

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00088

• 综述 •

DJ-1 抗氧化应激功能研究进展

王志勇, 汤玲珍, 高天文*

第四军医大学西京医院全军皮肤病研究所, 西安 710032

[摘要] 氧化应激涉及多种疾病的发生和发展以及人体的衰老过程。DJ-1/PARK7 基因编码 DJ-1 蛋白, 研究发现其具有多种生物学功能, 包括细胞的恶性转化、雄性精子成熟与受精、促进细胞增殖及抵抗氧化应激等。近年来 DJ-1 抗氧化应激功能日益受到重视。研究层次包括体外实验、体内实验和临床研究。其机制主要包括自身构型改变、分子伴侣作用、保护线粒体功能、调控抗凋亡基因和抗氧化相关基因。对 DJ-1 进一步研究可能为氧化应激相关性疾病的预防和治疗提供新策略。

[关键词] DJ-1/PARK7 基因; 氧化性应激; 细胞凋亡

[中图分类号] R 349.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2012)01-0088-04

Protective effect of DJ-1 against oxidative stress: an advance

WANG Zhi-yong, TANG Ling-zhen, GAO Tian-wen*

Department of Dermatology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China

[Abstract] Oxidative stress is implicated in the pathogenesis and progression of various diseases as well as in the natural aging process. DJ-1/PARK7 gene encodes DJ-1 protein, which participates in malignant transformation, sperm maturation and fertilization, cell proliferation promotion, and anti-oxidative stress. The anti-oxidative stress effect of DJ-1 has been drawing increasing attention in recent years. There have been related *in vitro*, *in vivo* and clinical studies. The main mechanisms of its anti-oxidation effects included modifying configuration, playing the role of molecular chaperones, protecting the mitochondrial function, and regulating anti-apoptosis genes and antioxidant-related genes. Further research on DJ-1 may provide a new strategy for the prevention and treatment of oxidative stress-related diseases.

[Key words] DJ-1/PARK7 gene; oxidative stress; apoptosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(1): 88-91]

正常生理状态下, 机体强大的抗氧化系统能快速清除过量活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮自由基 (reactive nitrogen species, RNS), 保持氧化和抗氧化动态平衡, 维持机体正常生理活动。而在病理状态下, 抗氧化系统功能出现障碍, ROS 或 RNS 过量蓄积, 导致氧化-抗氧化失衡, ROS 和 RNS 直接或间接氧化或损伤 DNA、蛋白质和脂质, 诱发基因突变、蛋白质变性和脂质过氧化, 引起细胞的凋亡或死亡, 称为氧化应激 (oxidative stress, OS)。

DJ-1/PARK7 基因在 1997 年被发现, 曾被认为是一种丝裂原依赖性癌基因^[1], 后续研究发现其具有多种功能, 如可作为体内 ROS 水平指示剂、癌症相关标志物, 参与雄激素受体调节及遗传性帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的发病等。近年关于其抗氧化应激功能越来越受到重视, 将其抗氧化应激功能研究的最新进展综述如下。

1 DJ-1 基因与蛋白

DJ-1 在原核细胞和真核细胞中均有表达, 具有高度的生

物进化保守性^[2]。人 DJ-1 基因位于染色体 1p36.2-1p36.3, 全长约 24 kb, 包括 8 个外显子, 其中外显子 2-7 编码 DJ-1 蛋白。DJ-1 蛋白含有 189 个氨基酸, 相对分子质量约为 20 000。DJ-1 蛋白广泛表达于多种组织中, DJ-1 蛋白是二聚体, 单体呈螺旋-片层-螺旋的三明治结构, 属于保守的 DJ-1/Thij/PfpI 家族, 在羧基端有额外的螺旋介导单体的二聚化, 可能是结构稳定性和促进细胞存活活性的决定位置^[3]。基因突变后虽然 mRNA 表达水平不丢失, 但是 DJ-1 蛋白形成二聚体困难, 稳定性下降, 容易被泛素-蛋白酶系统降解^[4]。

2 抗氧化应激功能研究

2.1 体外实验 Martinat 等^[5]发现 DJ-1 基因缺陷的胚胎干细胞对有害物质诱导的氧化应激最初表现为正常, 随着氧化应激的累积, 细胞凋亡增加, 由其分化来的多巴胺能神经元对氧化应激的敏感性随之增高。Zhou 等^[6]通过改变 DJ-1 基因在大鼠多巴胺能神经细胞系和原代培养多巴胺细胞中的表达水平, 发现 DJ-1 能够保护细胞抵抗 H₂O₂ 和 6-羟基多巴

[收稿日期] 2011-05-18

[接受日期] 2011-06-25

[作者简介] 王志勇, 硕士, E-mail: wangzhyfmmu@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 029-84775406-8310, E-mail: gaotw@fmmu.edu.cn

胺(6-OHDA)所诱导的细胞凋亡。Inberg 等^[7]发现在胰岛 B 细胞中,氧化应激和内质网应激可诱导 DJ-1 表达增高,利用腺病毒载体转染 DJ-1 的胰岛 B 细胞能够抵抗 H₂O₂ 和毒胡萝卜素诱导的凋亡,并且 DJ-1 能够调节正常情况下及氧化应激和内质网应激条件下的胰岛素的分泌,呈剂量依赖关系。

2.2 体内实验 有学者在果蝇体内利用 RNA 干涉果蝇 DJ-1 表达后,果蝇可以存活,能生育,且寿命正常^[8],但细胞内 ROS 水平增高,机体对氧化应激敏感,多巴胺能神经元和光感受器神经元出现功能缺陷和降解^[9]。与在果蝇中的研究结果相似,Baulac 等^[10]发现在斑马鱼 DJ-1 基因敲除模型中,形态学发育过程未受明显影响,未引起形态学改变及多巴胺能神经元丢失,但是因为缺少 DJ-1 基因,胚胎对 H₂O₂ 的敏感性及细胞凋亡增加。由基因打靶技术产生的 DJ-1 缺陷小鼠可以存活,能生育,并且解剖学表现和神经元均正常,黑质中多巴胺细胞数量、纹状体神经纤维密度和多巴胺产量也均正常,但是对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP,常用于帕金森动物模型的制作)导致的多巴胺细胞死亡敏感性增加,而通过 DJ-1 基因的腺病毒载体转染则可以修复上述功能缺陷^[11]。Inden 等^[12]在利用 6-OHDA 制作的大鼠帕金森病模型中,利用外源性重组 DJ-1 加入脑中后,ROS 的产生得到抑制,黑质多巴胺能神经元死亡、多巴胺产量、纹状体内多巴胺转运水平和运动能力在内的多种帕金森病表现均得到改善。

2.3 临床研究 日本学者在 40 例散发性帕金森病患者和 38 例对照中,利用定量免疫印迹分析发现在帕金森病患者脑脊液中 DJ-1 的表达明显高于对照,并且在疾病早期明显高于疾病晚期($P < 0.001$),认为 DJ-1 在疾病的早期可能发挥了保护作用^[13]。Mullett 等^[14]应用免疫组化及免疫荧光技术发现在卒中患者的大脑梗死区主要表达 DJ-1 的是反应活性的星形胶质细胞而不是神经元,并且在亚急性或慢性脑梗死区,活性的星形胶质细胞中 DJ-1 的表达高于急性梗死区或无梗死区,认为 DJ-1 可能在星形胶质细胞介导的神经元保护机制中发挥了抗氧化应激的作用。还有学者应用免疫组化检测了 10 例阿尔茨海默病患者和 9 例正常对照的大脑海马锥体细胞及星形胶质细胞中 DJ-1 的表达,发现正常对照组脑内未见明显阳性表达,但是在患者组大脑的海马锥形细胞和星形胶质细胞中呈阳性表达^[10]。

3 DJ-1 抗氧化应激机制

3.1 自身构型改变 DJ-1 自身可被氧化,在 DJ-1 包含的 3 个半胱氨酸残基中,106 位点半胱氨酸残基(Cys-106)对细胞内氧化最敏感,在氧化应激条件下,DJ-1 转变为 pI5.8 酸性亚型,晶体结构分析表现为 Cys-106 位点半胱氨酸转变为半胱亚磺酸,酸性亚型的增多提高了细胞抗氧化应激能力,诱导 DJ-1 在线粒体的分布,而 Cys-106 突变的 DJ-1 基因上述功能消失^[15]。最近学者发现 DJ-1 为具有较低蛋白水解酶活性的潜在蛋白酶原,氧化应激时,C 末端 15 个氨基酸被剪去而被激活,Cys-106 和 His-126 位点构成催化二联体,进而发

挥保护细胞和抵抗凋亡作用;在 Cys-106 和 His-126 突变体中上述功能消失^[16]。

3.2 分子伴侣作用 研究发现,野生型与突变型 DJ-1 都是线粒体常驻热休克蛋白 70(HSP70/Grp75)的分子伴侣,当 H₂O₂ 处理细胞后,DJ-1 转位进入线粒体,与位于线粒体的 HSP70 共定位增加而发挥后续保护作用^[17]。在多巴胺能神经元中, α -synuclein 在纳摩尔浓度发挥重要保护和抗氧化作用,在微摩尔浓度发挥神经毒性作用,DJ-1 作为 α -synuclein 的分子伴侣,通过外源性添加 DJ-1 蛋白,发现 DJ-1 能够促进 α -synuclein 正常折叠,siRNA 干涉 DJ-1 表达导致 α -synuclein 在细胞内的异常积聚,从而在纳摩尔浓度即产生细胞毒性作用^[18]。正常情况下的 Parkin、PINK1 和 DJ-1 形成一个泛素 E3 连接酶复合物,发挥蛋白质泛素化作用,能够促进错误折叠或开链的 Parkin 蛋白及其底物 Synphilin-1 的降解^[19]。

3.3 通过保护线粒体功能抵抗氧化应激 线粒体是细胞内 ROS 的主要来源,也是 ROS 的主要攻击对象。研究发现 DJ-1 能够保护线粒体形态与功能。Junn 等^[20]发现在多巴胺能神经细胞瘤中,常态时 DJ-1 以胞质表达为主,在线粒体和细胞核内少量表达;在氧化应激条件下,胞质中的 DJ-1 在 3 h 后即移位至线粒体,进一步利用转染与亚细胞定位技术,发现其在线粒体内的定位比细胞质内的定位更能有效地发挥细胞保护作用^[20]。还有学者发现 DJ-1 分别直接与位于细胞核和线粒体内的编码线粒体复合物 I 两个亚基 NDUFA4 和 ND1 结合,并且作为线粒体的组成性蛋白与线粒体复合物 I 共定位,保持线粒体复合物 I 的活性^[21]。在生理条件下,DJ-1 基因的敲除导致小鼠细胞的线粒体形态和功能均受影响,包括呼吸链受损、线粒体内 ROS 增加、线粒体膜电位减低及线粒体形态改变,并且溶酶体活性也下降,缺陷的线粒体自噬减少、聚集增多^[22]。

3.4 调控抗凋亡基因抵抗氧化应激损伤 氧化应激可诱导细胞凋亡,涉及多条信号通路。目前研究发现 DJ-1 可调控多个抗凋亡基因。国内学者 Fan 等^[23]发现 DJ-1 在体内和体外均可与 p53 作用,过表达 DJ-1 能够抑制 UV 暴露条件下 p53 的转录活性而降低 Bax 表达,抑制 caspase-3 活性,从而抑制小鼠成神经细胞瘤的死亡。另有研究认为 DJ-1 在细胞和脑内具有与多个目的 RNA 结合的能力,其中包括线粒体基因、谷胱甘肽代谢基因以及 PTEN/PI3K 通路上成员,并且在氧化应激状态下,纳摩尔浓度水平的 DJ-1 即可发挥上述作用,但是致病性突变不能发挥上述作用^[24]。ERK1/2 通路对于氧化应激状态下的神经细胞具有保护作用,Gu 等^[25]研究发现 DJ-1 能够促使 ERK1/2 及其上游激酶 MEK1/2 的磷酸化水平增高,并且 DJ-1 能够抑制 ERK1/2 通路的抑制剂蛋白磷酸酶 2A,从而抑制 H₂O₂ 所诱导的神经毒性。然而,Lev 等^[26]研究认为在体内和体外实验中,多巴胺诱导的氧化应激通过 ERK1/2-MAPK 通路的激活致使 DJ-1 表达上调,DJ-1 的表达位于 ERK1/2-MAPK 通路的下游,细胞内 DJ-1 的上调增强了抵抗氧化应激的能力。DJ-1 还能够直接与氧化应激诱导的凋亡信号调节激酶 1(apoptosis signal-regulating ki-

nase 1, ASK1)结合,抑制 ASK1 的激活,进而抑制下游 p38-MAPK 通路的激活^[27]。

3.5 调控抗氧化应激相关基因 DJ-1 可调控多种抗氧化基因表达,从而增强细胞抗氧化能力。在多巴胺能细胞系和原代培养的多巴胺能神经元中,DJ-1 可通过上调谷氨酰胺连接酶活性增加谷胱甘肽的表达水平,从而发挥抵抗 H₂O₂ 和 6-OHDA 的损伤作用^[6]。Nishinaga 等^[28]利用 DNA 点阵方法筛选结合 RT-PCR 验证,发现 DJ-1 基因被干涉的小鼠胚胎成纤维细胞中 SOD3(superoxide dismutase 3, SOD3)表达下降,而 SOD1 和 SOD2 无变化。在人和鼠的转化细胞系和原代细胞中,DJ-1 能够通过阻止抗氧化转录的主要转录因子 Nrf2 的抑制蛋白 Keap1 而稳定 Nrf2 的表达^[29],干涉 DJ-1 表达后,Nrf2 mRNA 表达不变而 Nrf2 蛋白表达下降^[30]。在特异性多巴胺氧化代谢的多巴胺能神经元中,学者发现 DJ-1 能够直接结合并上调影响多巴胺合成的两个关键氧化酶——酪氨酸羟化酶和多巴脱羧酶的活性,从而发挥促多巴胺产生的功能^[31]。

4 结 语

最近有学者发现 DJ-1 的一种小分子激活物 UCP0045037 可对抗大鼠局灶性缺血引起的神经坏死,并且在 SH-SY5Y 细胞中对 H₂O₂ 诱导的死亡及 ROS 的产生具有明显的抑制作用^[32]。也有学者利用人 DJ-1 的拟南芥相似物 AtDJ-1 α 构建的转基因植物能够上调细胞内 SOD 表达,发挥更强的抵抗强光、H₂O₂、甲基紫晶、硫酸铜等损伤的能力^[33]。DJ-1 从基因、分子结构、抗氧化应激功能及作用机制逐渐被了解,基因和蛋白治疗的尝试结果也令人鼓舞。随着对 DJ-1 进一步的研究,必将为临床氧化应激损伤性疾病的预防和治疗带来曙光。

5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, Ikeda M, Tamai K, Iguchi-Ariga S M, et al. DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 231:509-513.
- Lucas J I, Marin I. A new evolutionary paradigm for the Parkinson disease gene DJ-1[J]. *Mol Biol Evol*, 2007, 24:551-561.
- Tao X, Tong L. Crystal structure of human DJ-1, a protein associated with early onset Parkinson's disease[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278:31372-31379.
- Moore D J, Zhang L, Dawson T M, Dawson V L. A missense mutation (L166P) in DJ-1, linked to familial Parkinson's disease, confers reduced protein stability and impairs homo-oligomerization[J]. *J Neurochem*, 2003, 87:1558-1567.
- Martinat C, Shendelman S, Jonason A, Leete T, Beal M F, Yang L, et al. Sensitivity to oxidative stress in DJ-1-deficient dopamine neurons: an ES-derived cell model of primary Parkinsonism[J]. *PLoS Biol*, 2004, 2:e327.
- Zhou W, Freed C R. DJ-1 up-regulates glutathione synthesis during oxidative stress and inhibits A53T alpha-synuclein toxicity[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280:43150-43158.
- Inberg A, Linial M. Protection of pancreatic beta-cells from various stress conditions is mediated by DJ-1[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285:25686-25698.
- Meulener M, Whitworth A J, Armstrong-Gold C E, Rizzu P, Heutink P, Wes P D, et al. *Drosophila* DJ-1 mutants are selectively sensitive to environmental toxins associated with Parkinson's disease[J]. *Curr Biol*, 2005, 15:1572-1577.
- Yang Y, Gehrke S, Haque M E, Imai Y, Kosek J, Yang L, et al. Inactivation of *Drosophila* DJ-1 leads to impairments of oxidative stress response and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102:13670-13675.
- Baulac S, Lu H, Strahle J, Yang T, Goldberg M S, Shen J, et al. Increased DJ-1 expression under oxidative stress and in Alzheimer's disease brains[J]. *Mol Neurodegener*, 2009, 4:12.
- Kim R H, Smith P D, Aleyasin H, Hayley S, Mount M P, Pownall S, et al. Hypersensitivity of DJ-1-deficient mice to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and oxidative stress[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102:5215-5220.
- Inden M, Taira T, Kitamura Y, Yanagida T, Tsuchiya D, Takata K, et al. PARK7 DJ-1 protects against degeneration of nigral dopaminergic neurons in Parkinson's disease rat model[J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 24:144-158.
- Waragai M, Wei J, Fujita M, Nakai M, Ho G J, Masliha E, et al. Increased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson's disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345:967-972.
- Mullett S J, Hamilton R L, Hinkle D A. DJ-1 immunoreactivity in human brain astrocytes is dependent on infarct presence and infarct age[J]. *Neuropathology*, 2009, 29:125-131.
- Canet-Avil s R M, Wilson M A, Miller D W, Ahmad R, McLendon C, Bandyopadhyay S, et al. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:9103-9108.
- Chen J, Li L, Chin L S. Parkinson disease protein DJ-1 converts from a zymogen to a protease by carboxyl-terminal cleavage[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19:2395-2408.
- Li H M, Niki T, Taira T, Iguchi-Ariga S M, Ariga H. Association of DJ-1 with chaperones and enhanced association and colocalization with mitochondrial Hsp70 by oxidative stress[J]. *Free Radic Res*, 2005, 39:1091-1099.
- Batelli S, Albani D, Rametta R, Polito L, Prato F, Pesaresi M, et al. DJ-1 modulates alpha-synuclein aggregation state in a cellular model of oxidative stress: relevance for Parkinson's disease and involvement of HSP70[J]. *PLoS One*, 2008, 3:e1884.
- Xiong H, Wang D, Chen L, Choo Y S, Ma H, Tang C, et al. Parkin, PINK1, and DJ-1 form a ubiquitin E3 ligase complex promoting unfolded protein degradation[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119:650-660.
- Junn E, Jang W H, Zhao X, Jeong B S, Mouradian M M. Mito-

- chondrial localization of DJ-1 leads to enhanced neuroprotection [J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87: 123-129.
- [21] Hayashi T, Ishimori C, Takahashi-Niki K, Taira T, Kim Y C, Maita H, et al. DJ-1 binds to mitochondrial complex I and maintains its activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390: 667-672.
- [22] Krebiehl G, Ruckerbauer S, Burbulla L F, Kieper N, Maurer B, Waak J, et al. Reduced basal autophagy and impaired mitochondrial dynamics due to loss of Parkinson's disease-associated protein DJ-1[J]. *PLoS One*, 2010, 5: e9367.
- [23] Fan J, Ren H, Jia N, Fei E, Zhou T, Jiang P, et al. DJ-1 decreases Bax expression through repressing p53 transcriptional activity[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 4022-4030.
- [24] van der Brug M P, Blackinton J, Chandran J, Hao L Y, Lal A, Mazan-Mamczarz K, et al. RNA binding activity of the recessive parkinsonism protein DJ-1 supports involvement in multiple cellular pathways[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 10244-10249.
- [25] Gu L, Cui T, Fan C, Zhao H, Zhao C, Lu L, et al. Involvement of ERK1/2 signaling pathway in DJ-1-induced neuroprotection against oxidative stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 383: 469-474.
- [26] Lev N, Ickowicz D, Barhum Y, Lev S, Melamed E, Offen D. DJ-1 protects against dopamine toxicity[J]. *J Neural Transm*, 2009, 116: 151-160.
- [27] Mo J S, Jung J, Yoon J H, Hong J A, Kim M Y, Ann E J, et al. DJ-1 modulates the p38 mitogen-activated protein kinase pathway through physical interaction with apoptosis signal-regulating kinase 1[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110: 229-237.
- [28] Nishinaga H, Takahashi-Niki K, Taira T, Andreadis A, Iguchi-Ariga S M, Ariga H. Expression profiles of genes in DJ-1-knockdown and L 166 P DJ-1 mutant cells[J]. *Neurosci Lett*, 2005, 390: 54-59.
- [29] Clements C M, McNally R S, Conti B J, Mak T W, Ting J P. DJ-1, a cancer- and Parkinson's disease-associated protein, stabilizes the antioxidant transcriptional master regulator Nrf2[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 15091-15096.
- [30] Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, Sandford A, Elliott M, Singh A, et al. Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178: 592-604.
- [31] Ishikawa S, Taira T, Niki T, Takahashi-Niki K, Maita C, Maita H, et al. Oxidative status of DJ-1-dependent activation of dopamine synthesis through interaction of tyrosine hydroxylase and 4-dihydroxy-L-phenylalanine (L-DOPA) decarboxylase with DJ-1[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 28832-28844.
- [32] Yamane K, Kitamura Y, Yanagida T, Takata K, Yanagisawa D, Taniguchi T, et al. Oxidative neurodegeneration is prevented by UCP0045037, an allosteric modulator for the reduced form of DJ-1, a wild-type of familial Parkinson's disease-linked PARK7 [J]. *Int J Mol Sci*, 2009, 10: 4789-4804.
- [33] Xu X M, Lin H, Maple J, Björkblom B, Alves G, Larsen J P, et al. The Arabidopsis DJ-1a protein confers stress protection through cytosolic SOD activation [J]. *J Cell Sci*, 2010, 123: 1644-1651.

[本文编辑] 周燕娟, 尹 茶

《外科及断层影像应用解剖学(第 2 版)》已出版

该书由张传森、党瑞山主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0320-2,16 开,定价 78.00 元。

外科应用解剖学是外科各专业研究生必须掌握的基础课程。虽然外科各专业有其共性,但各专业研究生受学时的限制,只能以掌握与本专业有关的内容为主。为便于外科各专业研究生学习,该书分为显微外科,四肢脊柱外科,胸部外科,腹、盆部外科,头颈部外科和断层影像应用解剖学 6 篇,各篇内容均保持各自的相对独立性。研究生可以重点学习相关的选定篇章,其余各部分作为学习的参考资料。该书篇下设章,每章均分为学习重点、结构概要、解剖操作指导和应用解剖学等几个部分。应用解剖学是教材的重点,包括相应专业的常见创伤、疾病和术式的应用解剖学基础和用解剖学,即从专业着眼,在大学局部解剖教程的基础上更深入一步,使之更贴近临床。该书既可作为研究生的课程教材,亦可供临床医师参考。

该书由第二军医大学出版社出版发行科发行,全国各大书店均有销售。

通信地址:上海市翔殷路 800 号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.cn>