

· 基础研究 ·

磁性生物陶瓷人工椎体靶向治疗椎骨肿瘤的可行性研究与大动物试验

娄朝晖 陈安民 吴华 夏劲松 袁松柳 孙淑珍 夏正才 赵明

【摘要】 目的 研究应用磁性生物陶瓷人工椎体靶向治疗椎骨肿瘤的可行性。方法 选择 2~4 岁健康山羊 4 只,椎体切除后行“磁性生物陶瓷人工椎体置换术”。山羊术后于前小腿外侧皮下静脉注射 $^{99m}\text{Tc}_4^-$ 标记的葡聚糖磁微粒(DMN)(0.1 mg/kg 体重), L_4 区域应用医用磁导向定位仪,磁场强度为 1 T。ECT 采集时间为:给药后 0~1 min 内,每 2 s 采集 1 次,共 30 次;此后,在给药后 20,40,60,80 min 各采集 1 次,动态观察在磁场条件下, $^{99m}\text{Tc}_4^-$ 标记的 DMN 在靶区的富集情况;同时对心、肝、脾、肾和肺等脏器进行同步 ECT 采集显像,动态观察 DMN 在体内的分布情况。结果 在体外磁场的作用下,ECT 显像显示给药 40 min 后磁区出现 $^{99m}\text{Tc}_4^-$ 标记的 DMN 富集,且富集的浓度随磁场作用的时间的延长而增高,80 min 时 DMN 在磁区的浓集继续增加。撤除外加磁场,DMN 浓集随即消失。结论 在体外磁场的作用下,具有顺磁性的磁性生物陶瓷的磁化强度升高,产生与体外磁场方向一致的体内小磁场,在体内、外磁场的联合作用下,具有超顺磁性的 DMN 浓集于磁性生物陶瓷人工椎体区域,可使局部定位更明确、具体,强化有效的靶向治疗效果,即形成“体腔内特定区域的靶向治疗”。

【关键词】 磁性生物陶瓷人工椎体; 靶向治疗; 葡聚糖磁性微粒

Feasibility of the targeting therapy as applied in the sheep after vertebra replacement with artificial magnetic bioceramic vertebral body LOU Zhao-hui*, CHEN An-min, WU Hua, XIA Jing-song, YUAN Song-liu, SUN Shu-zhen, XIA Zheng-cai, ZHAO Ming. *Department of Orthopaedics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

【Abstract】 **Objective** To study the possibility and effect of the targeting therapy in sheep applied with artificial magnetic bioceramic vertebral body replacement and intravenous injection of the dextran magnetic nanoparticles. **Methods** Magnetic guidance of $^{99m}\text{Tc}_4^-$ -labeled dextran nanoparticles was evaluated in sheep with the replacement of artificial magnetic bioceramic vertebral body in L_4 . The dextran magnetic nanoparticle was administered by intravenous injection. An outside magnetic field was applied in the back of L_4 . The localization of the dextran nanoparticles was determined in vivo by ECT, and the distribution of dextran nanoparticles in liver, lung, spleen, and kidney were also investigated. **Results** It was shown that the dextran nanoparticles was highly reactive to magnetic field, and concentrated at the predetermined site. The radioactivity accumulation in other organs, especially in liver, was significantly reduced due to the presence of the outside magnetic field. When the magnetic field was removed, the radioactivity accumulation in the back disappeared. **Conclusion** The magnetic bioceramic has good paramagnetism and its intensity of magnetization could be raised when the extra-corporeal magnetic field is applied. As a result, the local magnetic field is reinforced, and its direction is coincident with the extra-corporeal magnetic field. Therefore the local reinforced targeting therapy could be formed around the area of the artificial magnetic bioceramic vertebral body when the dextran magnetic nanoparticles were attracted by the double magnetic field and concentrated in the target field.

【Key words】 Artificial magnetic bioceramic vertebral body; Targeting therapy; Dextran magnetic nanoparticle

椎骨肿瘤由于位置较深,并靠近脊髓,故难以实施根治性手术,且术后复发率较高^[1,2]。目前,各国科学家都致力于提高椎骨肿瘤的综合治疗水平,以延长患

者生存期,提高其生存率。因此,我们应用新型复合生物材料——磁性生物陶瓷制作生物陶瓷人工椎体(中国专利,CN 2495278),对椎体切除的山羊行“人工椎体置换术”,在体外磁场作用下,观察新型靶向制剂——磁性葡聚糖微粒(dextran magnetic nanoparticle, DMN)^[3]在山羊体内的分布情况,现将大动物试验报道如下。

基金项目:湖北省科技攻关计划重点项目(No. 2001AA307B10)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科(娄朝晖、陈安民、吴华、夏劲松、赵明);华中科技大学物理系(袁松柳、夏正才);武汉理工大学材料工程学院(孙淑珍)

材料与方法

一、磁性生物陶瓷人工椎体及动物模型的制作

试验动物选择 2~4 岁健康山羊 4 只,平均体重 29.2 kg。磁性生物陶瓷人工椎体由磁性生物陶瓷、脊柱前路解剖型固定钢板(中国专利,CN 2477152)和骨水泥 3 个部分组成,下面分步具体介绍。

(一) 磁性生物陶瓷制作与检测

磁性生物陶瓷是由含有 ZnFe_2O_4 的磁性材料合成的多孔磷酸三钙、生物玻璃外加成孔剂复合成粉料,采用烧结法制备而成^[4,5]。

1. 制作过程:将配好的磁性生物陶瓷粉料混匀,造粒后用钢模压铸成型,然后于硅碳棒炉中煅烧,200~600℃缓慢升温并适当保温,使有机物挥发,形成一定孔隙并使材料具有一定的强度;730℃和 990℃时各保温 1 h,使生物玻璃成核,形成微晶玻璃;1 150℃时保温 30 min,空气中冷却,制备成 80 mm × 40 mm × 20 mm 磁性生物陶瓷。

2. 性能检测:取磁性生物陶瓷,检测其抗折强度、体积密度、气孔率、吸水率、气孔径大小和抗腐蚀性能等。

3. 电、磁性能检测:采用 PPMS Quantum Design 系统(physical property measurement system)测定磁性生物陶瓷磁化曲线。

(二) 脊柱前路解剖型固定钢板的制作

收集山羊椎体,体外测量山羊腰椎椎体前缘轮廓曲线的弧度,取测量均值。采用钛合金管材加工制作脊柱前路解剖型固定钢板,表面喷砂成型。

(三) 动物模型的制作

实验动物常规禁食 48 h,经氯胺酮诱导,气管插管,安氟醚吸入麻醉,取右下腹腹膜外斜切口依次切开皮肤、皮下组织和肌层,暴露 L_4 椎体并切除。然后安装脊柱前路钢板,用骨水泥和磁性生物陶瓷共同组成磁性生物陶瓷人工椎体,止血后逐层缝合切口,术后常规应用抗生素治疗 3 d。

二、DMN 的制备及测定

1. 主要仪器与试剂:葡聚糖 T-40 医用纯(美国 Sigma 公司),台式高速离心机(美国 Beckman 公司),恒温摇床(中国科学院武汉科学仪器厂),超净工作台(苏州净化设备厂),电子天平(Mettler Toledo 公司),去离子水,JSM T300 扫描电镜, $^{99}\text{Tc}_4^-$,Millennium VG GE 型 ECT 显像仪(由同济医院核医学科提供)及医用磁导向定位仪(武汉冶金研究所提供),其它试剂均为分析纯,使用前未作任何处理。

2. 方法及过程:采用共沉淀法^[6]制备 DMN,将葡聚糖 T-40 水溶液与 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{FeCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 水溶液

混合均匀,搅拌时加入氨水溶液,加热至 70℃ 反应 1 h。反应产物冷却后经离心除去体系中的大粒子和聚集物,用 Sephacryl S-300 凝胶柱进行分离,弃去非磁性组分,磁性组分(即 DMN)用去离子水透析后冻干封存。

取 $^{99}\text{Tc}_4^-$ 20mCi,加入 SnCl_2 1 ml (10 mg/ml,用 0.05 N HCl 配制),在酸性条件下进行还原反应,得到游离的 $^{99}\text{Tc}_4^-$ 。在 DMN 与 DTPA 的联接物中加入游离的 $^{99}\text{Tc}_4^-$,室温下混合即可得到 $^{99}\text{Tc}_4^-$ 标记的 DMN,放化纯测定大于 95%。

3. 应用扫描电镜检测葡聚糖磁性微粒 DMN 的形态和粒径。

三、磁性生物陶瓷人工椎体的靶向治疗

取术后 2 个月的健康山羊 4 只,于山羊前小腿外侧皮下静脉注射 $^{99}\text{Tc}_4^-$ 标记的 DMN (0.1 mg/kg 体重), L_4 区域体外应用医用磁导向定位仪,磁场强度为 1 T。ECT 采集时间为:给药后 0~1 min 内,每 2 s 采集 1 次,共 30 次;给药后 20,40,60,80 min 各采集 1 次,动态观察在磁场条件下, $^{99}\text{Tc}_4^-$ 标记的 DMN 在靶区的富集情况。与此同时,对肝、脾、肾和肺等脏器进行同步 ECT 采集显像,动态观察并记录 $^{99}\text{Tc}_4^-$ 标记的 DMN 在体内的分布情况。给药 80 min 后,撤去医用磁导向定位仪,ECT 采集影像,对比观察在无磁场条件下, $^{99}\text{Tc}_4^-$ 标记的 DMN 在原磁区的滞留情况。

ECT 显像条件:矩阵 128 × 128,计数 (2~3) × 10⁵,采用低能通用型准直器收集影像。

四、统计学分析

所有数据应用统计分析软件 SAS 6.12 进行 F 检验, $P < 0.01$ 为差异有显著性意义。

结 果

一、磁性生物陶瓷性能检测(表 1)

表 1 磁性生物陶瓷理化性能测试结果

性能参数	范围	均值
抗折强度 (MPa)	16.43 ~ 27.06	23.39
体积密度 (g/cm^3)	1.802 ~ 2.786	2.203
气孔率 (%)	26.78 ~ 41.52	33.76
吸水率 (%)	7.65 ~ 14.32	10.98
气孔径大小 (μm)	136 ~ 342	225
抗腐蚀性能 (%)	0.011 ~ 0.019	0.016

二、磁性生物陶瓷的电、磁性能检测

磁性生物陶瓷表现出较好的顺磁性,外磁场在 -10 000 ~ 10 000 Oe 区间表现为磁化快、退磁也快,饱和磁化强度约为 0.84253 emu (图 1)。

三、DMN 的形态和粒径

扫描电镜下,DMN 呈圆球形,大小相对均匀。取 100 个 DMN 进行计算机图像处理,测得毫微粒的平均

直径为 $(174.0 \pm 42.1) \text{ nm}$, 扫描电镜显示 DMN 形状及均匀性较佳(图 2)。

四、试验动物情况

实验动物完成磁性生物陶瓷人工椎体置换后的 X 线正位片见图 3。

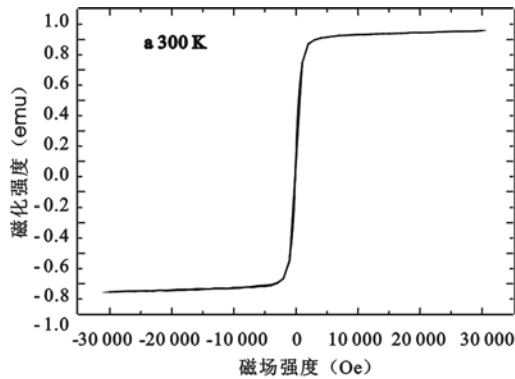


图 1 磁性生物陶瓷磁化曲线

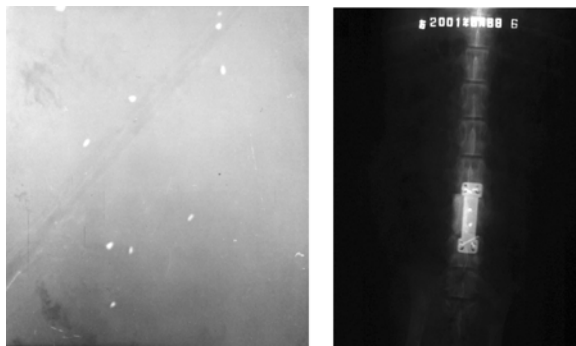


图 2 磁性毫微粒电镜图 图 3 试验动物术后 1 个月 X 光片

五、磁性生物陶瓷人工椎体靶向治疗的大动物试验结果

1. 腰背部在外加磁场作用下, 给药 40, 60 和 80 min 后的 ECT 显像结果见图 4, 5 和 6。提示给药 40 min 后, 靶区出现 $^{99\text{M}}\text{Tc}_4^-$ 标记的 DMN 富集, 60 min 时 $^{99\text{M}}\text{Tc}_4^-$ 标记的 DMN 在靶区富集明显, 80 min 更明显。说明在磁场作用的靶区部位, 随着磁场作用时间的延长, 放射性标记的 DMN 富集密度越大。

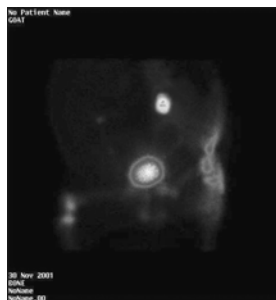


图 4 给药 40 min 的 ECT 显像

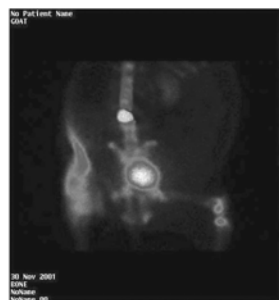


图 5 给药 60 min 的 ECT 显像

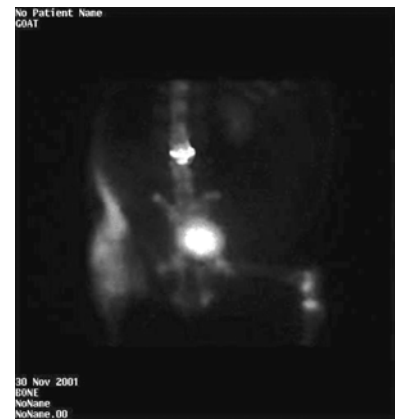


图 6 给药 80 min 的 ECT 显像

2. 给药后不同时间, $^{99\text{M}}\text{Tc}_4^-$ 标记的 DMN 在体内的分布情况见表 2。实验动物体内各区域 DMN 分布百分比经 F 检验, $P < 0.01$, 差异具有显著性意义。

表 2 给药后不同时间 $^{99\text{M}}\text{Tc}_4^-$ 标记的 DMN 在体内的分布情况 (%)

分布范围	20 min	40 min	60 min	80 min
肝	32 ~ 44	25 ~ 34	22 ~ 30	19 ~ 27
肺	12 ~ 20	9 ~ 14	7 ~ 10	4 ~ 7
脾	7 ~ 10	6 ~ 8	4 ~ 7	1 ~ 5
肾	< 1	< 1	< 1	< 1
腰背部(磁区)	26 ~ 38	35 ~ 47	44 ~ 61	57 ~ 68

3. 撤去医用磁导向定位仪后, 实验动物腰背部的 ECT 显像提示, $^{99\text{M}}\text{Tc}_4^-$ 标记的 DMN 在原磁区的富集立即消失(图 7)。

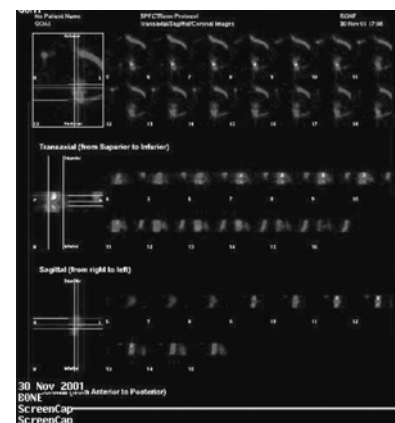


图 7 撤去外磁场后 ECT 横断面显像

讨 论

一、磁导向靶向治疗的研究进展

靶向治疗是将治疗药物或抗体等与一定的药物载体系统相结合, 在特定的导向机制(如磁场、抗体导向性等)作用下, 将药物运输到特定的靶器官发挥治疗作用^[7]。靶向治疗可使治疗部位的药物浓度明显提

高,简化给药方式,同时可减少用药量并降低治疗费用,降低药物对全身的毒、副作用,较适于恶性肿瘤术后化疗。磁性微粒(微球)载体一直是各国学者研究的靶向制剂。目前,局部应用的平阳霉素磁性微球已成功用于口腔颌面部海绵状血管瘤的靶向治疗^[8];口服阿霉素磁性蛋白微球也已成功地用于胃癌的靶向治疗,并取得了满意的临床效果^[9,10]。但以上两种制剂微粒直径较大,不能用于静脉注射,限制了磁导向靶向肿瘤治疗的进一步发展。

载药磁性微粒(如 DMN)是目前国内、外磁导向药物和医用纳米材料领域研究的最新进展之一,是靶向制剂中粒径最小的一种,目前可达 20 ~ 100 nm,具有独特的小尺寸效应和界面效应^[11]。研究表明^[12]: DMN 具有较强的超顺磁性,磁感应性好,可供静脉注射,在外加磁场作用下可引导负载物质在体内定向移动和定位浓集(DMN 在靶区的滞留率可达 100%)。DMN 在体内可逃过 Kupffer 细胞的吞噬,通过与其结合的配体选择性地定位于肿瘤细胞(如结合高度亲和癌细胞表面受体的小肽),发挥主动靶向作用,协同 DMN 的磁导向作用,完成对靶器官、靶细胞甚至细胞内靶结构的选择性导入。另外,DMN 具有优良的生物相容性和可溶解性,在溶液中的稳定性好,无毒、副作用,适宜静脉给药。更重要的是,高分子葡聚糖上的活性基团经过表面修饰,可同时负载或包覆多种功能分子(如酶、抗体、肽、DNA 及 RNA),从而制备多功能磁性纳米材料复合物。通过选择亲肿瘤的小肽或抗体与磁性纳米材料联结,利用磁性和生物导向双重定位,使治疗媒介稳定均匀地分布于肿瘤病灶。如同时标记放射性核素,在靶向基因治疗的同时进行内照射,可更有效地杀死肿瘤细胞。因此,利用 DMN 作为载体,可构建出靶向性高、安全、高效的多功能肿瘤基因传导和复合治疗系统。另外,由于葡聚糖的包裹,延长了 DMN 的体内循环时间,防止了与其它物质的反应及变性^[13,14]。

目前,DMN 已经被广泛地用作磁共振造影剂,成功地应用于血管造影、转移瘤淋巴造影和肝脏肿瘤信号增强造影^[15,16]。临床实践的成功,从另一个方面证实了 DMN 的安全、有效性。截止目前,DMN 作为磁共振造影增强剂,大量地应用于临床诊断,没有发生严重的副反应,无严重的致癌、致畸、致突变等报道,为 DMN 靶向治疗的临床应用积累了丰富的数据。

二、腔内特定区域靶向治疗增强效应的形成与初步评价

研究证实:新型复合生物材料——磁性生物陶瓷具有较好的生物相容性及较强的生物愈合能力,适用于骨缺损的修复和再造^[4,5]。本研究显示:磁性生物

陶瓷具有较好的顺磁性,外磁场在 -10 000 ~ 10 000 Oe 区间表现为磁化快、退磁也快,饱和磁化强度约为 0.84253 emu。另外,顺磁性物质的磁化方向与外磁场的方向相同^[17]。因此,行磁性生物陶瓷人工椎体置换的山羊静脉注射 DMN 并于 L₄ 局部应用体外磁场后,将产生两个直接效应:(1)体内磁性生物陶瓷的磁化——磁化强度增高,在椎体置换区域很快形成一个局部“体内局部强化磁场”,其方向与体外磁场的方向一致;(2)DMN 磁化、吸引并浓集至靶区——磁性生物陶瓷的磁化强度增高及“体内局部强化磁场”的形成可同时再作用于 DMN,在体腔内对 DMN 形成局部靶区双磁场的叠加增强效应,产生局部 DMN 浓集,有利于靶向治疗。

由于人体结构复杂多样,既往仅在体外应用外磁场,利用其靶向吸引作用,范围相对较大和分散、并不太明确,因此治疗药物很难达到并集中浓集于体腔内深部的特定治疗区域^[7]。应用磁性生物陶瓷人工椎体可以克服这一缺陷。椎骨肿瘤切除后,可局部植入磁性生物陶瓷人工椎体以修复骨缺损,再应用体外磁场结合 DMN 携带抗癌药。进行靶向治疗时,在外磁场的作用下具有顺磁性的磁性生物陶瓷磁化,并产生与体外磁场方向一致的“体内局部强化磁场”,在体内、外磁场的联合作用下,DMN 可以携带抗癌药在原肿瘤的手术切除区域形成治疗药物浓集,使定位更明确、具体,靶向治疗效果更有效,即形成体腔内特定区域的靶向治疗的增强效应。

研究结果显示,靶区 L₄ 腰背部 DMN 浓集显著高于其他部位,说明局部应用磁性生物陶瓷人工椎体结合 DMN 行靶向治疗具有一定的可行性。但前提是体外磁场足够大,体内磁性生物陶瓷才能进一步磁化,使磁化强度进一步提高。另外,在体外磁场的作用下,局部磁性生物陶瓷还可以产生微弱的磁感应电流与磁感应电动势,磁感应电流可以刺激并增强材料与骨组织的生物连接,形成生物愈合。对于定位明确的局部复发肿瘤,还可以利用磁性材料的磁滞热效应,在体外磁场的作用下,使体内部陶瓷温度升高产生局部热疗效果,从而杀灭癌细胞。

综上所述,在行磁性生物陶瓷人工椎体置换的山羊体内应用 DMN 进行靶向治疗的试验说明:在体外磁场的作用下,具有顺磁性的磁性生物陶瓷磁化并产生与体外磁场方向一致的“体内局部强化磁场”,在体内、外磁场的联合作用下,DMN 可以携带抗癌药等在原肿瘤的手术切除区域形成治疗药物浓集,使定位更为明确、具体,靶向治疗效果更为有效,即形成体腔内特定区域的靶向治疗的增强效应。DMN 具有较好的超顺磁性,在外界磁场的作用下能够浓集于治疗靶区,

同时使其在肝、脾、肺、肾组织中的分布明显减少,这样有利于减低药物的副作用。与常规用药途径以及剂量相比,可以明显减少药物剂量,提高疗效,实现靶向治疗。另外,磁性生物陶瓷优良的电、磁性能还可能被应用于“新型电疗”,增强生物材料的生物愈合以及局部热疗效果,杀灭复发的癌细胞。本研究说明了新型生物材料临床应用前景良好,但是本课题所涉及的 DMN 及磁性生物陶瓷仍有待改进,并正在进一步研究中。

致谢:本研究得到武汉理工大学特种陶瓷研究室、华中科技大学物理系、北京航空材料研究院、北京京航生物医学工程公司的大力支持,特此感谢!

参 考 文 献

- 1 Aebi M. Spinal metastasis in the elderly. *Eur Spine J*, 2003, 2: S202-213.
- 2 Milker-Zabel S, Zabel A, Thilmann C. Clinical results of retreatment of vertebral bone metastases by stereotactic conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55: 162-167.
- 3 Jijiwa H, Watanabe N, Hattori T, et al. Passage of dextran magnetite nanoparticles through the subcupular space of the pigeon. *Biol Sci Space*, 2001, 15: 405-408.
- 4 吴华,朱通伯,孙淑珍,等. MPTCP 和 PTCP 陶瓷治疗兔骨缺损的对比研究. *中华骨科杂志*, 1995, 15: 36-39.
- 5 易伟宏,傅荫宇,李贺君,等. pBMP/MPTCP 复合人工骨治疗骨缺损临床应用的初步报告. *中国现代医学杂志*, 1999, 9: 27-28.
- 6 Okon E, Pouliquen D, Okon P. Biodegradation of magnetite dextran nanoparticles in the rat: a histologic and biophysical study. *Lab Invest*, 1994, 71: 895-903.
- 7 Mitra S, Gaur U, Ghosh PC. Tumour targeted delivery of encapsulated dextran-doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. *J Control Release*, 2001, 74: 317-323.
- 8 郭军,李澄,吴汉江. 平阳霉素磁性微球靶向治疗口腔颌面部海绵状血管瘤 25 例临床报告. *南京铁道医学院学报*, 2000, 19: 112-114.
- 9 陶凯雄,陈道达,王国斌. 阿霉素磁性蛋白微球靶向治疗胃癌的实验研究及临床应用. *中华外科杂志*, 1999, 37: 205-208.
- 10 陶凯雄,陈道达,吴在德. 阿霉素磁液术前靶向治疗胃癌的临床应用. *中华普通外科杂志*, 2001, 16: 255.
- 11 Lacava LM, Lacava ZG, Da Silva MF. Magnetic resonance of a dextran-coated magnetic fluid intravenously administered in mice. *Biophys J*, 2001, 80: 2483-2486.
- 12 Dubowitz DJ, Bernheim KA, Chen DY. Enhancing fMRI contrast in awake-behaving primates using intravascular magnetite dextran nanoparticles. *Neuroreport*, 2001, 8: 2335-2340.
- 13 Moore A, Marecos E, Bogdanov A. Tumoral distribution of long-circulating dextran-coated iron oxide nanoparticles in a rodent model. *Radiology*, 2000, 214: 568-574.
- 14 Passirani C, Barratt G, Devissaguet JP. Long-circulating nanoparticles bearing heparin or dextran covalently bound to poly (methyl methacrylate). *Pharm Res*, 1998, 15: 1046-1050.
- 15 Wang YX, Hussain SM, Krestin GP. Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. *Eur Radiol*, 2001, 11: 2319-2331.
- 16 Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003, 348: 2491-2499.
- 17 李国栋, 编著. 当代磁学. 合肥: 中国科学技术大学出版社, 1998. 8.

(修回日期: 2003-11-24)

(本文编辑: 吴 倩)

· 消息 ·

2004 年国家级继教项目“康复医学新技术(脊柱疾患)” 学习班招生通知

由中山大学附属第二医院和香港理工大学康复科学系联合举办的 2004 年国家级继教项目“康复医学新技术(脊柱疾患)学习班”(编号 2004-03-10-110)定于 2004 年 8 月在广州举办。现将有关事项通知如下。

主要内容 ①脊柱应用解剖及进展;②脊柱影像学诊断与鉴别诊断(CT, MRI 读片);③脊柱生物学及其临床应用;④颈肩腰腿痛的诊断及治疗进展;⑤脊柱关节松动术(手法);⑥脊髓损伤临床评定;⑦脊髓损伤后尿失禁的评定与处理;⑧平衡功能评定;⑨步态分析及减重训练;⑩骨科疾患中疼痛的评定与处理。

其它事项 ①招生对象:各级医院开展骨科疾患康复科室的医、护、治疗人员,计划招生 50 人;②时间安排:2004 年 8 月 20 日~23 日,20 日全天报到,24 日撤离;③学费及学分:学费 650 元,食宿统一安排,费用回原单位报销。凡参加学习者均可获 I 类学分 8 分;④报名方式:请填写回执并寄回 510120 广州市沿江西路 107 号中山大学附属第二医院继续教育科张老师收;⑤报到地点:中山大学附属第二医院中山楼 707 室;⑥联系电话:020-81332689, 020-81332066;传真:020-81332853。

中山大学附属第二医院康复医学科
香港理工大学康复科学系