研究也证实,在大鼠胫骨骨折愈合过程中,CGRP阳性神经纤维大量出现于骨膜、纤维肉芽组织和新生骨组织中,而且其增生程度随着骨形成及

作者单位:香港理工大学康复治疗科学系(王晓云、郭霞),应用生物化学系(钱忠明)

改建过程而有序的增减。研究提示,这些增生的感觉神经纤维能于局部释放出远高于血清水平的 CGRP,从而参与正常骨愈合过程。此外,Onuoha^[17]利用 ELISA 法测定骨折 24 h 内,患者血浆中 CGRP 水平的变化,结果表明,血浆中 CGRP 水平和对照组相比明显升高。该结果也提示,CGRP 可能参与了随后的组织修复。

无论在人或啮齿类动物,骨折不愈合都伴随 CGRP 阳性神经纤维在骨折处的异常生长。从人长骨骨干折不愈合标本中观察到,骨折处 CGRP 阳性神经纤维稀疏或缺失;去除腓骨骨折大鼠骨膜的感觉神经终端则导致骨折不愈合^[18],而这些感觉神经终端正是 CGRP 阳性神经纤维。如切断坐骨神经,则大鼠胫骨骨折骨痂较正常大,但密度低且力学性能差,骨痂处无 CGRP 免疫阳性神经纤维长入^[19]。而在大鼠脊髓损伤模型观察到,胫骨骨折处早期形成大量的纤维骨痂和软骨骨痂,这一时期骨痂内 CGRP 呈强阳性表达;但骨折 2 周后骨痂内 CGRP 明显减少,伴随纤维骨痂和软骨骨痂向骨性骨痂转化明显减慢^[20]。这些证据均表明 CGRP 及 CGRP 阳性神经纤维参与骨痂的形成和改建。

2. 异位骨化

将去矿化的骨基质移植到大鼠腹肌后可诱导产生异位骨化,异位骨化处也可观察到 CGRP 阳性神经纤维。Ekelund 等^[21]在脱钙骨基质诱导形成的异位骨组织中发现 CGRP 阳性神经纤维的分布,而且该肽能神经纤维的数目与局部骨形成量呈正相关。

3. 关节炎

许多研究显示,神经系统与关节病的病生理过程有关。Salo 等^[22]证实,关节处神经分布随着年龄增大逐渐减少,这可能引发骨关节炎。Takeba 等^[23]进一步证实,CGRP 可以抑制风湿性关节炎患者滑膜细胞的增殖并抑制促炎细胞因子和金属蛋白酶的分泌。同时,CGRP 还可以抑制风湿性关节炎患者滑膜细胞的核转运及转录因子环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate cAMP)效应元件结合蛋白的磷酸化。因此,CGRP 可以抑制风湿性关节炎患者滑膜细胞的异常功能,调节炎症反应。

4. 骨质疏松

骨质疏松是因骨代谢失衡、骨吸收超过骨形成所造成的以骨量减少、骨微观结构退化为特征的、使骨脆性增加易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。Ballica 等^[24]用转基因技术使小鼠成骨细胞产生 CGRP,发现转基因鼠的骨密度比正常鼠高 29%。组织学观察发现骨密度的增加源于成骨细胞数量的增加、成骨速度的加快以及骨吸收的减少,他们进一步发现,即使切除卵巢后,转基因鼠的骨密度也只是下降到与正常鼠相同的水平。这些实验结果进一步证明 CGRP 对骨代谢的调节作用。但林景荣等^[25]应用放射免疫法,测定绝经后女性腰背痛患者血浆 CGRP 和肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM)的含量,并应用双能 X 射线吸收法测定其腰椎正位和髌部骨密度,按 WHO 标准分成正常骨密度组、骨量减少组和骨质疏松组。结果证实,原发性骨质疏松患者血浆中 CGRP 和 ADM 的含量较高,但他们的研究并未证实

血浆中 CGRP 水平与骨组织中 CGRP 水平存在相关性。

三、骨组织内 CGRP 的作用机制

骨代谢主要依赖于成骨细胞和破骨细胞,它们对骨质的合成与退化,矿化与去矿化起着重要作用。成骨细胞和破骨细胞都具有 CGRP 受体^[4]。CGRP 通过与受体结合调节成骨细胞和破骨细胞功能,从而参与调节骨的生长、修复及改建。

(一) CGRP 与破骨细胞

生理水平的 CGRP 不可能激发破骨细胞对骨代谢的调节作用,只有 CGRP 以足够高的浓度释放到细胞的周围才可激发局部反应。如前所述,骨组织内广泛分布有 CGRP 阳性神经纤维,并且部分神经纤维定位在骨细胞附近。Imai 等^[10]观察到,CGRP 阳性神经纤维很可能和破骨细胞接触。近年来,许多学者利用多种方法研究了 CGRP 对破骨细胞的调节作用。Cherruau 等^[26]利用胍乙啶(一种交感神经毒素)处理大鼠,导致交感神经功能丧失,结果证实去除交感神经后,破骨细胞骨吸收作用受到抑制,并伴随出现 CGRP 免疫反应阳性神经纤维增多。Valentijn 等^[27]对切除卵巢大鼠术后每天注射 CGRP- α ,证实 CGRP 可抑制破骨细胞的骨吸收作用。而 CGRP 对破骨细胞骨吸收的抑制作用,可能通过调节成骨细胞细胞因子的释放而间接调节。Lian 等^[28]利用施加 CGRP 和(或)白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的培养基,对破骨细胞和成骨细胞进行体外培养。结果表明,IL-1 β 可以明显刺激破骨细胞性骨吸收,而 CGRP 可剂量依赖性抑制 IL-1 β 介导的骨吸收作用。除了可对成熟的破骨细胞发生作用之外,CGRP 还可抑制骨髓培养液中破骨细胞的发育^[29],并通过抑制破骨细胞祖细胞的分化和生成对破骨细胞起作用^[30]。

但也有实验表明,CGRP 并不能抑制破骨细胞的骨吸收作用。Adam 等^[31]利用神经毒素-辣椒素诱导感觉去神经支配,结果导致 CGRP 阳性神经纤维及 P 物质(substance P, SP)阳性神经纤维数量明显减少,但同时却观察到活跃的破骨细胞数量也明显减少。由此可见,CGRP 对破骨细胞的调节作用较为复杂,仍需进一步探讨。

(二) CGRP 与成骨细胞

Kawase 等^[32]证实每个成骨细胞有 3000~3500 个 CGRP 受体。组织化学实验也证实,CGRP 与成骨细胞结合,促进成骨细胞分裂^[32,33]。Shih 等^[34]利用成年大鼠骨髓干细胞培养发现,CGRP 既能增加骨集落的形成数目,又可增加骨集落的大小。而且这种促进作用与 CGRP 浓度呈正相关。因而他们认为,CGRP 可通过刺激干细胞有丝分裂或骨祖细胞分化来促进骨形成。Michelangeli 等^[35]在不同种属骨源性成骨细胞培养中发现,CGRP 可以明显刺激细胞内环磷酸腺苷的产生,而 cAMP 水平的高低则与成骨细胞分泌的活性有关。

Millet 等^[36]证实,CGRP 可通过抑制胚胎大鼠成骨细胞释放肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor α , TNF- α)诱导其分泌极小剂量的 IL-6,调节成骨细胞活性。Cornish 等^[37]提出,CGRP 可通过与精共用一个受体而刺激成骨细胞生长。同时,CGRP 对肝和骨骼肌的糖原代谢也有作用,而糖原代谢看上去也涉及到骨的改建。Scott 和 Glimcher 描述了成骨细胞分化过程中的糖原变化^[38]。在骨祖细胞分化为成骨细

胞时,细胞内贮藏的糖原减少,而且活跃的成骨细胞几乎不含有糖原,当成骨细胞被骨基质覆盖成为骨细胞后,其细胞内又出现糖原。此外, Irie 等^[39]证实,当破骨细胞再次吸收了附近的骨基质后,骨细胞内的糖原再次消失。因此 CGRP 对骨改建的某些作用,可能涉及到骨细胞内的糖原代谢。

四、展望

骨组织中 CGRP 阳性神经纤维的发现只有十几年的历史,对其在骨生长、修复以及骨病中作用的研究尚处于起步阶段。近年来免疫组织化学技术在脱钙骨切片的应用使识别骨组织中不同类型的神经成为可能^[40]。CGRP 阳性神经纤维是联系骨与神经系统的双重通路,作为感觉神经,可将骨的本体感觉信号上行传导到感觉中枢,同时又将神经分泌的 CGRP 下行传送到骨组织。骨组织中的 CGRP 阳性神经纤维是感觉神经这一事实可能带来我们对骨的传统认识的重大突破,并可能由此建立一个新的研究领域——骨神经内分泌学,使我们对骨生长、骨修复以及骨病的机制有更清晰的认识。

综上所述,骨组织内广泛分布有 CGRP 阳性神经纤维。研究证实, CGRP 参与了骨生长,同时也参与了某些骨相关疾病的生理过程。骨组织内的神经多肽对骨代谢具有重要的调节作用,而 CGRP 对骨代谢的调节则主要通过破骨细胞和成骨细胞实现。但神经多肽对骨代谢的调节作用较为复杂,而且除 CGRP 外,其他神经肽如 SP、神经肽 Y、神经激肽 α 、血管活性多肽也参与了骨的生理过程。因此,关于骨组织内神经多肽的调节作用,还有待于进行更为深入的研究。

参 考 文 献

- Copp DH, Davidson AG, Cheney BA. Evidence for a new parathyroid hormone which lowers blood calcium. *Proc Canad Fed Biol Soc*, 1961, 4: 17.
- Neher R, Riniker B, Maier R, et al. Human calcitonin. *Nature*, 1968, 220: 984-986.
- Azria M, Copp DH, Zanelli JM. 25 years of salmon calcitonin: from synthesis to therapeutic use. *Calcif Tissue Int*, 1995, 57: 405-408.
- Poyner D, Marshall I, Brain SD. The CRRP Family. 1st eds. Landes Bioscience USA: Texas 1999. 173-252.
- Irie K, Hara-Irie F, Ozawa H, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-containing nerve fibers in bone tissue and their involvement in bone remodeling. *Microsc Res Tech*, 2002, 58: 85-90.
- Goto T. Introduction to the innervation of bone. *Microsc Res Tech*, 2002, 58: 59-60.
- Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature*, 1983, 304: 129-135.
- Bjurholm A, Kreicbergs A, Brodin E, et al. Substance P- and CGRP-immunoreactive nerves in bone. *Peptides*, 1988, 9: 165-171.
- Hill EL, Elde R. Distribution of CGRP-, VIP-, D beta H-, SP-, and NPY-immunoreactive nerves in the periosteum of the rat. *Cell Tissue Res*, 1991, 264: 469-480.
- Imai S, Tokunaga Y, Maeda T, et al. Calcitonin gene-related peptide, substance P, and tyrosine hydroxylase-immunoreactive innervation of rat bone marrow: an immunohistochemical and ultrastructural investigation on possible efferent and afferent mechanisms. *J Orthop Res*, 1997, 15: 133-140.
- Schwab W, Bilgicilidirim A, Funk RH. Microtopography of the autonomic nerves in the rat knee: a fluorescence microscopic study. *Anat Rec*, 1997, 247: 109-118.
- Hukkanen M, Konttinen YT, Rees RG, et al. Distribution of nerve endings and sensory neuropeptides in rat synovium, meniscus and bone. *Int J Tissue React*, 1992, 14: 1-10.
- Bidegain M, Roos BA, Hill EL, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the developing mouse limb. *Endocr Res*, 1995, 21: 743-755.
- Hara-Irie F, Amizuka N, Ozawa H. Immunohistochemical and ultrastructural localization of CGRP-positive nerve fibers at the epiphyseal trabeculae facing the growthplate of rat femurs. *Bone*, 1996, 18: 29-39.
- Hukkanen M, Konttinen YT, Santavirta S, et al. Rapid proliferation of calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves during healing of rat tibial fracture suggests neural involvement in bone growth and remodeling. *Neuroscience*, 1993, 54: 969-979.
- Aoki M, Tamai K, Saotome K. Substance P and calcitonin gene-related peptide-immunofluorescent nerves in the repair of experimental bone defects. *Int Orthop*, 1994, 18: 317-324.
- Onuoha GN. Circulating sensory peptide levels within 24 h of human bone fracture. *Peptides*, 2001, 22: 1107-1110.
- Aro H, Eerola E, Aho AJ. Development of nonunion in the rat fibula after removal of periosteal neural mechanoreceptors. *Clin Orthop*, 1985, (199): 292-299.
- Nordsletten L, Madsen JE, Halse J, et al. The neuronal regulation of fracture healing: effects of sciatic nerve resection in rat tibia. *Acta Orthop Scand*, 1994, 65: 299-304.
- 姚建华, 时述山, 李亚非, 等. 脊髓损伤大鼠胫骨骨痂中降钙素基因相关肽的改变. *中华实验外科杂志*, 2000, 17: 342-343.
- Ekelund A, Ahmed M, Bjurholm A, et al. Neuropeptides in heterotopic bone induced by bone matrix in immunosuppressed rats. *Clin Orthop*, 1997, (345): 229-238.
- Salo PT, Seeratten RA, Erwin WM, et al. Evidence for a neuropathic contribution to the development of spontaneous knee osteoarthritis in a mouse model. *Acta Orthop Scand*, 2002, 73: 77-84.
- Takeba Y, Suzuki N, Kaneko A, et al. Evidence for neural regulation of inflammatory synovial cell functions by secreting calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal peptide in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1999, 42: 2418-2429.
- Ballica R, Valentijn K, Khachatryan A, et al. Targeted expression of calcitonin gene-related peptide to osteoblasts increases bone density in mice. *J Bone Miner Res*, 1999, 14: 1067-1074.
- 林景荣, 吕传勇, 高连如, 等. 原发性骨质疏松患者血浆降钙素基因相关肽及肾上腺髓质素含量变化的意义. *中华医学杂志*, 2001, 81: 841-843.
- Cherruau M, Facchinetti P, Baroukh B, et al. Chemical sympathectomy impairs bone resorption in rats: a role for the sympathetic sys-

tem on bone metabolism Bone 1999, 25: 545-551 .

27 Valentijn K, Gutow AP, Troiano N, et al. Effects of calcitonin gene-related peptide on bone turnover in ovariectomized rats. Bone 1997, 21: 269-274 .

28 Lian K, Du J, Rao Z, et al. The experimental study on the effect of calcitonin gene-related peptide on bone resorption mediated by interleukin-1. J Tongji Med Univ, 2001, 21: 304-307 .

29 Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Effects of calcitonin, amylin, and calcitonin gene-related peptide on osteoclast development Bone 2001, 29: 162-168 .

30 Akopian A, Demulder A, Ouriaghli F, et al. Effects of CGRP on human osteoclast-like cell formation a possible connection with the bone loss in neurological disorders? Peptides, 2000, 21: 559-564 .

31 Adam C, Llorens A, Baroukh B, et al. Effects of capsaicin-induced sensory denervation on osteoclastic resorption in adult rats. Exp Physiol, 2000, 85: 62-66 .

32 Kawase T, Burns DM. Calcitonin gene-related peptide stimulates potassium efflux through adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and produces membrane hyperpolarization in osteoblastic UMR106 cells. Endocrinology 1998, 139: 3492-3502 .

33 Villa I, Dal Fiume C, Maestroni A, et al. Human osteoblast-like cell proliferation induced by calcitonin-related peptides involves PKC activity. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003, 284: 627-633 .

34 Shih C, Bernard GW. Calcitonin gene-related peptide enhances bone colony development in vitro. Clin Orthop, 1997, (334): 335-344 .

35 Michelangeli VP, Fletcher AE, Allan EH, et al. Effects of calcitonin gene-related peptide on cyclic AMP formation in chicken, rat, and mouse bone cell. J Bone Miner Res, 1989, 4: 269-272 .

36 Millet I, Vignery A. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide inhibits TNF-alpha but poorly induces IL-6 production by fetal rat osteoblasts Cytokine 1997, 9: 999-1007 .

37 Cornish J, Callon KE, Lin CQ, et al. Comparison of the effects of calcitonin gene-related peptide and amylin on osteoblasts J Bone Miner Res, 1999, 14: 1302-1309 .

38 Scott BL, Glimcher MJ. Distribution of glycogen in osteoblasts of the fetal rat. J Ultrastruct Res, 1971, 36: 565-586 .

39 Irie K, Ozawa H, Yajima T. The histochemical and cytochemical changes from formative to resorptive osteocytes Acta Histochem Cytochem, 2000, 33: 385-391 .

40 Bjurholm A, Kreicbergs A, Schultzberg M. Fixation and demineralization of bone tissue for immunohistochemical staining of neuropeptides. Calcif Tissue Int, 1989, 45: 227-231 .

(收稿日期 2003-07-31)

(本文编辑 张鹤山)

- 消息 -

第五届全国脊柱畸形医学继续教育学习班通知

由南京鼓楼医院脊柱外科举办的第五届全国脊柱畸形学习班,将于 2005 年 5 月 26 至 31 日在南京举办,届时将邀请国内外著名脊柱外科专家作专题报告。

学习班授课内容 (1)理论授课:脊柱畸形的临床评价和支具治疗原则;脊柱侧凸和单一矢状面畸形的外科矫治策略、方法和最新进展;各种新型脊柱内固定技术的生物力学和临床应用;脊柱畸形微创矫形术。(2)模型操作:学员有机会在脊柱侧凸模型上进行三维去旋转矫形器械操作。(3)手术观摩:学员将分组参观脊柱侧凸的后路和前路矫形手术。

(4)病例讨论:学习班将提供大量复杂脊柱畸形的临床病例,学员可利用现代矫形理论进行讨论。

学习班报名截止日期:2005 年 4 月 30 日。本次学习班结业合格者授继续教育 I 类学分。

有关的详细内容请访问南京鼓楼医院脊柱外科网站 <http://www.soscoliosis.com> 或 www.scoliosis-china.com。

联系地址:南京中山路 321 号南京鼓楼医院脊柱外科沈勤。邮政编码 210008。

联系电话 (025)83105121。

第一届全国手术导航系统的应用暨股骨头坏死治疗方法新进展研讨会通知

经国家卫生部批准,由河北医科大学第一医院举办的“第一届全国手术导航系统在骨科领域的应用暨股骨头坏死治疗方法新进展研讨会”将于 2005 年 9 月 14 日至 17 日在河北革命圣地西柏坡举行。现已开始征文,望全国医务界同仁踊跃参加、投稿。欢迎用电子版、电子邮件、信件等方式投稿。于研讨会同期举办“应用手术导航系统微创治疗股骨头坏死”学习班。届时将邀请国内外著名专家讲学。学业结束授予国家继续教育学分 8 分。

一、征文内容

(1)手术导航系统在脊柱、关节等各骨科领域治疗的应

用 (2)关于股骨头坏死发病机制的研究及新的治疗方法。

二、征文要求

3000 字以内论文及 800 字以内摘要各一份(请附光盘或通过 Email 寄送)和本单位介绍信一份,请自留底稿,概不退稿。截稿日期:2005 年 6 月 30 日。

关于具体内容及相关消息请近期内关注河北医科大学第一医院网站 www.jyyy.com.cn。

来稿请寄:河北医科大学第一医院骨科 刘新晖收。邮政编码:050031。电话:(0311)5917091 (0311)5917092。

Email:professorlxh@163.com