对神经干细胞向某种亚型神经元分化的调节通路还不清楚，利用ES系统有助于揭示这方面的调节机制。

另一个有待解决的问题是ES来源神经元的表型，我们已经知道ES来源的神经元有轴突和树突，能形成突触，释放GABA、谷氨酸等神经递质。就这方面特点而言，ES来源细胞更接近于中枢神经系统的神经元。但是它们符合脑和脊髓中哪种亚型的神经元和胶质细胞呢？比如中枢神经系统的GABA能神经元包括许多不同的形态和生化类型，ES来源的GABA能神经元更接近于哪一种或几种呢？ES细胞来源的神经元表达何种区域特异性的基因呢？(如HOX基因表达于后脑和脊髓)。

在利用ES来源细胞进行移植研究中，虽然移植细胞能存活和有一定程度的整合，但移植后神经细胞的功能还有待进一步研究。

关键词：胚胎干细胞；神经元；诱导因子
中图法分类号：R329.21 文献标识码：A

参考文献：

[1] Thomson J A, Itskovitz E J, Shapiro S S, *et al*. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts[J]. Science, 1998, 282(5391): 1145—1147.
[2] Shihabuddin L S, Ray J, Gage F H. Stem cell technology for basic science and clinical applications[J]. Arch Neurol, 1999, 56(1): 29—32.
[3] 徐 洁，丛笑倩，姚 鑫. 维生素A酸和双丁酰基单磷酸对小鼠胚胎干细胞的诱导分化[J]. 实验生物学报，1991，24(4)：353—360.
[4] Okabe S, Forsberg N K, Spiro A C, *et al*. Development of neuronal precursor cells and functional postmitotic neurons from embryonic stem cells *in vitro*[J]. Mech Dev, 1996, 59(1): 89—102.
[5] Brustle O, Jones K N, Learish R D, *et al*. Embryonic stem cell-derived glial precursors: A source of myelinating transplants[J]. Science, 1999, 285(5428): 754—756.
[6] Strubing C, Rohwedel J, ahnerhilger G, *et al*. Development of G protein-mediated Ca^{++} channel regulation in mouse embryonic stem cell-derived neurons[J]. Eur J Neurosci, 1997, 9(5): 824—832.
[7] Bain G, Kitchens D, Yao M, *et al*. Embryonic stem cells express neuronal properties *in vitro*[J]. Dev Biol, 1995, 168(2): 342—357.
[8] Finley M, kulkarni N, Hucttner E. Synapse formation and establishment of neuronal polarity by P19 embryonic carcinoma cells and embryonic stem cells[J]. J Neurosci, 1996, 16(9): 1056—1065.
[9] Godsave S, Slack J. Single cell analysis of mesoderm formation in the Xenopus embryo[J]. Development, 1991, 111(3): 523—530.
[10] Bain G, Ray W J, Yao M, *et al*. Retinoic acid promotes neural and represses mesodermal gene expression in mouse embryonic stem cells in culture[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 223(3): 691—694.
[11] Rohwedel J, Kleppisch T, Pich U, *et al*. Formation of postsynaptic-like membranes during differentiation of embryonic stem cells *in vitro*[J]. Exp cell Res, 1998, 239(2): 241—225.
[12] Filippi M D, Porteu F, Le Pesteur F, *et al*. Embryonic stem cell differentiation to hematopoietic cells: A model to study the function of various regions of the intracytoplasmic domain of cytokine receptors *in vitro*[J]. Exp Hematol, 2000, 28(12): 1363—1372.
[13] Grunz H, Tacke L. Neural differentation of Xenopus laevis ectoderm takes place after disaggregation and delayed reaggregation without inducer[J]. Cell diff Dev, 1989, 28(2): 211—218.
[14] Holly S, Neul J, Attisano L, *et al*. The Xenopus dorsalizing factor noggin ventralizes Drosophila embryos by preventing DPP from activting its receptor[J]. Cell, 1996, 86(5): 607—617.
[15] Wilson P A, Hemmati B. Induction of epidermis and inhibition of neural fate by Bmp-4[J]. Nature, 1995, 476(2): 331—333.
[16] Marshall E. A versatile cell line raises scientific hopes, legal questions[J]. Science, 1998, 282(5391): 1021—1022.
[17] McDonald J, Liu X, Qu Y, *et al*. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord[J]. Nature Med, 1999, 5(11): 1410—1412.
[18] Brustle O, Spiro A C, Karram K, *et al*. *In vitro*-generated neural precursors participate in mammalian brain development[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(26): 14809—14814.
[19] Arnhold S, Lenartz D, Kruttwig K, *et al*. Differentiation of green fluorescent protein-labeled embryonic stem cell-derived neural precursor cells into Thy-1-positive neurons and glia after transplantation into adult rat striatum[J]. J Neurosurg, 2000, 93(6): 1026—1032.

(编辑 汪勤俭)

文章编号：1000-5404(2003)03-0269-03

综述

阿片成瘾记忆的分子机制研究进展

Advances in the studies of molecular mechanism of memory of opium addiction

庞 勇 综述，黎海蒂 审校 (第三军医大学基础医学部生理学教研室，重庆 400038)

药物成瘾是由滥用药物与大脑奖赏系统相互作用产生的慢性、复发性脑疾病，主要表现为强迫性用药症状和持续性渴求状态[1]。成瘾一旦形成，可延续终生。病人数年、甚至十几年戒断之后，只要回到相关的环境中，即可激发强烈的药物渴求感，导致复吸。这种现象说明：药物成瘾后大脑发生了极其稳定的形态或功能改变，形成了成瘾记忆，这是成瘾者长期、甚至终生行为异常的主要原因。

研究药物成瘾的机制时发现其与学习记忆有许多相似之处，从行为学角度来看，成瘾的某些主要特征被描述为记忆的

作者简介：庞 勇(1972—)，男，四川省南充县人，博士，助教，主要从事阿片耐受及成瘾的机制方面的研究。电话：(023)68752254
收稿日期：2002-10-08；修回日期：2002-12-17

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

另一种形式[2]，包括前述提到的成瘾条件反射方面的特点，例如：与药物有关的线索易导致复吸。从机制的角度讲，与药物成瘾相关的几种分子和细胞机制在学习记忆模型中也可见到。例如：在海马CREB介导的转录及cAMP途径的活化与长时程增强现象密切相关[3]；神经营养因子的作用[4]，树突棘密度的增加[5]在海马出现LTP及LTD时也能见到。Ca^{2+}-钙调蛋白依赖的蛋白激酶Ⅱ(CaMKⅡ)是学习和记忆的关键分子，CaMKⅡ作为细胞内Ca^{2+}振荡的解码器，能够把Ca^{2+}振荡的频率以某种特定的信号方式传递给相应的效应器，调控特异基因的表达以及突触的可塑性，最终影响机体的学习和记忆。阿片可以对CaMKⅡ的活性起调控作用。实验表明：向大鼠海马内微注射CaMKⅡ的特异性拮抗剂KN-62或者CaMKⅡ的特异性反义寡核苷酸能明显降低大鼠的学习和记忆能力，同时伴随吗啡耐受和成瘾性的减弱，有力地说明CaMKⅡ影响学习和记忆是其干扰阿片耐受和成瘾的重要机制之一[6]。更令人惊奇的是药物成瘾和学习记忆都伴随有谷氨酸能突触区神经元可塑性的改变，例如：LTP与LTD发生时突触后神经元细胞膜兴奋性的改变在药物成瘾时谷氨酸能神经元突触上同样能见到。Ungless等[7]报道大鼠单次注射可卡因就能使VTA区谷氨酸能神经末梢与多巴胺神经元之间的突触传递增加。可卡因的作用明显是通过增强谷氨酸对突触后膜VTA多巴胺能神经元的效能而不是增加释放量实现的，这与在海马及其它脑区LTP的产生非常类似。Ungless据此推测：可卡因引起的长时程神经元可塑性变化与LTP的发生具有相似的分子机制。学习记忆在药物成瘾中居于重要的中心环节，药物成瘾是一种特殊的恶性学习记忆过程，这是当前国际成瘾医学领域的一个全新认识。

我室的研究显示：多次应用阿片类药物与单次应用效果不同，如：单次注射吗啡引起大鼠海马ACTH和β-内啡肽含量升高，而连续5次注射后海马ACTH和β-内啡肽含量回降[8]；在离体培养的大鼠海马星形胶质细胞，低浓度吗啡对细胞生长无影响，而高浓度吗啡则明显抑制细胞生长[9]。目前在研究与阿片成瘾相关的长时程行为可塑性变化的分子及细胞机制如：慢性应用阿片类药物引起的基因转录改变、蛋白质翻译以及突触结构变化等方面都取得了显著进展；同时发现这些机制与大脑的其它稳定功能改变如记忆的储存机制等非常类似。对药物成瘾记忆的分子机制研究不仅是防止复吸、根治毒瘾的必由之路，而且会对中枢神经系统神经元及行为可塑性变化的机制提供新的认识。

1 转录机制

基因表达的改变是神经元发生相对稳定的功能改变的机制之一[2]。多次使用成瘾药物通过反复对细胞内信号转导途径的影响会引起神经元细胞核功能的改变，从而导致部分靶基因的转录速率发生变化，继而改变了神经元的活动，最终会使这些神经元相互作用的环路发生改变，结果表现为动物行为出现持久的变化。

已知调控神经元基因表达的转录因子达几百种之多，目前认为有两种转录因子与成瘾关系密切，分别是cAMP反应元件结合蛋白(Cyclic-AMP response-element-binding protein，CREB)和ΔFosB。

1.1 CREB及cAMP途径的上调

受CREB调节转录的基因均包含有一个CRE结合位点，称为cAMP反应元件，共同序列是TGACGTCA，位于其转录调节区域。目前在神经系统表达的许多基因中都发现了CRE位点的存在，包括编码神经肽，神经递质合成酶、信号蛋白以及其它转录因子的基因。CREB与CRE位点相结合形成一个二聚体，只有当其所有亚基133位丝氨酸残基全部磷酸化后才能启动转录，这是因为只有磷酸化的CREB可以同接头蛋白CBP(又称为CREB结合蛋白，CREB binding-protein)发生作用，继而激活转录复合体。由于CREB 133位丝氨酸残基可被蛋白激酶A(Protein kinase A，PKA)，Ca^{2+}/钙调蛋白依赖的蛋白激酶Ⅳ以及生长因子-Ras途径调节的蛋白激酶所磷酸化，所以它代表了一个多重调节的会聚点，多种细胞内的信号转导途径都可以调节含CRE基因的表达。

CREB是首先发现的与药物成瘾密切相关的转录因子。它的活化意味着cAMP途径的上调，cAMP途径上调是目前建立最完善的药物成瘾时机体的一种适应机制。cAMP途径上调首先在培养的神经母细胞瘤及神经胶质瘤细胞中被发现，随即在慢性阿片类药物作用的中枢及外周神经系统也发现了这一现象。由于阿片类药物通过Gi耦联受体使腺苷酸环化酶受到快速抑制，故cAMP途径的上调被视为持续使用阿片类药物后细胞维持内环境稳态的一种代偿性调节机制。

蓝斑(Locus coeruleus)是研究阿片成瘾时cAMP途径上调分子机制的常见脑区[10]。在此脑区cAMP途径上调是阿片成瘾时产生身体依赖及戒断反应的主要原因，其中CREB似乎起关键作用。慢性使用阿片类药物时在蓝斑发现CREB表达增加，这可能是自身内稳态调节机制发挥作用的结果：首先阿片类药物抑制cAMP途径，导致活化的PKA的减少及磷酸化的CREB处于低水平，通过CREB基因内的CRE位点的反馈使CREB转录增加。CREB诱导表达后与这些酶基因中存在的CRE位点相结合增加腺苷酸环化酶Ⅷ和酪氨酸羟化酶的表达。但现在对阿片类药物依赖的发展过程中通过诱导CREB导致这些基因转录增加的更确切机制尚不十分清楚。

CREB及cAMP途径的上调似乎是相对短时程的，药物戒断后几天或一周就可恢复正常。在戒断的早期，这些变化会引起负面的情绪状态，但似乎并不直接导致与药物成瘾相关的长时程的行为异常。

1.2 ΔFosB

ΔFosB是Fos转录因子家族的一个成员，其与Jun家族的另一成员构成二聚体，形成激动蛋白(Activator protein-1，AP-1)转录因子复合体。AP-1复合体与存在于多种基因转录调节区的AP-1位点(其共同序列为TGAC/GTCA)相结合后发挥效应。

急性应用成瘾药物会使伏隔核(Nucleus accumbens，NAc)及背侧纹状体区(Dorsal striatum)多种Fos家族成员快速表达，如：c-Fos，FosB，Fra-1，Fra-2[11]。这种诱导也是非常短暂的，由于这些蛋白质及其mRNA的不稳定，应用成瘾药物后4～12 h就会逐渐分解。然而，经过生化修饰的ΔFosB异构体虽然开始诱导表达量比较少，但由于其高度稳定性，随着成瘾药物的反复使用而逐渐积累，最终成为这些神经元中主要的Fos样蛋白。这种异乎寻常的稳定性存在于ΔFosB蛋白本身，并不存在于其

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

mRNA; 同 Fos 家族的其它成员一样, 其 mRNA 也相对不稳定。结果, ΔFosB 可存在于大脑内相当长时间。这种现象是许多类型成瘾药物的一种共同反应。慢性应用阿片类、可卡因、苯丙胺、尼古丁、非那西汀、酒精等都已经发现在 NAc 及背侧纹状体区出现 ΔFosB 的诱导表达。这种诱导似乎特异发生于含强啡肽的中型多棘神经元, 诱导的细胞方式也似乎是成瘾药物所特有的。例如, 慢性使用安定类药物虽然也可在 NAc 及背侧纹状体观察到ΔFosB 的诱导表达, 但这种诱导发生于中型多棘神经元的其它亚群。ΔFosB 的发现很有意义, 因为它提供了建立于蛋白质稳定性基础上的一种神经元及行为可塑性变化机制, 通过这种机制, 当药物摄入停止后, 药物诱导的基因表达改变将持续很长时间。

ΔFosB 的表达是已知使用成瘾药物后大脑的最长时程的分子变化。此外, ΔFosB 以恒定速度水解, 在药物戒断后 1 至 2 个月恢复正常。这意味着 ΔFosB 自身单独不可能中介大脑发生的极其长期的功能改变以及与成瘾相关的行为变化。

除了 CREB 及 ΔFosB 外, 可能还有许多种转录因子与药物成瘾所致的大脑适应性改变有关。例如: 糖皮质激素受体也是与药物成瘾相关含锌指结构的转录因子[12], 但目前还没有发现这些蛋白象 CREB 或 ΔFosB 一样专一在慢性药物成瘾时发挥作用。

在发育过程中, 基因表达的永久改变, 如与器官发生, 细胞分化相关的基因表达改变, 被认为是通过使基因组结构发生稳定的变化而发生的, 也许在成年神经元, 慢性使用成瘾药物时也会使基因组的结构产生相似的变化。随着对基因组结构和功能了解的逐步深入, 对此课题的直接研究将很快可以付诸实施。

2　转录后机制

以上基因转录的改变仅代表细胞内蛋白水平改变的几个可能机制, 其它机制还包括: mRNA 翻译、蛋白质降解以及在一个神经元内蛋白质作用靶点的改变等。与对基因转录的研究相比, 这方面的研究很少, 但转录后机制也非常重要。

早先提到: 神经元内 cAMP 途径上调是机体产生药物耐受和依赖的一个重要机制。cAMP 途径上调的一个重要组成部分是在特定神经元内 PKA 的数量增加。大量的证据表明: PKA 亚单位的诱导表达并不是在转录水平发生的。例如: 在大脑特定区域 PKA 免疫活性的增加, 并不与观测到的 mRNA 水平的变化相一致。而且 CREB 和 ΔFosB 并不导致 PKA 亚单位表达的变化, PKA 亚单位基因启动子中并不包含确定的这些调节转录因子的反应元件。相反, 在细胞培养中发现: PKA 的数量增加可能是通过减少其亚单位的降解而发生的[13]。根据这个解释, 阿片类药物抑制了腺苷酸环化酶活性, 引起 cAMP 的减少, 大多数 PKA 分子以不易降解的非活性全酶形式存在, PKA 亚单位逐渐积聚直到一个新的平衡为止。当停止使用阿片类药物时, 腺苷酸环化酶去抑制, 细胞 cAMP 水平上升, 就导致细胞内过量的 PKA 活化。

受体的敏感性调节是药物成瘾特别是耐受时另一转录后调节的机制。引起药物耐受的精确机制现在了解还不充分, 可能与受体分离及内吞后的磷酸化有关。对这一机制的细节研究得最充分的是β-肾上腺素受体, 同样的机制也见于是成瘾药物作用目标的 G 蛋白耦联受体, 如阿片, 多巴胺及大麻酯受体[14]。配体与受体结合后导致 G 蛋白受体激酶(G-Protein-receptor kinases, GRKS)的磷酸化, 这些磷酸化的受体与 Arrestin 相连, 通过耗能过程引起受体内吞。受体可以保持内在化状态很长时间, 最终它可以去磷酸化, 返回胞膜或被蛋白酶降解。在转录和翻译没有发生变化的情况下, 受体的功能因此也可以受到显著的调节。目前已经证明GRK-Arrestin 系统与阿片耐受有关[15]。尽管去除激动剂后, 受体的有效性将发生变化, 但在这些系统已经产生的适应如 GRKS 及 Arrestin 水平改变可能会导致药物成瘾时更为稳定的行为方面的变化。

3　突触结构的调节

最近, 一些研究者指出: 反复使用成瘾药物会引起大脑特定神经元结构的改变。例如: 反复使用阿片类药物会减小中脑腹侧被盖区(Ventral tegmental area, VTA)多巴胺能神经元胞体及树突的直径和大小[16]。这一改变对功能的影响目前尚不清楚, 但他们可能反映了多巴胺能神经元活动的下调, 导致药物戒断时烦躁不安的状态。相反, 反复使用可卡因或苯丙胺会增加 NAc 区中型多棘神经元及中前脑皮层锥体神经元(都接受多巴胺能支配)树突分支点及树突棘的数量[17]。更重要的是, 这些变化停用药物后至少一个月仍然存在, 被认为是代表了在某些成瘾动物模型中所见到的对药物反应的近乎永久敏化的神经基础, 但是这些树突的变化与行为反应敏化之间的联系尚属推测。

慢性使用阿片类药物还会使成年大鼠海马新生神经元数量减少[18]。尽管这些神经再生的功能尚待研究, 但于已存在的海马神经环路中这些新生神经元及它们之间的整合可能参与了某种方式的学习和记忆过程。如果正确的话, 药物诱导的神经再生调节可引起相对稳定的海马功能的变化, 结果导致成瘾时一些长时间的认知改变。

显然, 这些发现提出了在药物成瘾记忆的分子和细胞机制中是否存在改变神经元结构和神经再生方面的问题。对于 VTA-NAc 途径的研究表明: 神经营养因子也有作用。例如: 灌注脑源性神经营养因子(BDNF)进入 VTA 区会加强药物成瘾的行为改变[19]; 反之, 灌流胶质细胞来源的神经营养因子(GDNF)将产生相反的作用[20]。而且, 慢性使用阿片类或可卡因会引起这两种神经营养因子细胞内信号传导通路的改变以及其它神经营养因子系统的改变。这些结果意味着成瘾药物改变了神经营养因子的功能, 继而中断了这些营养因子在维持神经元功能内稳态方面的作用。滥用的药物, 开始作用于 G 蛋白耦联受体或配体门控通道, 可能通过存在于传统的第二信使系统及蛋白酪氨酸激酶系统之间广泛的交叉(串线)作用而影响神经营养因子的功能。已知神经营养因子在发育中诱导了持久的变化, 如染色质结构的改变, 这些因子在介导与药物成瘾相关的长时程可塑性变化方面也可能起到关键作用。

虽然如此, 与阿片成瘾记忆一样, 到目前为止, 没有一种与学习记忆模型相关的分子及细胞机制能解释永久存在的记忆机制。在阿片成瘾及学习记忆两个领域, 关键的挑战是等同的, 是什么样稳定的分子及细胞改变导致了长时程的行为适

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

应？建立并维持这些长时程适应的分子及细胞事件是如何发展的？这些分子及细胞是通过什么途径改变了神经环路，最终导致复杂的行为变化？只有通过整合的手段，在分子、细胞、神经环路及行为水平建立因果联系，才有可能理解永久性神经元及行为可塑性改变的基础，从而解释阿片成瘾记忆的机制。

关键词：阿片成瘾；记忆；分子机制
中图法分类号：R338.64 文献标识码：A

参考文献：

[1] Leshner A I. Addiction is a brain disease, and it matters[J]. Science, 1997, 278(5335): 45—47.
[2] Berke J D, Hyman S E. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory[J]. Neuron, 2000, 25(3): 515—532.
[3] Yin J C, Tully T. CREB and the formation of long-term memory[J]. Curr Opin Neurobiol, 1996, 6(2): 264—268.
[4] Schuman E M. Neurotrophin regulation of synaptic transmission[J]. Curr Opin Neurobiol, 1999, 9(1): 105—109.
[5] Luscher C, Nicoll R A, Muller D. Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane[J]. Nature Neurosci, 2000, 3(6): 545—550.
[6] 楼丽广，裴 钢. Ca^{2+}-钙调蛋白依赖的蛋白激酶Ⅱ调控阿片耐受和成瘾的分子机制[J]. 复旦神经生物学讲座，1999，Ⅹ Ⅴ：113—119.
[7] Ungless M A, Whistler J L. Single cocaine exposure *in vivo* induces long-term potentiation in dopamine neurons[J]. Nature, 2001, 411(6837): 583—587.
[8] 王 建，黎海蒂，徐海伟，等. 重楼皂甙对急性吗啡耐受大鼠痛反应及海马ACTH和β-EP含量的影响[J]. 第三军医大学学报，2000，22(12)：1142—1144.
[9] 熊加祥，黎海蒂，吴 旋. 吗啡、纳络酮对培养星形胶质细胞谷氨酸摄取功能的影响[J]. 第三军医大学学报，2001，23(12)：1436—1438.
[10] Nestler E J, Aghajanian G K. Molecular and cellular basis of addiction[J]. Science, 1997, 278(5335): 58—63.
[11] Kelz M B, Nestler E J. ΔFosB: A molecular switch underlying long-term neural plasticity[J]. Curr Opin Neurol, 2000, 13(6): 715—720.
[12] Piazza P V. Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications[J]. Brain Res Rev, 1997, 25(3): 359—372.
[13] Boundy V A. Regulation of cAMP-dependent protein kinase subunit expression in CATH and SH-SY5Y cells[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 286(2): 1058—1065.
[14] Ferguson S S. Molecular mechanisms of G protein-coupled receptor desensitization and resensitization[J]. Life Sci, 1998, 62(17-18): 1561—1565.
[15] Bohn L M. μ-Opoid receptor desensitization by β-arrestin-2 determines morphine tolerance but not dependence[J]. Nature, 2000, 408(6813): 720—723.
[16] Sklair-Tavron L. Chronic morphine induces visible changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(20): 11202—11207.
[17] Robinson T E, Kolb B. Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortes following repeated treatment with amphetamine or cocaine[J]. Eur J Neurosci, 1999, 11(5): 1598—1604.
[18] Eisch A J. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(13): 7579—7584.
[19] Horger B A. Enhancement of locomotor activity and conditioned reward to cocaine by brain-derived neurotrophic factor[J]. J Neurosci, 1999, 19(10): 4110—4122.
[20] Messer C. Role of GDNF in biochemical and behavioral adaptions to drugs of abuse[J]. Neuron, 2000, 26(1): 247—257.

（编辑 郭建秀）

消息

“第九届全国骨与关节损伤学会议”征文通知

由中华医学会创伤分会骨与关节损伤学组主办，第三军医大学附属大坪医院创伤专科医院、创伤外科杂志和中华创伤杂志承办的第九届全国骨与关节损伤学术会议，将于2003年6月26—29日在重庆市召开。本次大会的主题是：“脊柱脊髓损伤与关节创伤诊治”，会议将特邀国内外专家作专题讲演，充分展示近年来脊柱脊髓损伤和关节创伤领域所取得的成果与进展。欢迎全国相关学科的医师及研究人员参加会议并进行交流。

一、征文内容：脊柱脊髓损伤和关节创伤的临床和基础研究。

二、征文要求：①未曾公开发表的论文，稿件要求摘要(200字以内)及全文各一份。②请寄论文打印稿，同时附软盘(纯文本或WORD格式)。③征文截稿日期为2003年4月30日。

联系地址：重庆市第三军医大学大坪医院创伤专科医院创二科(骨创伤科) 邮政编码：400042
联 系 人：王子明、王爱民 电 话：(023)68757282、68757332、68757274
传 真：(023)68757261 E-mail：trauma2@163.com

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