

·实验核医学·

股骨头缺血性坏死基因治疗及早期影像学监测的研究进展

王朋 兰晓莉 张永学 齐红艳

【摘要】 基因治疗是指将外源性基因导入靶细胞,以纠正或补偿因基因缺陷或异常而引起的疾病,以达到治疗目的。基因治疗作为一种新技术,已用于肿瘤、心血管和神经系统等疾病的治疗,为诸多难治性疾病的治疗带来了曙光。股骨头缺血性坏死是临床难治性疾病,也是骨科常见病,传统的手术疗法和保守疗法都有众多弊端,疗效难以令人满意,而基因治疗作为一种新型疗法,在骨科缺血性疾病的治疗中也展现了光明前景,大量动物实验已经证实了其可行性。该文着重介绍股骨头缺血性坏死基因治疗及早期监测方面的一些研究进展。

【关键词】 股骨头坏死; 基因疗法; 早期监测

Advances in gene therapy and early imaging monitoring for avascular necrosis of the femoral head
WANG Peng, LAN Xiao-li, ZHANG Yong-xue, QI Hong-yan. Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Molecular Imaging Key Laboratory of Hubei Province, Wuhan 430022, China

Corresponding author: ZHANG Yong-xue, Email: zhyx1229@163.com

【Abstract】 Gene therapy is a method that transfers foreign gene to target cells, so as to correct or compensate the disease which is caused by the gene defects and abnormalities. As a new technology, gene therapy has been used in many fields, such as cancer, cardiovascular and nervous system disease, and it brings some hope for patients with difficult and complicated disease. Avascular necrosis of femoral head is a refractory and common disease in clinical, but the traditional surgery therapy and conservative treatment both have many shortcomings, and the effect is unsatisfactory. As a new technology, gene therapy showed bright future in orthopedics ischemic disease, and its potential feasibility has been confirmed by many animal experiments. This article focuses on the research progress of gene therapy and early monitoring in the avascular necrosis of the femoral head.

【Key words】 Femur head necrosis; Gene therapy; Early monitoring

1 股骨头缺血坏死简介

引起股骨头坏死的原因很多,归纳起来可分为创伤性和非创伤性两类^[1-2],前者如股骨颈骨折、髋关节脱位、髋部外伤等,可直接或间接损伤股骨头血运,从而导致股骨头缺血性坏死,发病机制已经明确;而后者如大量应用激素、长期酗酒、慢性肝病、肾脏移植、镰状细胞性贫血、胰腺炎、高血

脂、放射病、胶原性疾病等,发病机制尚未完全明了。但所有股骨头缺血性坏死的病理变化是一致的,即骨细胞坏死和随后的修复反应^[3]。

股骨头缺血性坏死是临床常见病,我国需治疗的患者有500万~750万,每年新发病例为15万~20万^[4]。然而,至今仍没有令人满意的治疗股骨头缺血性坏死的方法,传统的手术疗法和保守疗法无论是在疗效还是预后方面都存在诸多不足,而且费用昂贵、适应范围窄、并发症多,给患者带来巨大的物质和精神负担。

2 基因治疗

基因是遗传的物质基础,基因治疗是指应用基因工程技术将外源性基因引入患者细胞内,以纠正

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2012.03.001

基金项目: 国家自然科学基金(30830041, 30571816, 30772208, 30970853)

作者单位: 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科, 湖北省分子影像重点实验室

通信作者: 张永学 (Email: zhyx1229@163.com)

致病基因的缺陷而根治遗传病。基因治疗对某些严重威胁人类健康的疾病,如遗传病、恶性肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病以及感染性疾病(如艾滋病、类风湿等)具有一定的应用前景^[5-6]。

基因治疗与常规治疗方法不同:一般常规治疗是针对因基因异常而导致的各种症状,而基因治疗针对的是疾病的根源——异常的基因本身。基因治疗的靶细胞主要分为两类:体细胞和生殖细胞。生殖细胞的基因治疗涉及的问题较多,技术也较复杂,因此,目前开展的基因治疗只限于体细胞。体细胞应该选择在体内能保持相当长的寿命或者具有分裂能力的细胞,使被转入的基因能有效、长期地发挥“治疗”作用。以目前的观点看,骨髓细胞是唯一能够满足以上标准的靶细胞,而骨髓的抽取、体外培养、再植入等所涉及的技术都已成熟;另一方面,骨髓细胞还构成了许多组织细胞的前体,因此,一些涉及血液系统的疾病都以骨髓细胞作为靶细胞^[7-8],一些非血液系统疾病如苯丙酮尿症、溶酶体储积病等也以此作为靶细胞。除了骨髓细胞以外,肝细胞、神经细胞、内皮细胞、肌细胞也可作为靶细胞来研究或实施转基因治疗^[9-12]。

3 常用的股骨头缺血性坏死基因治疗方法

3.1 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)基因治疗

VEGF是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,可在体内诱导血管新生。其mRNA通过不同的剪切方式,至少能产生出VEGF121、VEGF145、VEGF165、VEGF183、VEGF189、VEGF206等6种蛋白形式^[13],其中VEGF121、VEGF165是分泌型可溶性蛋白,能直接作用于血管内皮细胞,促进血管内皮细胞增殖,其中又以VEGF165的生物活性最强,不足1 nmol/L就能发挥作用,效应比组织胺强5万倍,而且作用快,5 min即起效^[14]。基于上述特性,VEGF,特别是VEGF165是人们首先想到的用于治疗股骨头缺血性坏死的理想选择,但是,VEGF165的血液半衰期只有6 min,因此,静脉注射VEGF165一次后,其治疗时间大概只有30 min。鉴于其半衰期短、疗效受到限制,故在实际应用中难以推广。然而基因治疗克服了上述难题,通过适当载体将VEGF165基因导入体内并使其稳定表达,从而使血液中维持一定浓度的VEGF165起到治疗

作用。Yang等^[15]将重组质粒pCD-hVEGF165与胶原混合,植入缺血性坏死的股骨头,结果发现,与对照组相比,实验组的血管生成量明显增加,骨修复也因此加速。刘保一等^[16]用腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)作为载体,进行类似实验,也得到了相同结果。

3.2 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)基因治疗

BMP于1965年由Urist^[17]发现,后经大量研究证实,BMP可诱导间充质细胞不可逆地分化为骨、软骨、韧带、肌腱和神经组织,而且安全性高、诱导能力强,在一些国家,BMP已进入大规模的临床实验阶段^[18]。在骨科领域中,治疗股骨头缺血性坏死是其研究的内容之一。

然而,与VEGF165相同,BMP在体内的生物半衰期较短,这就促使许多研究者将目光投向了BMP的基因治疗研究。Wozney等^[19]于1988年首次报道了BMP-1、BMP-2A、BMP-2B和BMP-3的cDNA的克隆及表达,以后相继有16种不同的BMP cDNA得到克隆。在BMP家族中,BMP-2、BMP-4和BMP-7具有较强活性。Lieberman等^[20]将整合有BMP-2基因的腺病毒载体体外转染大鼠骨髓基质细胞后,混合脱钙骨基质植入兔股骨骨缺损间隙内,术后2个月进行放射学、组织学及组织形态计量学检查,结果显示,基因转染组的骨缺损被粗骨小梁填充,而BMP治疗组新生骨薄且少;组织形态计量学检查显示,基因转染组的新生骨总面积明显多于BMP治疗组和普通骨髓细胞治疗组。Baltzer等^[21]进行了相似的实验,他们将整合有BMP-2基因的腺病毒载体植入兔股骨骨缺损间隙内,5周后即发现骨断端之间有骨性连接,而对照组动物骨缺损始终未愈合。Fang等^[22]将I型胶原与整合有BMP-4基因的质粒DNA植入大鼠骨缺损间隙内,局部成纤维细胞摄取目的基因,4周后BMP-4有功能性表达,同时有新骨形成;另外,他们又将分别携带有甲状旁腺素基因和BMP-4基因的质粒混合后植入大鼠股骨缺损模型内,结果骨缺损愈合明显加快。这些研究都表明BMP基因治疗同样具有成骨能力,有望成为一种新的治疗手段。

3.3 HGF基因修饰的间充质干细胞基因治疗

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)

是存在于急性肝损伤动物血浆中的蛋白因子,它能刺激肝细胞的 DNA 合成,在肝再生过程中起重要作用。越来越多的报道表明, HGF 不只是作用于肝再生,对许多组织和细胞的生长、分化也起重要的调控作用^[23-25],正是基于这一理念,人们将其用于治疗股骨头缺血性坏死。

党洪胜等^[24]用脂质体介导人 HGF(human HGF, hHGF)基因体外转染兔颅骨中的成骨细胞,然后将细胞通过髓芯减压后移植于坏死的股骨头内,结果发现,实验组与对照组在骨小梁和新生血管数方面的差异有统计学意义,由此证明, hHGF 基因转染可促进缺血性股骨头的血管新生,并增加骨形成,显著促进坏死骨的修复。楼晓等^[26]用 HGF 基因修饰的自体骨髓间充质干细胞治疗 1 例国际骨循环研究会分期为 III B 期的股骨头缺血性坏死患者,术后随访 9 个月,患者髋关节疼痛指数较治疗前显著降低,髋关节临床症状及活动度 Harris 评分均显著提高。这些证据皆表明 HGF 基因治疗股骨头缺血性坏死是有效的。

3.4 基因联合治疗

骨修复的细胞因子中, VEGF 和 BMP 均被认为是骨再生修复具有重要作用的关键物质。近年来的研究结果提示, VEGF 和 BMP 可能作用于骨形成的不同阶段,并存在协同作用, BMP 促进成骨细胞分泌 VEGF,使血管发生与骨形成成为相互关联、相互促进的过程^[27-28]。Zhang 等^[29]用 AAV 构建了 4 种基因系统:治疗组 AAV-VEGF165/BMP-7、AAV-VEGF165、AAV-BMP-7 及对照组 AAV-绿色荧光蛋白,以期用来治疗兔后肢缺血性坏死,8 周后观察到 AAV-VEGF165/BMP-7 组血管再生、原位骨化及骨钙沉积显著优于其他各组。

Li 等^[30]比较了用中药、VEGF 基因以及中药联合 VEGF 基因治疗兔股骨头缺血性坏死的疗效,与对照组比较发现,上述 3 种方法都有效果,但是中药联合 VEGF 基因治疗在促进缺血性坏死股骨头的血管再生和侧支循环重建等关键指标上明显优于其他各组。Cao 等^[31]用脱蛋白骨联合 VEGF165 治疗兔缺血性股骨头坏死,也得到了较为理想的效果。这些研究说明,适当的基因联合治疗,包括干细胞与基因联合治疗可以发挥基因和其他因素的优点,在治疗中起到正向协同作用,优于单纯基因治疗的效果。

4 其他新型疗法

孔繁荣等^[32]研究发现,体外冲击波疗法可以明显修复和重建骨组织,改善髋关节 Harris 评分,改善髋关节功能,因此认为它是一种疗效显著的、非侵入性治疗股骨头缺血性坏死的方法,而且并发症少,操作简单。常廷杰等^[33]发现髓心减压联合自体干细胞移植有较好的疗效。总之,随着研究的进展和技术的进步,各种新方法还会不断涌现。

5 基因治疗的监测

目前,临床诊断股骨头缺血性坏死的方法比较多,而且技术也相当成熟,然而还没有一种有效的方法可以早期无创性地监测缺血性股骨头坏死基因治疗后的修复过程以及治疗基因的表达情况。以往的早期监测多是有创地取组织进行免疫细胞化学、逆转录聚合酶链反应、Western blot 等监测,临床上不宜推广应用。因此,如何早期、无创、在体监测转基因干细胞移植的疗效极具意义,也是当今研究的热点。

传统的影像学大多是提供解剖学的信息,无法在组织形态发生改变之前提供更多的功能信息,因此,要实现早期无创性监测,必须开辟一条新的途径,从分子水平上进行监测。报告基因显像是近年来建立起来的分子影像技术,可提供基因表达的分子信息,是目前早期无创性监测治疗基因表达的有效方法。报告基因是一种编码可被检测的蛋白质或酶的基因,其表达产物很容易被鉴定。选择适当的载体,用基因工程技术将报告基因与治疗基因连接起来构建同源重组载体,由于报告基因与治疗基因的表达具有高度相关性,用来检测报告基因表达的高特异性的探针也能间接监测治疗基因的表达。

报告基因显像包括放射性核素报告基因显像、光学报告基因显像以及磁共振报告基因显像等。它们各有优缺点,核素报告基因显像灵敏度高、穿透力强,便于检测深部组织,但空间分辨率较低;光学报告基因显像灵敏度高但不能检测深部病变;磁共振报告基因显像具有较高的空间分辨率和组织分辨率,但是灵敏度较差。根据报告基因的编码产物不同,可分为以酶为基础的报告基因和以受体或配体为基础的报告基因等。以酶为基础的报告基因包括胸苷激酶、胞嘧啶脱氨酶、酪氨酸酶、精氨酸激

酶、肌酸酐激酶、 β -半乳糖苷酶、绿色荧光蛋白、萤火虫荧光素酶等；以受体或配体为基础的报告基因包括生长抑素受体、多巴胺 2 型受体、胃泌素释放肽受体、转铁蛋白受体及钠 / 碘同向转运体等^[34-35]。

由于具有灵敏度高（磁共振报告基因除外）、检测方便等特点，报告基因技术在启动子分析、监控转基因及其表达、细胞的信号转导与药物的筛选等领域有了广泛的应用^[36]。在活体监控转基因及其表达方面，报告基因显像已应用于各种肿瘤研究并取得了成功^[37-39]，在心血管方面也取得了不少成果^[40-42]。在越来越多的报告基因系统当中，核素报告基因由于具备较高的探测灵敏度（ 10^{-12} ~ 10^{-10} mol/L）和深度效应，具有较好的适用性。

为了克服单一报告基因显像的不足，双模式^[25,43]和多模式报告基因显像也成为当今研究的热点。通过基因工程技术将多种报告基因或治疗基因进行融合，由于各个基因在表达时具有高度相关性，因而报告基因显像可以对治疗基因的表达进行间接监测。

6 小结

基因治疗可以促进坏死股骨头的修复是不容置疑的，然而目前还没有一种无创性的早期监测手段见诸报道。用报告基因监测治疗基因的表达在体外研究中一般都能达到预期效果，但在动物模型研究中，限于仪器分辨率、灵敏度以及基因的表达量，其在体内监测股骨头缺血性坏死治疗基因的表达与修复仍处于探索阶段，目前尚未见成功的报道。因此，新的基因载体与分子探针的研究、多模式分子影像的发展将为股骨头缺血性坏死基因治疗的监测提供无创性的有效手段。

参 考 文 献

- [1] 张宇博, 彭昊, 方洪松, 等. 构建股骨头缺血坏死模型兔总胆固醇和三酰甘油的变化. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(28): 5126-5129.
- [2] 李彪, 刘劲松, 李克涛, 等. 激素性股骨头缺血性坏死兔模型的构建. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(41): 7678-7682.
- [3] 万小明, 范少勇, 彭太平. 股骨头缺血性坏死的实验研究进展. 实用中西医结合临床, 2003, 3(4): 69-70.
- [4] 李子荣. 科学诊断和治疗股骨头坏死. 中国修复重建外科杂志, 2005, 19(9): 685-686.
- [5] 廖云琼, 康永刚, 薛忠. 基因治疗概述. 现代农业科技, 2010, 1: 25.
- [6] 倪兵, 吴玉章. α -病毒载体在基因治疗中的作用. 第三军医大学学报, 2003, 25(15): 1396-1398.
- [7] 雷晓宇, 周新伏. 骨髓间充质干细胞的生物学特性以及在血液系统疾病中的应用. 临床医学, 2011, 31(1): 101-103.
- [8] 王云, 陶荣, 梁辉. 骨髓间充质干细胞在血液系统疾病中的研究进展. 白血病·淋巴瘤, 2010, 19(1): 58-61.
- [9] 代文杰, 姜洪池. 肝细胞基因转导载体系统应用进展. 中国普外基础与临床杂志, 2002, 9(1): 58-60.
- [10] 陈莎莎, 田玉科. 中枢神经系统组织特异性启动子在基因治疗中的研究及其进展. 国际麻醉学与复苏杂志, 2007, 28(3): 219-221.
- [11] 王健民, 侯军, Kurachi K. 原代小鼠骨骼肌细胞和 C2C12 细胞转入凝血因子 IX 基因后高效表达及分泌功能. 第二军医大学学报, 1999, 20(9): 593-597.
- [12] 南景龙, 李建军. 内皮祖细胞的培养鉴定及计数. 中华老年心脑血管病杂志, 2009, 11(11): 894-895.
- [13] 穆尼热, 刘景晶. 重组血管内皮生长因子的研究进展. 药物生物技术, 2000, 7(3): 190-192.
- [14] Joško J, Gwóźdź B, Jedrzejowska-Szypułka H, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its effect on angiogenesis. Med Sci Monit, 2000, 6(5): 1047-1052.
- [15] Yang C, Yang S, Du J, et al. Experimental study of vascular endothelial growth factor gene therapy for avascular necrosis of the femoral head. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2003, 23(3): 297-299, 316.
- [16] 刘保一, 赵德伟. 血管内皮细胞生长因子体外修饰骨髓基质干细胞关节镜下回植治疗兔股骨头坏死的研究. 中华医学杂志, 2009, 89(37): 2629-2633.
- [17] Urist MR. Bone: formation by autoinduction. Science, 1965, 150(3698): 893-899.
- [18] 彭吾训, 龚跃昆, 李世和, 等. BMP 在骨科领域中的临床应用研究进展. 中华现代临床医学杂志, 2005, 3(3): 215-218.
- [19] Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. Science, 1988, 242(4885): 1528-1534.
- [20] Lieberman JR, Daluiski A, Stevenson S, et al. The effect of regional gene therapy with bone morphogenetic protein-2-producing bone-marrow cells on the repair of segmental femoral defects in rats. J Bone Joint Surg Am, 1999, 81(7): 905-917.
- [21] Baltzer AW, Lattermann C, Whalen JD, et al. Genetic enhancement of fracture repair: healing of an experimental segmental defect by adenoviral transfer of the BMP-2 gene. Gene Ther, 2000, 7(9): 734-739.
- [22] Fang J, Zhu YY, Smiley E, et al. Stimulation of new bone formation by direct transfer of osteogenic plasmid genes. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(12): 5753-5758.
- [23] Nakamura T, Mizuno S. The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2010, 86(6): 588-610.
- [24] 党洪胜, 裴福兴, 沈彬, 等. 人肝细胞生长因子基因转染成骨细

- 胞移植治疗早期股骨头缺血性坏死的实验研究. 中华显微外科杂志, 2008, 31(1): 35-39.
- [25] So MK, Kang JH, Chung JK, et al. In vivo imaging of retinoic acid receptor activity using a sodium/iodide symporter and luciferase dual imaging reporter gene. *Mol Imaging*, 2004, 3(3): 163-171.
- [26] 楼晓, 宫恩年, 商丰元, 等. 肝细胞生长因子基因修饰间充质干细胞治疗股骨头坏死的探索性研究. *组织工程与重建外科杂志*, 2009, 5(2): 83-85, 107.
- [27] 李建飞, 肖裕华, 李绍琴, 等. 纤维蛋白胶复合 VEGF 和 BMP 诱导异位成骨的实验研究. *实用临床医学*, 2010, 11(7): 8-10.
- [28] 曾中华, 余黎, 龚玲玲, 等. 骨折愈合过程中 BMP-2 和 VEGF 的表达. *武汉大学学报: 医学版*, 2005, 26(4): 467-469, i002.
- [29] Zhang C, Wang KZ, Qiang H, et al. Angiogenesis and bone regeneration via co-expression of the hVEGF and hBMP genes from an adeno-associated viral vector in vitro and in vivo. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(7): 821-830.
- [30] Li JH, Wu YL, Ye JH, et al. Effects of blood-activating and stasis-removing drugs combined with VEGF gene transfer on angiogenesis in ischemic necrosis of the femoral head. *J Tradit Chin Med*, 2009, 29(3): 216-219.
- [31] Cao K, Huang W, An H, et al. Deproteinized bone with VEGF gene transfer to facilitate the repair of early avascular necrosis of femoral head of rabbit. *Chin J Traumatol*, 2009, 12(5): 269-274.
- [32] 孔繁荣, 梁玉江, 秦树光, 等. 体外冲击波修复重建骨组织结构治疗股骨头缺血性坏死的临床应用. *中国骨伤*, 2010, 23(1): 12-15.
- [33] 常延杰, 唐康来, 陶旭, 等. 自体血清培养 BMSCs 移植结合髓芯减压治疗早期股骨头缺血性坏死的初步应用. *中国修复重建外科杂志*, 2010, 24(6): 739-743.
- [34] 张龙江, 祁吉. 分子影像学报告基因显像的研究进展. *中国医学影像学技术*, 2005, 21(11): 1772-1775.
- [35] 张国鹏, 兰晓莉, 何勇, 等. ^{99m}Tc -亚锡葡庚糖酸钠结合 GGC 序列监测基因治疗的实验研究. *中华核医学杂志*, 2011, 31(2): 128-133.
- [36] 薛丽香, 童坦君, 张宗玉. 报告基因的选择及其研究趋向. *生理科学进展*, 2002, 33(4): 364-366.
- [37] Carlson SK, Classic KL, Hadac EM, et al. Quantitative molecular imaging of viral therapy for pancreatic cancer using an engineered measles virus expressing the sodium-iodide symporter reporter gene. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 192(1): 279-287.
- [38] Singh A, Massoud TF, Deroose C, et al. Molecular imaging of reporter gene expression in prostate cancer: an overview. *Semin Nucl Med*, 2008, 38(1): 9-19.
- [39] Li H, Li JZ, Helm GA, et al. Non-invasive imaging of firefly luciferase reporter gene expression using bioluminescence imaging in human prostate cancer models. *Biotechnol Appl Biochem*, 2007, 46(4): 179-184.
- [40] Anton M, Wittermann C, Haubner R, et al. Coexpression of herpesviral thymidine kinase reporter gene and VEGF gene for noninvasive monitoring of therapeutic gene transfer: an in vitro evaluation. *J Nucl Med*, 2004, 45(10): 1743-1746.
- [41] Higuchi T, Anton M, Saraste A, et al. Reporter gene PET for monitoring survival of transplanted endothelial progenitor cells in the rat heart after pretreatment with VEGF and atorvastatin. *J Nucl Med*, 2009, 50(11): 1881-1886.
- [42] Hu S, Cao W, Lan X, et al. Comparison of rNIS and hNIS as reporter genes for noninvasive imaging of bone mesenchymal stem cells transplanted into infarcted rat myocardium. *Mol Imaging*, 2011, 10(4): 227-237.
- [43] Shin JH, Chung JK, Kang JH, et al. Noninvasive imaging for monitoring of viable cancer cells using a dual-imaging reporter gene. *J Nucl Med*, 2004, 45(12): 2109-2115.

(收稿日期: 2012-02-17)

·消息·

职业性放射性疾病诊断中生物指标检测培训班第一轮通知

为了进一步贯彻实施《放射诊疗管理规定》(卫生部令第46号), 提高我国职业性放射性疾病诊疗工作者在辐射损伤生物评价检测方面的能力和水平, 推动我国辐射防护与安全工作的健康发展, 中国医学科学院放射医学研究所定于2012年10月在广州市举办职业性放射性疾病诊断中生物指标检测培训班。此培训项目已列入卫生部2012年全国放射卫生教育培训计划, 并为国家级继续医学教育项目。培训班将授予国家级医学继续教育I类学分10分, 并颁发结业证书。培训内容: (1)细胞遗传学基础; (2)淋巴细胞染色体畸变及微核的检测方法; (3)辐射损伤事故分析及远期效应; (4)辐射诱导的DNA损伤检测方法——彗星分析。欢迎全国放射性疾病诊断机构、疾病预防控制中心、监督中心、职业病防治院、国家及省级核辐射救治基地、医科院校以及从事放射医学基础和临床救治的相关人员参加。

有关培训班具体事宜的正式通知请见中国医学科学院放射医学研究所网站 (<http://www.irm-cams.ac.cn/html/main.asp>)。联系人: 张颖珍 (022-85682236, 13803000723, Email: zhangyz12345@yahoo.cn), 余义 (022-85683034, 13920709252)。传真: 022-85682236, 022-85683033。