

## 溺水脑损伤大鼠脑组织低氧诱导因子及血管内皮生长因子表达的变化

马艳艳<sup>1</sup>, 刘 昕<sup>2\*</sup>

(1. 青海大学附属医院儿科, 西宁 810001; 2 兰州大学基础医学院病理生理学教研室, 兰州 730000)

**[摘要]** **目的:**观察淡水淹溺大鼠脑组织形态及病理学改变,检测脑内低氧诱导因子(HIF-1 $\alpha$ )和血管内皮生长因子(VEGF)表达的变化,探讨淹溺治疗的新途径。**方法:**制备淡水淹溺大鼠模型,随机分为淹溺致死组、淹溺2 min后存活3、6、12、24、40 h组,分别于溺水2 min后相应时间点处死大鼠,另设正常对照组( $n=10$ )。测定各组大鼠脑指数;观察脑组织病理改变;免疫组化法检测脑组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 的表达,并分析二者相关性。观察淹溺2 min后存活大鼠不同时间点(10、30 min, 1、3、6、12、24、40 h)血氧饱和度的动态变化。**结果:**淹溺致死组、溺水后存活24、40 h组脑指数明显高于正常对照组;溺水后存活3、12 h组明显低于淹溺致死组,但高于正常对照组( $P<0.05$ )。淹溺后即刻血氧饱和度为(59 $\pm$ 5)%,以后逐渐上升,到12 h已基本恢复正常。脑水肿于淹溺后3 h出现,12~24 h逐渐加重,24 h最重,40 h水肿较前略有减轻。正常对照组脑组织无 HIF-1 $\alpha$  表达,淹溺致死组表达较低,随淹溺时间的延长 HIF-1 $\alpha$  表达逐渐上升,至淹溺后12 h达高峰( $P<0.05$ );VEGF 表达结果类似。HIF-1 $\alpha$  与 VEGF 表达呈正相关( $r=0.629, P<0.05$ )。**结论:**淡水淹溺易导致严重脑损伤,机体可能通过促进 HIF-1 $\alpha$  合成而上调 VEGF 表达来发挥脑保护作用。

**[关键词]** 溺水;脑损伤;低氧诱导因子;血管内皮生长因子类

**[中图分类号]** R 594.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)04-0416-05

Changes of HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression induced by hypoxia in rats with brain injury caused by drowning

MA Yan-yan<sup>1</sup>, LIU Xin<sup>2\*</sup> (1. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, China; 2. Department of Pathophysiology, Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To observe the histomorphology/pathology changes and the expression of hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF-1 $\alpha$ ) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in drowning rats brain, in an attempt to explore new pathways for treatment of water drowning. **Methods:** The animal model of freshwater drowning was established with rats. The rats were randomly divided into the following groups: control group, drowning-to-death group and 2 min-drowning group (including 5 subgroups survived for 3, 6, 12, 24, and 40 hours after being drowned in water for 2 min [ $n=10$ ]). Brain indices of rats in each group were detected and the pathological changes of cerebral tissues were observed; the expression of HIF-1 $\alpha$  and VEGF were detected immunohistochemically and the correlation between them was analyzed. The dynamic blood oxygen saturation was detected in rats survived for 40 h after 2 min-drowning at different points. **Results:** Brain index of the drowning group and groups surviving for 24, 40 hours after drowning were obviously higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). Brain indices of the drowning-to-death group and the 24 h, 40 h survival groups were obviously higher than that of the control group; and those of the 3 h, 12 h survival groups were obviously lower than that of the drowning-to-death group but higher than that of the normal control group ( $P<0.05$ ). The blood oxygen saturation was (59 $\pm$ 5)% immediately after drowning and then gradually increased and reached the normal level after 12 h. The cerebral edema appeared 3 h after drowning and was gradually aggravated from 12 h to 24 h after drowning, then slightly relieved 40 h after drowning. There was no expression of HIF-1 $\alpha$  in the control group and lower expression in drowning-to-death group; the expression of HIF-1 $\alpha$  gradually increased with the increase of drowning period and reached peak 12 h after drowning ( $P<0.05$ ); the expression of VEGF had a similar pattern to HIF-1 $\alpha$ . The expression of HIF-1 $\alpha$  was positively correlated with that of VEGF ( $r=0.629, P<0.05$ ). **Conclusion:** Freshwater drowning can cause serious cerebral injury. The brain can be protected from oxygen deficiency by promoting synthesis of HIF-1 $\alpha$  and subsequent upregulation of VEGF expression.

**[KEY WORDS]** drowning; brain injuries; hypoxia inducible factor; vascular endothelial growth factors

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(4): 416-420]

近年来溺水死亡呈逐年上升趋势,已成为儿童及青少年致死、致伤、致残的最主要原因之一。WHO 报告显示每年全球有 45 万人死于溺水<sup>[1]</sup>,非致死性溺水的发生率比致死性溺水高出 2 倍以

上<sup>[2]</sup>。在我国,溺水是 0~14 岁年龄组意外伤害致

**[作者简介]** 马艳艳,硕士,主治医师。

\* Corresponding author. E-mail: Liuheart@163.com

死的第一位死因。但目前国内关于淡水淹溺治疗的深入研究并不多见。低氧诱导因子(HIF-1 $\alpha$ )与血管内皮生长因子(VEGF)是近年来研究较多的细胞因子,主要用于肿瘤及心脑血管疾病的机制探讨及治疗研究。本研究应用淡水淹溺大鼠模型,观察溺水后脑损伤大鼠 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达的变化,探讨二者可能的脑保护机制以及将其应用于溺水后脑损伤治疗的可行性。

## 1 材料和方法

1.1 试剂 免疫组化试剂均购自武汉博士德生物科技公司;磷酸盐缓冲试剂(编号 AR0024);VEGF 单克隆抗体(编号 BA2334);HIF-1 单克隆抗体(编号 BA0912);SABC 试剂盒(编号 SA1022);DAB 显色剂(编号 AR1022)。

1.2 动物来源及分组 健康 Wistar 大鼠,体质量 200~250 g,由兰州大学动物实验中心提供。随机分为 7 组:正常对照组、淹溺致死组、淹溺 2 min 后存活 3、6、12、24、40 h 组( $n=10$ )。

1.3 大鼠淡水淹溺模型的建立 除正常对照组外,其余 6 组大鼠均复制淡水淹溺模型。实验选用自来水,室温下放置 2~3 d,水温 10 $^{\circ}\text{C}$ 。盛入一内壁光滑的容器内。放入大鼠让其自由游泳并仔细观察,待大鼠第一次呛水时按秒表计时。淹溺致死组大鼠待大鼠呛水 2~4 min 时,接心电图肢体导联描记心电图直至心跳停止,描记心电图时保持大鼠口鼻部始终不离开水面。淹溺 2 min 后存活 3、6、12、24、40 h 组是待大鼠呛水 2 min 后,将其从水中取出,快速清除口鼻内的液体,吹干皮毛并给予保温,分别于相应时间点处死动物进行观察。

1.4 大鼠脑组织形态学观察及脑指数的测定 各组动物断头后,在冰盘中迅速剥离全脑组织,称质量后置于 10%甲醛溶液中固定 24 h,进行 H-E 染色,观察脑组织病理变化,同时计算各组脑指数。脑指数=脑质量(g)/体质量(kg)。

1.5 大鼠脑组织 HIF-1 $\alpha$  及 VEGF 蛋白表达 按试剂盒说明进行免疫组织化学染色。VEGF 和 HIF-1 $\alpha$  染色结果的判断:采用兼顾阳性染色强度和阳性细胞数所占百分比的判断标准<sup>[3]</sup>。染色强度:0 分为阴性,1 分为淡黄色,2 分为棕黄色,3 分为棕褐色。阳性细胞所占百分比:0 分为阴性,1 分为阳性细胞数<25%,2 分为阳性细胞数 25%~49%,3

分为阳性细胞数 50%~75%,4 分为阳性细胞数>75%。将  $a\times b$  的乘积作为其染色的计数,当  $a\times b>3$  分记免疫反应阳性,并按乘积分数将染色结果分为四个等级:-(0~2 分),+(3, 4 分),++(6~8 分),+++ (9~12 分)。

1.6 淹溺后大鼠血氧饱和度的监测 采用经皮心电图血氧饱和度监测仪于不同时间点动态监测淹溺后存活 40 h 组大鼠血氧饱和度(淹溺前,淹溺 2 min 取出即刻,淹溺 2 min 取出后 10、30 min 及 1、3、6、12、24、40 h 共 10 个时间点)。

1.7 统计学处理 采用 SPSS10.0 统计软件分析,脑指数及血氧饱和度各组间差异采用方差分析;VEGF 和 HIF-1 $\alpha$  表达差异采用秩和检验;VEGF 和 HIF-1 $\alpha$  的关系采用 Spearman 相关分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组大鼠脑指数比较 正常对照组、淹溺致死组以及淹溺 2 min 后存活 3、6、12、24、40 h 组脑指数分别  $6.87\pm 0.78$ 、 $8.34\pm 0.85$ 、 $7.32\pm 0.54$ 、 $7.44\pm 0.65$ 、 $7.33\pm 0.46$ 、 $8\pm 0.45$  和  $7.77\pm 0.67$ 。淹溺致死组脑指数明显高于正常对照组( $P<0.05$ );溺水后存活 3、12 h 组明显低于淹溺致死组,但高于正常对照组( $P<0.05$ );溺水后存活 24、40 h 组虽低于淹溺致死组,但无统计学意义。

2.2 各组大鼠脑组织病理学观察 淹溺致死组:镜下见脑膜及脑实质小血管扩张淤血,脑实质小血管旁间隙及神经元周围间隙增宽,可见噬神经现象(图 1A)。淹溺 2 min 后存活 3 h 组:部分区域蛛网膜下腔有小片状出血,脑实质小血管旁间隙和神经元周围间隙增宽,少数神经元变性并见多个噬神经现象,脑实质内见有灶性出血(图 1B)。存活 6 h 组:脑膜及脑实质小血管扩张充血,脑膜可见灶性出血,脑组织疏松,脑实质内细胞周围及小血管旁间隙增宽,神经元体积增大,部分神经元空泡变性,噬神经现象增多(图 1C);存活 12 h 组:病理改变基本同 6 h 组;存活 24 h 组:脑组织疏松明显,脑实质小血管旁间隙及神经元周围间隙明显增宽,神经元肿胀,尼氏体消失,脑实质内见有片状出血、液化坏死及胶质结节形成,部分神经元空泡变性(图 1D);存活 40 h 组:脑水肿状况基本同 24 h 组,血管内皮细胞轻度增生。

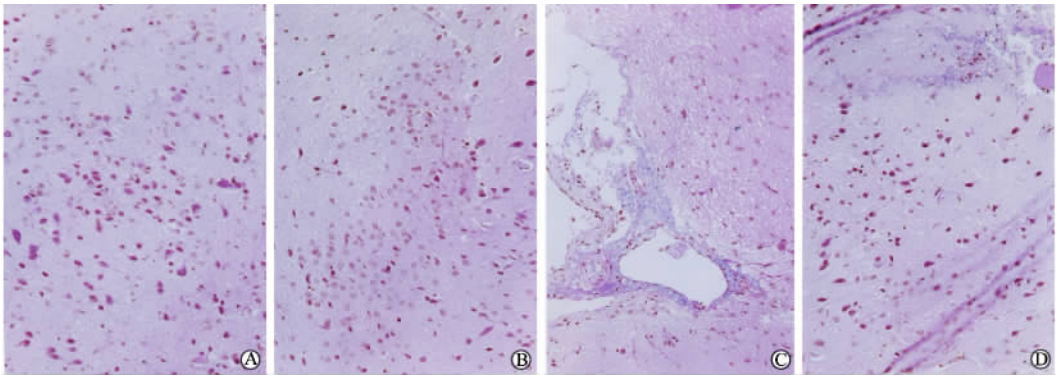


图1 淹溺致死组(A)、淹溺后存活3 h(B)、6 h(C)、24 h组(D)大鼠脑组织

Fig 1 Cerebral tissue of drowned rats(A), rats surviving for 3 hours(B), 6 hours(C), and 24 hours after drowning(D) (H-E staining, ×200)

2.3 大鼠血氧饱和度的变化 淹溺前正常时血氧饱和度为(97±2)%;淹溺后即刻、10、30 min、1、3、6、12、24、40 h的血氧饱和度分别为(59±5)%、(81±4)%、(87±3)%、(90±3)%、(92±2)%、(94±3)%、(97±2)%、(96±1)%、(96±1)%。淹溺后即刻血氧饱和度与正常组相比明显降低( $P < 0.05$ );淹溺后12、24、40 h血氧饱和度与正常组相比无显著差异。

2.4 各组大鼠脑组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 的表达及二

者相关性分析 如表1所示,与正常对照组 HIF-1 $\alpha$  阴性表达相比,淹溺后存活3、6、12、24 h组 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率明显升高,为100%( $P < 0.05$ )。淹溺后存活40 h以及淹溺致死组大鼠有所降低(70%, $P < 0.05$ ),但仍明显高于正常对照组( $P < 0.05$ )。淹溺后存活12、24、40 h组大鼠 VEGF 表达明显高于正常对照组、淹溺后存活3、6 h组以及淹溺致死组( $P < 0.05$ )。VEGF 阳性表达与 HIF-1 $\alpha$  阳性表达程度呈正相关( $r = 0.629, P < 0.05$ ,表2)。

表1 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 免疫组化结果

Tab 1 Immunohistochemistry detection of HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression

Group	HIF-1 $\alpha$					VEGF				
	-	+	++	+++	Positive rate(%)	-	+	++	+++	Positive rate(%)
Normal control	10	0	0	0	0	2	6	2	0	80
Surviving for 3 h	0	8	2	0	100	2	3	3	2	80
Surviving for 6 h	0	1	6	3	100	1	2	4	3	90
Surviving for 12 h	0	0	3	7	100	0	1	1	8	100
Surviving for 24 h	0	1	5	4	100	0	1	3	6	100
Surviving for 40 h	3	6	1	0	70	0	5	5	0	100
Drowned group	3	6	1	0	70	1	8	1	0	90

表2 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 表达相关性

Tab 2 The correlation between HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression

HIF-1 $\alpha$	VEGF			
	-	+	++	+++
-	3	2	1	0
+	9	12	5	0
++	4	6	6	3
+++	0	2	6	1

### 3 讨论

3.1 HIF-1 $\alpha$  对淹溺后脑损伤的保护作用及其与

VEGF 的相互关系 Mastuda 等<sup>[4]</sup>研究发现脑组织缺血缺氧均可导致脑缺血半暗带 HIF-1 $\alpha$  mRNA 的表达增加,进而诱导糖酵解基因的表达,促进无氧代谢;诱导血管内皮生长因子的表达,促进血管生成;诱导一氧化氮合酶及血红素氧化酶的表达而发挥扩张血管的作用;并能激活红细胞生成素基因的表达,促使红细胞生成增加,提高其携氧能力。同时在缺氧组织中活性氧(ROS)增加,ROS 能增强 HIF-1 $\alpha$  稳定性,免于被迅速降解<sup>[5]</sup>。可见 HIF-1 $\alpha$  的脑保护作用是通过其靶基因的效应以及增加自身稳定性来实现的。本研究发现,溺水后随着 HIF-1 $\alpha$  表达的增加,大鼠的精神、觅食、运动及反应情况逐渐好转,心

率、血氧饱和度等生理指标也渐趋平稳。据此推测其原因可能是:溺水后机体对急性缺氧产生应激反应,脑内大量表达 HIF-1 $\alpha$ ,主要通过作用于相应的靶基因发挥效应,从改善能量代谢、重建微循环、抑制细胞凋亡等多方面来保护脑组织的结构和功能。同时本研究还发现淹溺后 24 h 脑病变程度较 12 h 加重。可能是由于溺水后机体立刻启动了 HIF-1 $\alpha$  抗缺氧保护机制,机体存活 12 h 后随着呼吸功能的改善,体内的氧含量逐渐增高,激活了 HIF-1 $\alpha$  酶降解系统,加速了 HIF-1 $\alpha$  的分解使体内 HIF-1 $\alpha$  表达降低,到 24 h 其所发挥的脑保护效能已明显下降。而此时体内氧自由基损害、缺血再灌注损伤等损害机制在脑内持续发挥作用,故脑细胞水肿、坏死及出血病损程度加重。这也进一步反证了 HIF-1 $\alpha$  有脑保护作用。因而可以认为在临床救治淹溺患者过程中即使缺氧状态得到纠正,仍适当给予外源性 HIF-1 $\alpha$ ,以延长其保护效能对抗脑损伤不利因素,可能会减轻淹溺后脑病变程度,对临床治疗后期的神经康复治疗产生很大帮助。

Salceda 等<sup>[6]</sup>报道了低氧诱导转录因子-1 在低氧诱导 VEGF 表达中的作用,通过诱使 VEGF 转录,增加 VEGF 的表达。Jin 等<sup>[7]</sup>通过免疫组化的方法发现在同一缺血区域有 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 的同时存在,提示了 HIF-1 $\alpha$  通过调节 VEGF 的表达,在脑缺血后血管的生成中发挥着重要作用。本实验结果也显示 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 在溺水后缺氧脑组织损害区同时表达,VEGF 阳性表达程度随着 HIF-1 $\alpha$  阳性表达程度增高而增高,到机体存活 12 h 达到高峰,均表达为+++ ,呈 100% 阳性表达,12 h 后两者又都下降,由此可见这两种细胞因子的表达在溺水后脑组织中具有明显的时间一致性,并经统计学分析两者呈正相关关系。这也证明了在淡水淹溺所致的急性缺氧脑组织中存在 HIF-1 $\alpha$  通过调节 VEGF 的表达以降低脑细胞氧耗量,增强耐缺氧能力。

### 3.2 VEGF 对溺水后脑损伤的直接保护作用

Oosthuysen 等<sup>[8]</sup>在对缺氧缺乏应答的实验研究后指出 HIF-1 $\alpha$  的脑保护作用主要是上调 VEGF 的表达,通过促进新生血管的形成,改善血管灌流来营养神经细胞。但 Sun 等<sup>[9]</sup>证实在血管形成之前,VEGF 对神经系统起着直接保护作用,这有助于延长细胞存活时间,直到新血管形成。VEGF 的神经保护作用机制可能通过阻止 caspase-3 活性,减少缺血神经元的凋亡;促进了脑室周围区域原始神经细胞的增生和游走;提高纹状体神经元的再生和新生神经元的成熟<sup>[10]</sup>。本实验研究表明大鼠在淹溺 2 min 时,

四肢不能站立或行走,肌肉颤动明显,呈叹气样呼吸。个别大鼠会出现四肢躯干强直或呈角弓反张状态。此种状态于淹溺后 2~3 h 已基本消失,生命体征趋于平稳,觅食、精神反应情况基本正常。而组织形态学提示淹溺后 3 h 未见血管内皮细胞增生,到 40 h 才见血管内皮细胞轻度增生,暂无新生血管形成,大鼠的这种淹溺后神经功能的恢复状况与脑组织血管内皮细胞增生和新生血管形成速度相差极大,更证明了 VEGF 并不是单纯依靠新生血管灌流来营养和保护神经的,可能通过分泌某种保护蛋白;减少缺血神经元的凋亡;促进原始神经细胞的增生和游走;提高神经元的再生等多重机制来产生直接神经保护作用。所以,在溺水所致的急性缺氧脑损害早期,VEGF 可能主要是以直接的保护作用很快地发挥效应。前面已经提到的本研究发现淹溺后 12 h HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 均呈高峰表达,而到 24 h 随着两者表达的下降,脑组织病变呈现加重状况,这也同样进一步从反面证明了 VEGF 对脑组织具有直接保护作用。因此在临床救治淹溺时可考虑早期补充外源性 VEGF 或通过外源性 HIF-1 $\alpha$  上调体内 VEGF 的表达,以减轻急性缺氧对神经细胞的损害程度,保护脑组织。

3.3 VEGF 对淹溺脑水肿的作用 VEGF 另一个重要特性是增加血管通透性。近年来对于 VEGF 的产生能否促进脑水肿的结论不尽一致。如 Bellomo 等<sup>[11]</sup>发现,在沙鼠中应用 VEGF 治疗脑缺血损伤,可增加脑水肿。Bruggen 的研究发现 VEGF 拮抗剂可减轻脑组织缺血再灌注脑水肿,据此推测,VEGF 是导致水肿形成的因素之一。而 Hayashi 等<sup>[12]</sup>在大鼠缺血再灌注脑组织表面应用外源性 VEGF 后,能减轻短暂性脑缺血时的脑水肿。Crisuolo 经颈动脉给予 VEGF 并未导致血清白蛋白外渗,因此认为 VEGF 可能对血脑屏障具有保护作用,其原因在于血脑屏障在结构和功能上均有别于外周血管系统。本研究结果显示溺水后于 3~6 h 出现脑水肿,并逐渐加重至 24 h 最明显,40 h 时脑水肿略减轻但仍较明显;同时,脑指数也提示于溺水后 24 h 最高,而 VEGF 的表达高峰期是在溺水后 12 h,以后逐渐下降,其与脑水肿的发展过程存在时间不一致。此点不支持 VEGF 是促进溺水脑损伤后脑水肿加重的理论;再者因 VEGF 的半衰期较短(约 6 min)<sup>[13]</sup>,前期 12 h VEGF 的高表达在循环中很难维持较长时间,故较难解释溺水后 24、40 h 的脑水肿状况是由前期 12 h VEGF 高表达作用的结果;并且高峰期过后 VEGF 的少量表达更不好解释其是促进脑水肿加重

的原因。相反,溺水后脑损伤组织在 VEGF 表达高峰期过后反而出现脑水肿加重的现象可能正是因为失去了 VEGF 对脑组织的保护作用所致。因此,VEGF 对溺水后因急性缺氧所致的脑水肿可能发挥着抑制其发展的效应。值得注意的是,以往研究发现应用外源性 VEGF 后对缺血缺氧所致的脑水肿会产生不同的效果,这是否和 VEGF 的应用剂量和应用时期的不同有关还有待于进一步研究。

[参考文献]

[1] 王声湧,池桂波,汪宁. 伤害流行病学[J]. 预防医学文献信息, 2002,8;505-512.

[2] Dowd M D, Keenan H T, Bratton S L. Epidemiology and prevention of childhood injuries [J]. Critical Care Med, 2002,30 (11 Suppl): S385-S392.

[3] 许良中,杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判定标准[J]. 中国癌症杂志,1996, 6;229-231.

[4] Matsuda T, Abe T, Wu J L, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha DNA induced angiogenesis in a rat cerebral ischemia model[J]. Neurol Res,2005,27;503-508.

[5] Liu Q, Berchner-Pfannschmidt U, Moller U, et al. A Fenton reaction at the endoplasmic reticulum is involved in the redox control of hypoxia-inducible gene expression[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2004,101: 4302-4307.

[6] Salceda S, Beck I, Caro J. Absolute requirement of aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator protein for gene activation by hypoxia[J]. Arch Biochem Biophys,1996,334: 389-394.

[7] Jin K L, Mao X O, Nagayama T, et al. Induction of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$  by global ischemia in rat brain[J]. Neuroscience,2000,99: 577-585.

[8] Oosthuysen B, Moons L, Storkebaum E, et al. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration[J]. Nat Genet, 2001,28: 131-138.

[9] Sun Y, Jin K, Xie L, et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia[J]. J Clin Invest,2003,111: 1843-1851.

[10] Sun F Y, Guo X. Molecular and cellular mechanisms of neuroprotection by vascular endothelial growth factor[J]. J Neurosci Res,2005,79(1-2): 180-184.

[11] Bellomo M, Adamo E B, Deodato B, et al. Enhancement of expression of vascular endothelial growth factor after adeno-associated virus gene transfer is associated with improvement of brain ischemia injury in the gerbil[J]. Pharmacol Res,2003,48: 309-317.

[12] Hayashi T, Abe K, Suzuki H, et al. Rapid induction of vascular endothelial growth factor gene expression after transient middle cerebral artery occlusion in rats[J]. Stroke, 1997, 28:2039-2044.

[13] Levy A P, Levy N S, Goldberg M A. Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor by hypoxia[J]. J Biol Chem,1996,271:2746-2753.

[收稿日期] 2006-11-02

[修回日期] 2007-03-07

[本文编辑] 尹茶

• 书 讯 •

《外科手术规范化操作与配合——眼科分册》已出版

本书由谷树严主编,人民军医出版社出版,ISBN号 978-7-5091-0658-7,16开,精装,181页,28.7万字,定价:45.00元。

本书系统地介绍了眼科常见病症外科手术的规范化操作方法,对各种手术的适应证、禁忌证、麻醉方法和体位、手术步骤与配合、注意事项、术后处理等临床技能进行了详细讲解。尤其突出介绍了手术步骤的分解、术者与助手的配合、术中的规范化操作等特点,内容丰富、图文并茂、简明实用,具有很高的科学性;与以往手术学不同的是,本书以图表的形式讲述手术步骤与配合,直观易学、设计精巧,对于提高眼科医师的临床技术操作技能有重要的指导作用。适合眼科主治、住院医师,基层眼科医师,社区医师和实习医师阅读参考,也可以作为专科医师规范化培训教程。

本书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