

血管紧张素-Ⅱ在细胞凋亡中的作用

杨丽娟, 母义明* (解放军总医院内分泌科, 北京 100853)

[摘要] 血管紧张素-Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang-Ⅱ)诱导的细胞凋亡广泛存在于糖尿病、心血管疾病等病理变化中。Ang-Ⅱ诱导细胞凋亡的调控机制复杂,包括受体(AT1R和AT2R)水平、Fas/FasL信号通路、p53基因、Bcl-2基因家族、Caspase家族和Ang-(1-7)等调控。在凋亡诱导过程中,线粒体损伤、氧化损伤机制发挥重要作用。本文对Ang-Ⅱ诱导细胞凋亡的研究进展作一综述。

[关键词] 血管紧张素Ⅱ;细胞凋亡;血管紧张素转换酶抑制药;血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂

[中图分类号] R 329.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)12-1368-04

Role of angiotensin-Ⅱ in cell apoptosis

YANG Li-juan, MU Yi-ming* (Department of Endocrinology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

[ABSTRACT] Angiotensin-Ⅱ-induced apoptosis was widely involved in the pathogenesis of diabetes mellitus, cardiovascular diseases, etc. The mechanism of angiotensin-Ⅱ-induced apoptosis is complicated, including the receptor (AT1R and AT2R) level regulation, Fas/FasL pathway, and the regulation by p53 family, Bcl-2 family, Caspase family, Ang-(1-7), etc. Mitochondria damage and oxidative damage play important roles in the apoptosis process. This article reviews the previous researches on angiotensin-Ⅱ-induced apoptosis.

[KEY WORDS] angiotensin Ⅱ; apoptosis; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin Ⅱ type 1 receptor blockers
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(12):1368-1371]

血管紧张素-Ⅱ转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素-Ⅱ受体阻断剂(ARB)类药物的临床疗效愈来愈受到广泛关注,重要原因之一在于血管紧张素-Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang-Ⅱ)能够诱导细胞凋亡、导致机体病变,而ACEI及ARB即能有效阻断Ang-Ⅱ的作用。细胞凋亡广泛存在于糖尿病、心血管疾病、肾病等病理变化中^[1~3],研究Ang-Ⅱ诱导细胞凋亡的调控机制具有重要意义。

细胞凋亡是有核细胞在凋亡诱导因素作用下通过一系列信号转导途径启动胞内死亡机制,最终发生细胞程序性死亡的过程^[4]。Ang-Ⅱ通过作用于其受体(angiotensin receptor, ATR)发挥作用。凋亡过程一般分为凋亡信号转导、凋亡调控基因激活和凋亡执行3个阶段。在Ang-Ⅱ诱导细胞凋亡过程中主要的信号转导途径有Fas/FasL信号系统、神经酰胺信号系统、酪氨酸蛋白激酶(PTK)/丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1(MKP-1)信号系统^[5]和蛋白激酶C信号系统^[6]等;涉及到的凋亡调控基因分为促进凋亡基因(野生型p53、Bax等)和抑制凋亡基因(突变型p53、Bcl-2等)。从Ang-Ⅱ与受体结合到细胞凋亡完成的各个阶段均有多种调控因素存在,而且Ang-Ⅱ作用于2种受体,使其调控机制更加复杂。

1 Ang-Ⅱ诱导细胞凋亡的调控

1.1 受体水平 根据不同的药理和生化特性,ATR分为两类:AT1R和AT2R。对于心肌细胞、内皮细胞和肾小管上皮细胞等多种细胞,Ang-Ⅱ一般通过AT1R抑制凋亡,通过AT2R促进凋亡。应用ARB即能够缓解凋亡、改善病变。

应当注意到,自发性高血压大鼠单独使用AT1R阻断剂后,体内Ang-Ⅱ与AT2R结合而导致血管平滑肌细胞凋亡显著增加;而在缺血-再灌注心肌损伤模型中,应用AT1R阻断剂后AT2R表达增加但并不伴有细胞凋亡的增加^[7]。在某些条件下,AT1R也能介导凋亡;文献报道在体外Ang-Ⅱ增加心肌细胞凋亡依赖于AT1R活化^[8];在无AT2R表达的心肌中,Ang-Ⅱ可通过AT1R介导凋亡并且是钙依赖性的^[9]。单用AT1R或AT2R阻断剂都不能显著抑制Ang-Ⅱ诱导的内皮细胞凋亡,只有将二者全部阻断后才能阻断凋亡作用^[10],可能是因为某些生长因子对AT1R有开关作用,能够封闭其抑凋亡作用而仅能表达促凋亡作用^[11]。

1.2 Fas系统 Fas系统包括Fas及其配体FasL和它们的可溶形式sFas和sFasL,分别属于TNF受体及TNF家族。Fas/FasL均为跨膜蛋白,Fas被称为死亡蛋白,该系统介导的细胞凋亡途径称为死亡受体途径,在细胞凋亡过程中的作用主要在起始阶段。相关配体与Fas结合后向胞内传递死亡信号的传导途径有:(1)FasL与Fas结合导致Fas胞内区死亡域活化,随后引起与之结合的FADD(Fas死亡域结合蛋白)构象改变,FADD再与FLICE(Caspase家族的蛋白酶前体)结合导致后者活化并裂解,裂解产物激活Caspase家族;(2)FasL与Fas结合后活化酪蛋白酶,引起胞内酪氨酸和丝/苏氨酸磷酸化,Ca²⁺内流致使胞内钙稳态失衡,诱导凋亡发生^[12,13]。

[作者简介] 杨丽娟,硕士生。E-mail: lemency@hotmail.com
* Corresponding author. E-mail: muyiming@301hospital.com.cn

Ang-II 诱导细胞凋亡受 Fas 的正向调控,Ang-II 能够通过 ATR 激活 Fas 途径。Sharov 等^[14]报道在狗心肌症的心衰模型中,Ang-II 通过上调 FasL、激活 p38-MAPK 信号通路诱导细胞凋亡。Kelly 等^[15]报道,糖尿病肾病大鼠模型肾组织出现广泛肾小管上皮细胞凋亡伴有 Fas 和 FasL mRNA 表达水平升高;而给予 ACEI 后细胞凋亡以及 Fas 和 FasL mRNA 均明显受抑制。在肺泡上皮细胞,Fas 还能够诱导 Ang-II 从头合成、形成正反馈、增强凋亡反应,研究发现在 Ang-II 诱导肺泡上皮细胞凋亡中,用 Fas 抗体或 ACEI 能减弱该作用,同时使用能够完全抑制细胞凋亡^[16]。

1.3 p53 基因 p53 基因分为野生型(wp53)和突变型(mp53),wp53 作为抑癌基因促进细胞凋亡,mp53 作用相反。p53 在 Ang-II 诱导细胞凋亡中的调控机制可能有:(1) Bax 的启动子上含有 p53 结合域,外界诱因诱发的 P53 水平升高能够对 Bax 基因进行上调;但 p53 抑制 Bcl-2 转录的机制尚不清楚;(2)P53 蛋白结合于血管紧张素原和 Ang-II、AT1R 的转录启动子,激活细胞 Ang-II 自分泌环路^[17]。

P53 蛋白在 Ang-II 诱导凋亡中产量明显升高,但没有观察到 p53 mRNA 水平的变化。原因可能是:(1)p53 基因在 Ang-II 诱导凋亡时没有发生 mRNA 转录激活,但可能代谢变化使其半衰期延长,翻译效率增加,P53 蛋白合成增多^[18,19]。(2)P53 蛋白发生甲基化、乙酰化和磷酸化,半衰期延长,在胞内聚集^[20]。

在心脏、大血管等病变中,Ang-II 诱导细胞凋亡伴随 P53 基因的激活。研究发现 Strench 作为外界凋亡诱因通过上调 RAS 激发细胞凋亡,伴有 P53 蛋白产量增加、Bcl-2 转录降低和 Bax 水平升高^[17]。而如果没有 Ang-II 等凋亡诱因刺激,p53 及 p53 依赖性基因并不能启动凋亡。应用 ACEI、ARB 和 Ang-II 抗体能够明显降低损伤心肌 P53 蛋白、Bax mRNA 和蛋白的表达水平,抑制细胞凋亡。但在不同细胞 Ang-II 的作用不同,Baroni 等^[21]研究发现,ACEI 能够诱导人角质细胞凋亡,伴有 p53 mRNA 表达水平的升高,有待进一步研究。

1.4 Bcl-2 基因家族 Bcl-2 基因家族编码一种膜蛋白,分布于核膜、线粒体外膜和内质网膜上^[22]。该蛋白家族分为抗凋亡蛋白(Bcl-2、Bcl-x_L 等)和促凋亡蛋白(Bax、Bak 等)两类。Bcl-2 和 Bax 分别是 Bcl-2 家族中最有代表性的抗凋亡和促凋亡基因。

Bcl-2 和 Bax 对细胞凋亡的调控主要通过线粒体完成。抗凋亡蛋白能够防止促凋亡因子的释放。细胞受到死亡信号刺激后,促凋亡蛋白发生构象变化,从胞质移位到胞膜,尤其是线粒体外膜上,抑制抗凋亡蛋白的作用,引起细胞器功能丧失和促凋亡因子释放。Bcl-2 和 Bax 为同源蛋白,两者能在胞内形成同源二聚体,Bax 本身可形成同源二聚体。Bcl-2 与 Bax 调节凋亡不仅取决于自身表达的高低,还与 Bax/Bcl-2 的比率有关。胞内 Bax 高表达时,形成同源二聚体促进凋亡;反之形成异源二聚体,抑制凋亡^[23]。

Ang-II 诱导内皮细胞凋亡过程中,Bax 表达增多、Bcl-2 水平下降;而自发性高血压大鼠使用 AT1R 阻断剂后,体内 Ang-II 与 AT2R 结合,Bax 表达显著上升,而 Bcl-2 的变化不显著,导致心肌细胞凋亡显著增加^[24]。Ang-II 诱导凋亡的共同机制之一是诱导 Bax 高表达,而 Bcl-2 的变化不明显或下降,因而调定点向凋亡倾斜。应用 ACEI 或同时阻断 ATR 的作用则能有效抑制细胞凋亡的发生。

研究发现 Bcl-2 基因过表达能保护内皮细胞等多种细胞因化学因子、炎性介质等所致的凋亡,将该基因转染至人血管内皮细胞则能够拮抗 Ang-II 的凋亡诱导作用,提高血管内皮细胞的抗损伤能力,从而延缓或抑制动脉粥样硬化的发生发展,其主要机制是:(1)Bcl-2 基因可通过抑制细胞色素 C(cytochrome C,cyt-c)从线粒体释放到胞质,增强内皮细胞的抗氧化作用,保护细胞的结构和功能,阻滞细胞凋亡^[25,26];(2)可抑制 Ca²⁺ 的跨膜移动,提高线粒体对 Ca²⁺ 的耐受性,阻抑 Ca²⁺ 的凋亡诱导作用^[27]。

1.5 Caspase 家族 半胱氨酰天冬氨酸特异蛋白酶(cystinyl aspartate specific protease,Caspase)广泛存在于人体各组织中,目前至少发现 14 种人类该家族成员。Caspase 成员通常以无活性的酶原形式存在于胞质中,活化后表现出独特的催化活性——将底物在天冬氨酸(aspartic acid,ASP)位点后切断。Caspase 可分为凋亡启动子、凋亡效应子和其他主要参与炎症反应和死亡受体途径的家族成员三类。

Ang-II 诱导多种细胞凋亡中都有 Caspase 参与,Ang-II 可能通过炎症因子(如 TNF- α)介导^[28]、线粒体途径和死亡受体途径激活 Caspase^[10,29]。不同途径首先接受死亡信号的家族成员不同、通过级联反应活化的执行成员也不相同,但最终均通过作用于相应底物导致凋亡。Caspase 活化后作用的底物主要是细胞骨架、DNA 修复调节因子以及细胞生命周期中的某些成员。由于 Caspase 能够自我活化并能相互激活,因此凋亡过程一旦触发,即呈级联放大效应。

Caspase 是重要的凋亡执行者,理论上应用 Caspase 抑制剂则能够有效阻断 Ang-II 诱导的细胞凋亡,但尚无确切依据。生物性 Caspase 抑制剂主要指具有抑制蛋白酶作用的病毒蛋白成分,包括从牛痘病毒中提取的 CrmA 和从杆状病毒中提取的 P35 蛋白^[30]。非生物性 Caspase 抑制剂多由人工合成,具有与 Caspase 内源底物一致的肽识别结构,可与 Caspase 竞争性结合,阻断 Caspase 的作用。

1.6 Ang-(1-7) Ang-(1-7)[angiotensin-(1-7)]是由 Ang-I 和 Ang-II 转化生成的七肽生物活性物质,它可能通过某种特殊受体(非 ATR)的介导,抑制 Ang-II 的信号转导途径,拮抗 Ang-II 的生理作用。Ang-(1-7)拮抗 Ang-II 诱导细胞凋亡的作用可能同其促进细胞释放一氧化氮(NO)有关^[31]。研究发现 ACEI 能够通过提高 Ang-(1-7)的水平^[32],促进其抗凋亡的机体保护和治疗作用。

2 Ang-II 诱导细胞凋亡的机制

在 Ang-II 诱导细胞凋亡中,线粒体损伤、氧化损伤发挥

重要作用。

线粒体损伤是指线粒体膜通透性改变,并由此引起线粒体跨膜电位($\Delta\Psi_m$)降低、线粒体膨胀、细胞骨架蛋白受压和促凋亡物质释放等一系列变化,导致凋亡发生。Ang-Ⅱ诱导细胞凋亡中存在线粒体膜通透性增加、胞质中 cyt-c 水平升高及 Caspase 活性增强。氧化剂、Bax、Ca²⁺ 可诱导线粒体膜通透性增加,Bcl-2 抑制此作用。环孢素 A 能够剂量依赖性地抑制 Ang-Ⅱ 诱导的人血管内皮细胞凋亡,该作用即同其能够稳定线粒体膜、减少 cyt-c 释放有关^[33]。

氧化应激过程中产生大量活性氧(reactive oxygen species,ROS)诱导细胞损伤凋亡,可能的机制包括:(1)导致线粒体功能紊乱^[34];(2)调节胞内 Ca²⁺ 浓度进而启动 Caspase 级联反应^[35];(3)通过影响凋亡相关基因如 Bax 基因^[34] 和 P53 基因^[36] 从而促进凋亡。Ang-Ⅱ 能够大量诱导胞内活性氧生成。抗氧化剂能够抑制 Ang-Ⅱ 诱导的细胞凋亡和损伤。应用抗氧化剂维生素 C 能够抑制 Ang-Ⅱ 诱导的内皮细胞凋亡,同维生素 C 能够稳定胞膜和抑制 Caspase-9 活性有关^[37]。

总之,Ang-Ⅱ 诱导细胞凋亡调控机制复杂,新的调控因子仍不断被研究者发现。抗凋亡药物的治疗效果已得到一定认可,基因治疗也正在成为新的研究方向。针对该领域的进一步研究将为疾病的防治提供新途径。

[参考文献]

- [1] Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis[J]. *Kidney Int*, 2006, 69: 2131-2147.
- [2] Wassmann S, Nickenig G. Pathophysiological regulation of the AT1-receptor and implications for vascular disease[J]. *J Hypertens Suppl*, 2006, 24: S15-S21.
- [3] Smaili SS, Hsu YT, Carvalho ACP, et al. Mitochondria, calcium and pro-apoptotic proteins as mediators in cell death signaling[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2003, 36: 183-190.
- [4] Bonavita F, Stefanelli C, Giordano E, et al. H9c2 cardiac myoblasts undergo apoptosis in a model of ischemia consisting of serum deprivation and hypoxia; inhibition by PMA[J]. *FEBS Lett*, 2003, 536 (1-3): 85-91.
- [5] He M, He X, Xie Q, et al. Angiotensin Ⅱ induces the expression of tissue factor and its mechanism in human monocytes[J]. *Thromb Res*, 2006, 117: 579-590.
- [6] Mahrouf M, Ouslimani N, Peynet J, et al. Metformin reduces angiotensin-mediated intracellular production of reactive oxygen species in endothelial cells through the inhibition of protein kinase C[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72: 176-183.
- [7] Moudgil R, Musat-Marcu S, Xu Y, et al. Increased AT₂R protein expression but not increased apoptosis during cardioprotection induced by AT₁R blockade [J]. *Can J Cardiol*, 2002, 18: 1107-1116.
- [8] Der Sarkissian S, Marchand EL, Duguay D, et al. Reversal of interstitial fibroblast hyperplasia via apoptosis in hypertensive rat heart with valsartan or enalapril [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 57: 775-783.
- [9] Moudgil R, Musat-Marcu S, Xu Y, et al. Increased AT₂R protein expression but not increased apoptosis during cardioprotection induced by AT₁R blockade[J]. *Can J Cardiol*, 2002, 18: 873-883.
- [10] Dimmeler S, Rippmann V, Weiland U, et al. Angiotensin-Ⅱ induces apoptosis of human endothelial cells protective effect of nitric oxide[J]. *Circ Res*, 1997, 81: 970-976.
- [11] Zahradka P, Yau L, Lalonde C, et al. Modulation of the vascular smooth muscle angiotensin subtype 2 (AT₂) receptor by angiotensin-Ⅱ [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 252: 476-480.
- [12] Imai Y, Kimura T, Murakami A, et al. The CED-4-homologous protein FLASH is involved in Fas-mediated activation of caspase-8 during apoptosis[J]. *Nature*, 1999, 398: 777-785.
- [13] Li P, Allen H, Banerjee S, et al. Mice deficient in IL-1 beta-converting enzyme are defective in production of mature IL-1 beta and resistant to endotoxic shock[J]. *Cell*, 1995, 80: 401-411.
- [14] Sharov VG, Todor A, Suzuki G, et al. Hypoxia, angiotensin-Ⅱ, and norepinephrine mediated apoptosis is stimulus specific in canine failed cardiomyocytes: a role for p38 MAPK, Fas-L and cyclin D1 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2003, 5: 121-129.
- [15] Kelly DJ, Stein-Oakley A, Zhang Y, et al. Fas-induced apoptosis is a feature of progressive diabetic nephropathy in transgenic (mRen-2)27 rats: attenuation with renin-angiotensin blockade [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2004, 9: 7-13.
- [16] Li X, Zhang H, Soledad-Conrad V, et al. Bleomycin-induced apoptosis of alveolar epithelial cells requires angiotensin synthesis de novo [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 284: L501-L507.
- [17] Leri A, Claudio PP, Li Q, et al. Stretch-mediated release of angiotensin-Ⅱ induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local rennin-angiotensin system and decreases the Bcl-2-to-Bax protein ratio in the cell[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101: 1326-1342.
- [18] Kim H, You S, Farris J, et al. Post-transcriptional inactivation of p53 in immortalized murine embryo fibroblast cells[J]. *Oncogene*, 2001, 20: 3306-3310.
- [19] Kren BT, Trembley JH, Steer CJ. Alterations in mRNA stability during rat liver regeneration[J]. *Am J Physiol*, 1996, 270 (5 Pt 1): G763-G777.
- [20] Almog N, Rotter V. An insight into the life of p53: a protein coping with many function[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1378: R43-R54.
- [21] Baroni A, Buommino E, Paoletti I, et al. Pemphigus serum and captopril induce heat shock protein 70 and inducible nitric oxide synthase overexpression, triggering apoptosis in human keratinocytes[J]. *Br J Dermatol*, 2004, 150: 1070-1080.
- [22] Adams JM, Cory S. The bcl-2 protein family: arbiters of cell survival[J]. *Science*, 1998, 281: 1322-1326.
- [23] Reed JC. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death[J]. *J Cell Biol*, 1994, 124: 1-6.
- [24] Ravassa S, Fortunato MA, Gonzalez A, et al. Mechanisms of increased susceptibility to angiotensin Ⅱ-induced apoptosis in

- ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertension*, 2000, 36: 1065-1071.
- [25] Badrichani AZ, Stroka DM, Bilbao G, et al. Bcl-2 and Bcl-X_l serve an anti-inflammatory function in endothelial cells through inhibition of NF- κ B[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103: 543-553.
- [26] Kluck RM, Bossy-Wetzl E, Green DR, et al. The release of cytochrome C from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis[J]. *Science*, 1997, 275: 1132-1136.
- [27] Clerk A, Cole SM, Cullingford TE, et al. Regulation of cardiac myocyte cell death[J]. *Pharmacol Ther*, 2003, 97: 223-261.
- [28] Fu YC, Chi CS, Yin SC, et al. Norepinephrine induces apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes through a reactive oxygen species-TNF alpha-caspase signaling pathway [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 62: 558-567.
- [29] Lesauskaite V, Ivanoviene L, Valanciute A. Programmed cellular death and atherogenesis: from molecular mechanisms to clinical aspects[J]. *Medicina*, 2003, 39: 529-534.
- [30] Villa P, Kaufmann SH, Earnshaw WC. Caspases and caspase inhibitors[J]. *Trends Biochem Sci*, 1997, 22: 388-393.
- [31] Heitsch H, Brovkovich S, Malinski T, et al. Angiotensin-(1-7)-stimulated nitric oxide and superoxide release from endothelial cells[J]. *Hypertension*, 2001, 37: 72-76.
- [32] Kocks MJ, Lely AT, Boomsma F, et al. Sodium status and angiotensin-converting enzyme inhibition: effects on plasma angiotensin-(1-7) in healthy man[J]. *J Hypertens*, 2005, 23: 597-602.
- [33] Walter DH, Haendeler J, Galle J, et al. Cyclosporin A inhibits apoptosis of human endothelial cells by preventing release of cytochrome C from mitochondria [J]. *Circulation*, 1998, 98: 1153-1157.
- [34] Buccellato LJ, Tso M, Akinci OI, et al. Reactive oxygen species are required for hyperoxia-induced Bax activation and cell death in alveolar epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 6753-6760.
- [35] Distelhorst CW, Shore GC. Bcl-2 and calcium: controversy beneath the surface[J]. *Oncogene*, 2004, 23: 2875-2880.
- [36] Ueda S, Masutani H, Nakamura H, et al. Redox control of cell death[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2002, 4: 405-414.
- [37] Rossig L, Hoffmann J, Hugle B, et al. Vitamin C inhibits endothelial cell apoptosis in congestive heart failure[J]. *Circulation*, 2001, 104: 2182-2187.
- [收稿日期] 2006-09-15 [修回日期] 2006-11-14
[本文编辑] 孙岩

· 消 息 ·

第二军医大学出版社新书预告(II)

《2007 主管护师资格考试强化训练题集》 定价: 80.00 元

《2007 职业护士(含护士和护师)资格考试强化训练习题集》 定价: 85.00 元

这两本书根据卫生部考试中心编写的考试大纲和考试指南,由上海第二医科大学护理学院、卫生学校、上海医药专科学院上海职工医学院等数家院校的具有丰富教学经验的教授、副教授和讲师们,结合近年来的考试题型和内容编写而成,旨在帮助护理工作者在执业考试和初、中级职称晋升考试中取得好成绩。

《2007 职业护士(含护士和护师)资格考试强化训练习题集》主要包括基础护理学、内科护理学、外科护理学、妇产科护理学、儿科护理学、及综合试题六大部分。《2007 主管护师资格考试强化训练题集》包括内科护理学、外科护理学、妇产科护理学、儿科护理学、护理健康教育、社区护理、医院感染护理七个部分。每个部分包括考试中的基础知识、相关专业知识、专业知识和专业实践能力四个部分。本书题量大,范围广,与考试指南编排的章节完全一致,考生在学习、复习、考试指导后,可通过书中的题目检验复习的效果。为了配合考生复习的最后冲刺阶段,本套书每本都增加了 2 套模拟试题和一套全真试题,考生可进一步检验复习成果,及时弥补不足,以良好的成绩通过考试。

以上图书均由第二军医大学出版社出版、发行,订购电话:021-65493093。地址:上海市翔殷路 800 号,邮编:200433。