

·基础研究·

负重游泳运动对膝关节骨性关节炎大鼠关节软骨及运动能力的影响

袁望舒¹ 陈丽霞¹ 金光¹ 刘颖¹ 刘淑芬¹

摘要

目的:观察负重游泳运动对膝关节骨性关节炎(OA)大鼠关节软骨及运动能力的影响,探讨负重游泳运动防治膝OA的机制,为临床采用负重游泳运动防治膝OA提供理论依据。

方法:将50只雄性Wistar大鼠随机分为空白组(20只)和模型组(30只),模型组大鼠采用木瓜酶注射法建立膝关节骨性关节炎模型,造模完成后在空白组和模型组大鼠中各抽取10只,进行以下测定:①肉眼及光镜下观察大鼠膝关节软骨形态及病理学改变并评分;②免疫组化法观察大鼠膝关节软骨中基质金属蛋白酶(MMP-13)阳性细胞的数量;③评价大鼠的运动能力。将剩余的模型组大鼠随机分为负重游泳组(10只)和对照组(10只)。剩余空白组及对照组大鼠不予以任何干预,负重游泳组大鼠接受6周的负重游泳运动后,对三组大鼠进行上述3项指标的测定。

结果:负重游泳运动后,负重游泳组大鼠关节软骨面大体观分值、镜下观Mankin分值、软骨中MMP-13阳性细胞数较对照组大鼠明显减少;运动能力较对照组明显增加($P < 0.05$)。

结论:负重游泳运动能够延缓膝OA模型大鼠膝关节软骨细胞的进一步破坏,并能够提高膝OA模型大鼠的运动能力。负重游泳运动可作为治疗膝OA的运动疗法。

关键词 膝关节骨性关节炎;负重游泳运动;关节软骨;基质金属蛋白酶;运动

中图分类号:R684,R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2014)-01-0014-06

The effects of loaded swimming exercise on articular cartilage and exercise abilities in knee osteoarthritis model rats/YUAN Wangshu,CHEN Lixia,JIN Guang, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2014, 29(1): 14—19

Abstract

Objective:To observe the effects of loaded swimming exercise on articular cartilage and exercise abilities in knee osteoarthritis(KOA) model rats, and to discuss the mechanism of loaded swimming exercise in treating KOA, to offer the theoretical evidence that loaded swimming exercise used in clinical practice.

Method:A total of 50 male Wistar rats were divided randomly into a normal group(20 rats) and a model group (30 rats). Rats in model group were established into knee osteoarthritis models by injecting papain. When models were performed, 10 rats were taken from normal group and model group: ①Morphological and pathological changes of knee articular cartilage in rats were observed with eyes and optical microscopes, then scored;② Expression of matrix metalloproteinase-13(MMP-13) of knee articular cartilage in rats were observed by using immunohistochemical technology;③Exercise abilities of rats were evaluated. The rests of model group were subdivided into a loaded swimming subgroup (10 rats) and a control group (10 rats). There was no extra intervention in rats of normal sub group or control subgroup. Rats in loaded swimming subgroup took loaded swimming exercise for 6 weeks. After that, the 3 above mentioned indicators were measured in all groups.

Result:The scores of pathological changes and expression of MMP-13 of knee articular cartilage in loaded

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.01.004

1 北京协和医院物理医学康复科,100005

作者简介:袁望舒,女,硕士;收稿日期:2013-02-18

swimming subgroup decreased significantly compared with the control subgroup($P < 0.05$), and the exercise abilities increased significantly compared with the control subgroup($P < 0.05$).

Conclusion: Loaded swimming exercise can delay the articular cartilage damage, and can increase the exercise abilities of KOA model rats. Loaded swimming exercise can be a physical therapy for KOA.

Author's address Peking Union Medical College Hospital, Beijing, 100005

Key word knee osteoarthritis; loaded swimming exercise; articular cartilage; matrix metalloproteinase; exercise

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是一组有不同病因但有相似的生物学、形态学和临床表现的疾病。该病不仅发生关节软骨损害,还累及整个关节,包括软骨下骨、韧带、关节囊、滑膜和关节周围肌肉,最终发生关节软骨退变、纤维化、断裂、溃疡及整个关节面的损害,负重较大的膝关节是其好发部位之一^[1]。目前,对于膝OA的治疗大多采取口服药物、关节镜下手术、关节腔内注射、物理因子等方法,但疗效均不理想,都没有从根本上终止OA的病理变化。在众多的治疗膝OA的方法中,运动训练以其无创、高效、持久的特点已受到国内外越来越多的专家的重视。本研究将运动训练中的肌力训练、关节活动度训练及减轻膝关节压力训练三者相结合,创新性地提出负重游泳的治疗方案^[2-4]。通过动物实验的方法得出相关数据,评价并探讨负重游泳运动对治疗膝OA的作用,希望能够对膝OA的临床治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组与实验步骤

1.1.1 造模阶段:将50只雄性Wistar大鼠随机分为空白组(20只)和模型组(30只)。向模型组(30只)大鼠右膝关节腔内注射4%木瓜蛋白酶20 μ l,每隔3d注射1次,连续注射3次(即第1天、第4天、第7天注射)。注射完成后标准饲养28d,造模完成^[5]。造模完成后,将空白组大鼠和模型组大鼠分别随机处死10只,进行各项指标的测定。

造模成功的标准为:

大体观:①关节内组织充血、肿胀;②关节软骨色泽灰暗、透明度差;③关节面糜烂,软骨缺损。

镜下观:④软骨细胞增生、排列紊乱;⑤软骨陷窝变小或消失;⑥HE染色时软骨基质染色变浅。

符合以上3项或以上者,认为造模成功。

1.1.2 干预阶段:空白组剩余10只。将剩余的模型

组(20只)随机分为对照组(10只)和负重游泳组(10只)。空白组及对照组大鼠,继续正常饲养,不做任何运动。负重游泳组大鼠进行渐进负重游泳运动训练。负重游泳训练干预6周后,处死全部大鼠,进行各项指标的测定。

负重游泳运动:负重游泳训练采用在大鼠腹部系上相当重量硬币的方法,在33—36℃的温水浴中进行,水深50—60cm,每只大鼠占有的水面积 $\geq 500\text{cm}^2$ 。进行为期六周的渐进适应性负重游泳运动(负重为自身体重的1%—5%)^[6]。周一至周五每天训练1次,周六周日休息。

各项指标的采集与检测:①运动能力的测定:将大鼠放入实验动物跑台,让大鼠以18m/min的速度在跑台上运动。记录大鼠运动力竭的时间(精确至1min)。②病理学检查:大体观察:处死实验动物后,剥离出右膝关节股骨端,剥离同时肉眼观察关节软骨退行性改变的程度并评分。具体评分方法参照关节软骨面的大体观评分标准^[7]。

光镜下观察其组织学改变:处死Wistar大鼠后取右膝关节股骨内髁关节面软骨组织0.3cm \times 0.3cm \times 0.3cm,标本经冲洗、固定、脱钙、脱水、透明、浸蜡、包埋、切片后,进行HE染色并封片。镜下观察软骨情况,按Mankin评分原则^[8]为切片评分。

关节软骨中MMP-13细胞百分数的表达:将石蜡切片常规脱蜡入水,经1%甲醇双氧水浸泡10min后蒸馏水冲洗。切片上滴加抗原修复液,室温10min,0.1M PBS洗3次 \times 5min;然后在切片上滴加正常山羊血清封闭液,室温20min。甩去多余液体,不洗。然后在切片上滴加兔抗大鼠MMP-13,4℃过夜,0.1MPBS洗3次 \times 5min。然后在切片上滴加生物素化第二抗体(IgG),37℃ 20min,0.1M PBS洗3次 \times 5min;切片上滴加辣根酶标记链霉卵白素工作液(S-A/HRP),37℃ 20min,0.1M PBS洗3次 \times 5min。DAB染色显示为棕黄色或棕褐色。

参考 Pelletier 等^[9]的方法,软骨切片随机选取 6 个高倍镜视野(400 倍),其中 3 个位于软骨表层和中上层,另 3 个位于软骨中下层和下层。计算每个视野的阳性细胞数和细胞总数,MMP-13 的表达量用细胞百分数,即阳性细胞数占细胞总数的百分比表示。

1.2 统计学分析

将各组的数据用 SPSS 13.0 统计软件进行数据的统计分析,将数据进行正态性检验和方差齐性检验,服从正态分布且方差齐性的数据。同组实验前后的数据比较采用独立样本 *t* 检验,组间数据的比较采用单因素方差分析;不服从正态分布的数据,结果以 P50(P25,P75)表示;采用独立样本秩和检验。 $P < 0.05$ 被认为所检验的差异具有显著性意义。

2 结果

2.1 膝 OA 模型大鼠关节软骨病理学评价

2.1.1 大体观察:实验前(负重游泳干预前),模型组大鼠关节软骨面大体观分值较空白组大鼠有所增加,且其差异具有显著性意义。实验后(负重游泳干预后),负重游泳组大鼠关节软骨面大体观分值较对照组大鼠有所减少,较空白组大鼠有所增加,且其差异均具有显著性意义。实验前后,组内差异无显著性意义。见表 1。

2.1.2 光镜下观察其组织学改变:实验前(负重游泳干预前),模型组大鼠关节软骨 Mankin 评分的分值较空白组大鼠有所增加,且其差异具有显著性意义。实验后(负重游泳干预后),负重游泳组大鼠关节软骨 Mankin 评分的分值较对照组大鼠有所降低,较空白组大鼠有所增加,且其差异均具有显著性意义。实验前后,组内差异无显著性意义。见表 2,图 1—4。

2.2 大鼠运动能力的评价

实验前(负重游泳干预前),模型组大鼠跑台运动时间较空白组大鼠有所减少,且其差异具有显著性意义。实验后(负重游泳干预后),负重游泳组大鼠跑台运动时间较对照组大鼠有所提高,且差异均具有显著性意义;较空白组大鼠有所提高,但其差异无显著性意义。对照组大鼠跑台运动时间较空白组大鼠均有所减少,且差异均具有显著性意义;实验前

后,负重游泳组大鼠跑台运动时间有所增加,且其差异具有显著性意义。见表 3。

2.3 关节软骨中 MMP-13 细胞百分数的表达

实验前(负重游泳干预前),模型组大鼠关节软骨中 MMP-13 细胞百分数较空白组大鼠有所增加,且其差异具有显著性意义。实验后(负重游泳干预后),负重游泳组大鼠关节软骨中 MMP-13 细胞百分数较对照组大鼠有所减少,较空白组大鼠有所增加,且其差异均具有显著性意义。实验前后,对照组大鼠关节软骨中 MMP-13 细胞百分比有所增加,且差异具有显著性意义。见表 6,图 5—8。

表 1 实验前后各组大鼠关节软骨面大体观评分的分值 P50(P25,P75)

	负重游泳组	对照组	空白组
实验前	3.00(2.00,3.25) ^①	3.00(2.00,3.25) ^①	0.00(0.00,0.00)
实验后	2.00(2.00,2.25) ^②	3.00(3.00,4.00) ^②	0.00(0.00,0.00) ^②

①实验前与空白组比较 $P < 0.05$;②实验后任意两组比较, $P < 0.05$

表 2 实验前后各组大鼠关节软骨 Mankin 评分的分值 P50(P25,P75)

	负重游泳组	对照组	空白组
实验前	9.00(7.00,11.25) ^①	9.00(7.00,11.25) ^①	0.00(0.00,0.25)
实验后	8.00(6.00,9.25) ^②	11.00(8.50,13.25) ^②	0.00(0.00,0.25) ^②

①实验前与空白组比较 $P < 0.05$;②实验后任意两组比较 $P < 0.05$

表 3 实验前后各组大鼠跑台运动的时间 ($\bar{x} \pm s, \text{min}$)

	负重游泳组	对照组	空白组
实验前	52.88±10.60 ^{①③}	52.88±10.60 ^①	66.63±11.10
实验后	69.00±11.19 ^{②③}	51.63±10.23	67.75±12.77 ^②

①实验前与空白组比较 $P < 0.05$;②实验后与对照组比较 $P < 0.05$;

③实验前后组内比较 $P < 0.05$

表 4 实验前后各组大鼠关节软骨中 MMP-13 细胞百分数 ($\bar{x} \pm s, \%$)

	负重游泳组	对照组	空白组
实验前	36.40±3.22 ^①	36.40±3.22 ^{①③}	1.90±0.53
实验后	35.20±3.64 ^②	47.70±4.06 ^{②③}	1.90±0.43 ^②

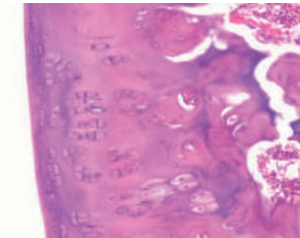
①实验前与空白组比较 $P < 0.05$;②实验后任意两组比较 $P < 0.05$;

③实验前后组内比较 $P < 0.05$

3 讨论

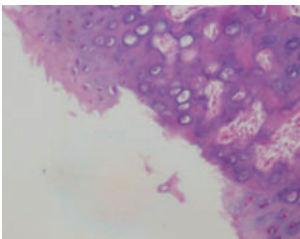
OA 是一种以关节软骨退行性变和继发性骨质增生为特征的慢性关节疾病。关节软骨属于透明软骨,组织结构特殊,其内无神经、血管、淋巴管,幼年关节软骨虽可由软骨下通路获得部分营养,但成年关节软骨却没有软骨下营养通路^[10-11]。因关节软骨的营养代谢途径极为贫乏,故关节软骨是修复能力

图1 空白组大鼠膝关节股骨 (HE染色,×200)



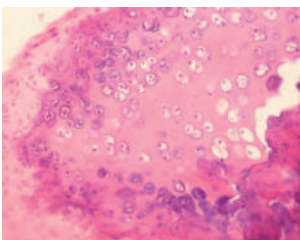
骨细胞排列有序,并无分裂增生

图2 模型组大鼠膝关节股骨 (HE染色,×200)



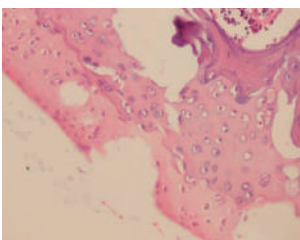
软骨细胞排列明显不规则,中度增生

图3 负重游泳组大鼠膝关节股骨 (HE染色,×200)



软骨细胞排列稍乱,但层次可分

图4 对照组大鼠膝关节股骨 (HE染色,×200)



软骨细胞明显减少,排列严重紊乱

图5 空白组大鼠关节软骨中MMP-13的表达 (×400)

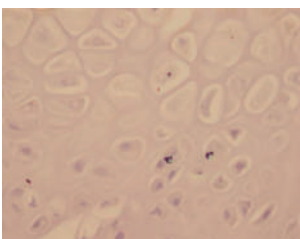


图6 模型组大鼠关节软骨中MMP-13的表达 (×400)

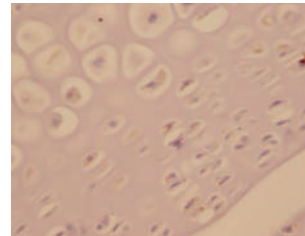


图7 负重游泳组大鼠关节软骨中MMP-13的表达 (×400)

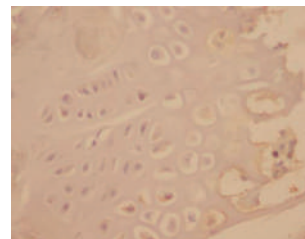
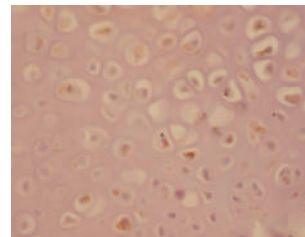


图8 对照组大鼠关节软骨中MMP-13的表达 (×400)



最差的组织类型之一^[12-13],因而其损伤的治疗有时比骨折还要困难,且易导致明显的功能障碍和病理改变^[14]。造模成功后的大鼠患侧膝关节疼痛、肿胀,为了减轻疼痛,大鼠通常将患肢长期处于紧张的保护性体位,以至于大鼠减少甚至停止患侧膝关节的运动。关节废用后,一方面软骨周围血管的血液循环发生障碍;另一方面,关节间的压力随之改变,失去了正常关节的挤压-放松过程,关节液的吸收与释放消失,最终导致软骨的营养及废物代谢无法顺利进行。软骨组织得不到充足的营养,排除的废物又无法被顺利带走,致使软骨的破坏日益加剧。接受负重游泳运动干预的大鼠,其患侧膝关节被迫进行主动运动,使关节周围的血液循环有所增加,关节间的压力因运动时肌肉的收缩-放松而改变,从而使关节液的循环恢复正常,这就为软骨的营养及废物代谢提供了良好的场所,阻止了软骨细胞被进一步的

破坏。然而,负重游泳运动并未能使被破坏的软骨组织得以修复。因为软骨细胞的生长方式分为内加(间质)生长和外加生长^[15]。我们造模时所用的木瓜蛋白酶是一种蛋白水解酶,将其注入关节腔内后,软骨膜首先被水解,即破坏了软骨细胞的外加生长;随后连续2次注射,软骨膜逐渐向下降解软骨组织全层。若降解程度较严重,即出现软骨缺损甚至剥脱,这就使软骨组织完全丧失了修复的能力;若降解程度较轻,软骨细胞仍可以通过软骨内生长完成软骨组织的修复,但这是一个相当漫长的过程。本研究的时间有限,6周时间内未能见到负重游泳组大鼠的软骨组织有明显的生长。至于软骨细胞的修复情况何时能产生显著性的变化,需要进一步研究。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一个 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 依赖的蛋白水解酶家族,参与体内细胞外基质的降解,在 OA 关节软骨基质及软骨细胞破坏的病理过程中起着重要的作用。OA 是以软骨破坏和关节炎为特征的疾病,已有足够的证据表明,关节局部的软骨细胞分泌的 MMPs 是导致 OA 病理改变的重要原因^[16]。Freemont 等^[17-18]均发现在骨性关节炎患者中,软骨组织的破坏程度与 MMP-13 的增高程度呈正相关。本研究结果发现,造模成功后的膝 OA 大鼠关节软骨 MMP-13 细胞百分数的表达较正常大鼠明显增加,这与前人的研究结果相一致。经过负重游泳运动干预的膝 OA 模型大鼠的膝关节软骨 MMP-13 细胞百分数较前有所减少,但减少的程度尚未产生显著性意义;未经过负重游泳运动干预的膝 OA 模型大鼠的膝关节软骨 MMP-13 细胞百分数较前有所增加,但其增加的幅度亦未产生显著性意义;而实验后游泳组大鼠膝关节软骨 MMP-13 细胞百分数要少于对照组大鼠,且其差异具有显著性意义。我们还不能证明负重游泳运动能够有效减少 MMP-13 在膝 OA 模型大鼠关节软骨中的表达,目前也尚未有文献明显表明骨性关节炎症状好转后,关节软骨中 MMP-13 阳性细胞数会减少,但负重游泳运动能够有效地阻止膝 OA 模型大鼠关节软骨中 MMP-13 细胞百分数的进一步增加。对于负重游泳运动是否能够有效地减少软骨中 MMP-13 的表达,还需进一步研究。

本实验结果提示,负重游泳组大鼠与对照组大鼠相比,运动能力明显增加,说明负重游泳运动能够有效地提高膝 OA 大鼠的运动能力。负重游泳运动不但可以达到水疗的目的,又可以同时对肌肉进行耐力训练,利用水的温度、静水压、水的浮力和阻力,达到降低肌张力、缓解肌痉挛、维持和扩大关节活动度、改善挛缩、改善感觉功能、改善平衡能力和协调性等功效,从而达到提高运动能力、扩大关节活动度的目的^[19]。负重游泳运动训练的阻力来源主要有两个:一是实验对象在水中游泳时受到与游进方向相反的水的阻力,二是人为给予的外加在实验对象身上的附加重量。这些阻力都不是直接作用在膝关节上的,不会对膝关节造成损害;而是实验对象为了保持浮在水面上,不断划水,主动肌和拮抗肌相互交替工作的结果。负重游泳运动还能有效减少膝关节腔的压力。实验对象在水中游泳时所受的垂直方向的力,有向下的重力和水作用于人体的向上的力。这种向上的力,可以看成是两部分组成的:静水浮力与动水升力。如实验对象在静水中不动,只有静水浮力,而当其在水中游进时,既有静水浮力,又有动水升力。正是这两种抵抗自身重力的作用力使关节腔内的压力减小了。这两种力持续存在,无论实验对象是站立位还是平卧位都能受到这两种力的作用,使关节腔的减压效果达到理想状态。负重游泳运动中的水压能够给膝关节一个持续、柔和的压力,这对缓解关节周围肌肉的痉挛起到很好的效果。另外,水温也能够很好地起到对膝关节周围肌肉、韧带和肌腱的放松作用,使疼痛感降低。这为增加关节活动度提供了基础。

当然,本实验也存在着局限性。因为对于因疼痛而关节活动受限的膝 OA 患者而言,“疼痛弧”内的运动有可能引起新的损伤,对康复不利,因此提倡在不引起疼痛或轻微疼痛的前提下渐进性增大关节活动度^[20]。而本实验的实验对象无法表达疼痛程度,故实验中有可能存在“疼痛弧”内的运动。

综上所述,负重游泳运动能够延缓膝 OA 模型大鼠膝关节软骨细胞的进一步破坏,并能够提高膝 OA 模型大鼠的运动能力。负重游泳运动可作为治疗膝关节骨性关节炎的运动疗法。

参考文献

- [1] Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association[J]. *Arthritis Rheum*, 1986, 29: 1039—1049.
- [2] Bukowski EL, Conway A, Glentz LA, et al. The effect of iyengar yoga and strengthening exercises for people living with osteoarthritis of the knee: a case series[J]. *Int Q Community Health Educ*, 2006-2007, 26(3): 287—305.
- [3] 王锋, 朱洁, 杨颖. 膝关节骨性关节炎的运动疗法[J]. *中国全科医学*, 2007, 10: 332—333.
- [4] Schencking M, Otto A, Deutsch T, et al. A comparison of Kneipp hydrotherapy with conventional physiotherapy in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: protocol of a prospective randomised controlled clinical trial[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2009, 10: 104.
- [5] Murat N, Karadam B, Ozkal S, et al. Quantification of papain-induced rat osteoarthritis in relation to time with the Mankin score[J]. *Author's Translation*, 2007, 41(3): 233—237.
- [6] 朱全, 浦钧宗. 大鼠游泳训练在运动实验中的应用方法[J]. *中国运动医学杂志*, 1996, 2(12): 125—129.
- [7] Pelletier JP, Jovanovic D, Fernandes JC, et al. Reduced progression of experimental osteoarthritis in vivo by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase[J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(7): 1275—1286.
- [8] Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, et al. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips II Correlation of morphology with biochemical and metabolic data[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1971, 53(3): 523—537.
- [9] Pelletier JP, Lascau-Comman V, Jovanovic D, et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in experimental osteoarthritis is associated with reduction in tissue levels of catabolic factors[J]. *J Rheumatol*, 1999, 26: 2002—2014.
- [10] 陈百成, 张静, 高石军, 等. 骨关节炎[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 28.
- [11] 刘玉杰, 王宁, 王晓, 等. 骨关节疾病微创治疗与康复[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 1.
- [12] Hamerman D. The biology of osteoarthritis[J]. *N Engl J Med*, 1989, 320: 1322—1330.
- [13] Sokoloff L. Pathology and Pathogenesis of osteoarthritis [M]. In McCarty DJ(ed): *Arthritis and applied conditions*, 9ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1979, 1135—1153.
- [14] 常祺. 运动训练致关节软骨组织学及体液内生物标记物水平变化及相关病变后期发展进程的研究[D]. 第四军医大学, 2006.
- [15] 胡胜宁, 秦岭, 王明禧, 等. 运动解剖学[M]. 北京: 人民体育出版社, 2000: 23—24.
- [16] Murphy G, Knäuper V, Atkinson S, et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease[J]. *Arthritis Res*, 2002, 4 Suppl 3: 539—549.
- [17] Freemont AJ, Byers RJ, Taiwo YO, et al. In situ zymographic localization of type II collagen degrading activity in osteoarthritic human articular cartilage[J]. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58(6): 357.
- [18] 张超, 王旭, 姜建元, 等. MMP-1、13 mRNA 和 DDR2 表达与关节软骨退变的关系[J]. *复旦学报(医学版)*, 2007, 34(1): 126—128.
- [19] 苏继承, 王志彬, 马福彦, 等. 骨伤科康复技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 131—132.
- [20] 郁可, 范建中. 等速技术原理及其在骨科康复中的临床应用[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2005, 7: 172—174.

· ISPRM 快讯 ·

第八届 ISPRM 世界大会将于 2014 年 6 月 1—5 日在墨西哥坎昆举办
详情请见 <http://www.isprm2014.org/>

第九届 ISPRM 世界大会将于 2015 年 6 月 21—25 日在德国柏林举办
详情请见 www.isprm2015.org

美国康复医师协会年会将于 2014 年 2 月 25 日—3 月 1 日在美国纳什维尔举办
详情请见 http://www.physiatry.org/events/event_details.asp?id=291718

第十届脑外伤国际大会将于 2014 年 3 月 19—22 日在美国旧金山举办
详情请见 <http://www.internationalbrain.org/congress-page-tenth-world-congress-on-brain-injury/>
更多信息请见 (<http://www.isprm.org/meet/prm-events/>)

译者: 夏楠, 张霞