

红细胞生成素对海人酸致痫大鼠认知功能影响及作用机制

赫鹏 郭金刚

【摘要】 目的 探讨红细胞生成素对海人酸致痫模型大鼠癫痫发作及空间学习和记忆能力的影响。方法 共 96 只 Sprague-Dawley 大鼠随机分为 4 组,观察不同处理组大鼠行为学变化, Morris 水迷宫实验定位航行实验和空间探索实验评价大鼠空间学习和记忆能力, Western blotting 法检测大鼠海马组织 p38 有丝分裂原激活蛋白激酶(p38MAPK)、c-Myc 和 caspase-3 表达变化。结果 红细胞生成素组大鼠癫痫发作程度减轻($P = 0.000$)。与模型组相比,红细胞生成素低、高剂量组大鼠逃避潜伏期缩短($P = 0.043, 0.000$),第 1 象限停留时间延长($P = 0.000, 0.000$),穿越平台次数增加($P = 0.000, 0.046$),并以高剂量组显著(均 $P = 0.000$);而且,大鼠海马组织 p38MAPK($P = 0.000, 0.000$)、c-Myc($P = 0.009, 0.000$)和 caspase-3($P = 0.003, 0.000$)表达水平降低,并以高剂量组明显($P = 0.040, 0.030, 0.048$)。结论 红细胞生成素可以减轻大鼠癫痫发作程度,提高大鼠空间学习和记忆能力,其作用机制可能与红细胞生成素抑制 p38MAPK 及其下游 c-Myc 和 caspase-3 表达,最终减少神经元凋亡有关。

【关键词】 红细胞生成素; 癫痫; 红藻氨酸; 认知障碍; 海马; 疾病模型, 动物

Effects and mechanism of erythropoietin on the cognitive function of kainic acid-induced epileptic rats

HE Peng¹, GUO Jin-gang²

¹Department of Neurology, Fuxin Central Hospital, Fuxin 123000, Liaoning, China

²Institution of Post-graduate, Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning, China

Corresponding author: HE Peng (Email: 13941877772@163.com)

【Abstract】 Objective To observe the effects of erythropoietin (EPO) on the behaviors and abilities of spatial learning and memory of kainic acid (KA)-induced epileptic rats. **Methods** A total of 96 rats were randomly divided into 4 groups: control group, model group, low-dose EPO pretreated group and high-dose EPO pretreated group. After treatment with relevant reagents, the behaviors of rats in each group were observed. The abilities of spatial learning and memory were evaluated by Morris water maze test. Expressions of apoptosis-related factors: p38MAPK, c-Myc and caspase-3 were detected by Western blotting. **Results** Behavior observation showed seizures in EPO groups reduced ($P = 0.000$). Compared with model group, rats in EPO groups had significantly reduced escape latency in positioning navigation trial ($P = 0.043, 0.000$), significantly prolonged first quadrant latency ($P = 0.000, 0.000$) and increased platform crossing index in spatial probe trial ($P = 0.000, 0.046$), expressly in high-dose EPO group ($P = 0.000$, for all). Expressions of p38MAPK ($P = 0.000, 0.000$), c-Myc ($P = 0.009, 0.000$) and caspase-3 ($P = 0.003, 0.000$) in rat hippocampus were significantly decreased in EPO groups than that in model group, expressly in high-dose EPO group ($P = 0.040, 0.030, 0.048$). **Conclusions** Erythropoietin can reduce the attack of epileptic rats and increase the ability of spatial learning and memory in KA-induced epileptic rats. The mechanism may be associated with depressing the expression of p38MAPK and downstream c-Myc and caspase-3, finally reducing neuronal apoptosis.

【Key words】 Erythropoietin; Epilepsy; Kainic acid; Cognition disorders; Hippocampus; Disease models, animal

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.05.011

作者单位:123000 辽宁省阜新市中心医院神经内科(赫鹏);121001 锦州,辽宁医学院研究生学院(郭金刚)

通讯作者:赫鹏(Email:13941877772@163.com)

癫痫是一组由不同病因引起的,神经元高度同步化异常放电导致的,以反复发作性、短暂性、刻板性中枢神经系统功能失调为特征的综合征。据文献报道,有 30%~40% 的癫痫患者存在认知功能障碍^[1],并不同程度影响生活质量。目前已知多种因素共同影响癫痫患者的认知功能,但其分子机制尚不十分清楚。本研究通过海人酸(KA)制备癫痫动物模型,观察红细胞生成素(EPO)对大鼠认知功能的影响,并探讨其作用机制,以为癫痫药物治疗提供理论依据。

材料与方 法

一、实验材料

1. 动物来源 健康清洁级成年 Sprague-Dawley (SD)大鼠共 96 只,雌雄各 48 只,体重 180~220 g,由辽宁医学院实验动物中心提供[许可证号:SCXK(辽)2003.0007]。所有实验动物均于室温 18~25℃、相对湿度 40%~70%、12 h 昼-12 h 夜循环照明环境中分笼饲养,避免噪音和强光刺激,自由摄食、饮水。

2. 药品与试剂 海人酸由美国 Sigma 公司提供,重组人红细胞生成素(rhEPO,利血宝)为麒麟鲲鹏(中国)生物药业有限公司产品。免疫试剂 I 抗工作液[包括兔抗人 p38 有丝分裂原激活蛋白激酶(p38MAPK)、c-Myc 和 caspase-3 单克隆抗体(均 1:1000)]由北京博奥森生物技术有限公司提供。辣根过氧化物酶(HRP)标记的兔抗鼠 IgG II 抗(1:100)由辽宁医学院实验中心提供。

3. 仪器与设备 Morris 水迷宫系统购自北京金源科创科技有限公司,凝胶电泳槽和半干转印仪为美国 Bio-Rad 公司产品,SL-III 型数控层析冷柜由上海新诺仪器设备有限公司提供,VCX105 型超声波细胞破碎仪购自德国 Leica 公司,WERER 型匀浆机为德国 IKA 公司产品,DNM-9602G 型酶标分析仪由长春光机医疗仪器有限公司提供。

二、实验方法

1. 分组与模型制备 (1)动物分组:将 96 只大鼠依性别分为雌雄两组,每组各 48 只,均以 1~48 编号,再按照随机数字表法,两组的 1~12 号均为对照组,13~24 号均为模型组,25~36 号均为红细胞生成素低剂量组,37~48 号均为红细胞生成素高剂量组。(2)模型制备:红细胞生成素组大鼠分别腹腔注射重组人红细胞生成素 2.50×10^3 和 5×10^3 U/kg,于

30 min 后模型组和红细胞生成素组大鼠均腹腔注射海人酸(10 mg/kg)诱导癫痫发作。对照组大鼠以等量生理盐水替代。

2. 行为学观察 模型制备后即刻按照 Racine 标准^[2]进行癫痫发作分级:0 级,无发作;1 级,面部抽动;2 级,以点头为主要表现的颈部肌肉抽动;3 级,单侧前肢抽动;4 级,双侧前肢抽动;5 级,全面性强直-阵挛发作。

3. Morris 水迷宫实验 模型制备后 30 d,按照文献[3]方法,采用 Morris 水迷宫实验对大鼠进行空间学习和记忆能力测验。(1)Morris 水迷宫组成:直径 130 cm、高 50 cm 的圆形水池,水深 30 cm,水温保持在 (21 ± 1) ℃,将水池等分为 4 个象限,并在池壁上标明;于第 1 象限正中放置直径 9 cm、高 29 cm 的圆形透明平台,平台没于水下 1 cm。实验时在水中混入牛奶,大鼠头部以染发剂染黑,平台和水池外参照物不变,保持环境安静。(2)行为学实验:分为定位航行实验和空间探索实验两部分。①定位航行实验。模型制备后 31 d 开始进行训练,连续 5 d,每天训练 4 次,每次间隔 60 s。分别从 4 个不同标记点将大鼠面向池壁放入水中,记录 120 s 内大鼠寻找并爬上平台所需时间,即逃避潜伏期。如果大鼠在 120 s 内未到达平台,则由实验者将其引导至平台,逃避潜伏期为 120 s,大鼠在平台上休息 10 s 后放回笼中。观察并记录大鼠逃避潜伏期、游泳路程和游泳轨迹等。②空间探索实验。最后一次定位航行实验后撤掉平台,在第 1 象限任选一入水点将大鼠面向池壁放入水中,观察并记录其在第 1 象限停留时间和 120 s 内穿越原平台平面的次数。

4. Western blotting 法检测 p38MAPK、c-Myc 和 caspase-3 表达变化 Morris 水迷宫实验结束 24 h 后,予质量分数为 10%水合氯醛(0.30 ml/100 g)腹腔注射麻醉大鼠,平稳后断头取脑,冰盘上快速分离海马组织,匀浆、超声粉碎,于 4℃以离心半径 6 cm、1200 r/min 离心 20 min,制备样品;行十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE);将蛋白质转移至硝酸纤维素(NC)膜上;滴加 I 抗[兔抗人 p38MAPK、c-Myc 和 caspase-3 单克隆抗体(1:1000)],于 4℃过夜,以磷酸盐缓冲液洗膜 10 min($\times 3$ 次);再滴加辣根过氧化物酶标记的兔抗鼠 IgG II 抗(1:100),室温下置摇床 1 h;将硝酸纤维素膜置 0.01 mmol/L 磷酸盐缓冲液,洗膜 10 min($\times 3$ 次);加入 ECL 化学发光底物反应 1 min。采用 ImageJ

2.1.4.7 软件计算 p38MAPK、c-Myc 和 caspase-3 电泳条带灰度值。

三、统计分析方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以率(%)或相对数构成比(%)表示,采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,两两比较行 SNK-*q* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、行为学变化

对照组大鼠未见明显行为学变化;模型组大鼠中 5 只为 3 级发作、7 只为 4 级发作、12 只为 5 级发作,共死亡 4 只;红细胞生成素低剂量组大鼠中 8 只为 2 级发作、12 只为 3 级发作、4 只为 4 级发作,共死亡 2 只;红细胞生成素高剂量组大鼠中 2 只未发作、7 只为 1 级发作、9 只为 2 级发作、6 只为 3 级发作,仅死亡 1 只。不同处理组大鼠癫痫发作分级比较,差异具有统计学意义($H = 78.933, P = 0.000$;表 1)。

二、Morris 水迷宫实验

1. 定位航行实验 与对照组相比,模型组大鼠 Morris 水迷宫实验逃避潜伏期延长($P = 0.000$);与模型组相比,红细胞生成素低剂量组和高剂量组大鼠逃避潜伏期均缩短($P = 0.043, 0.000$),且以高剂量组显著($P = 0.000$;表 2,3)。

2. 空间探索实验 与对照组相比,模型组大鼠 Morris 水迷宫实验第 1 象限停留时间缩短($P = 0.000$),穿越平台次数减少($P = 0.000$);与模型组相比,红细胞生成素低剂量组和高剂量组大鼠第 1 象限停留时间延长($P = 0.000, 0.000$)、穿越平台次数增加($P = 0.000, 0.046$),且以高剂量组显著($P = 0.000, 0.000$;表 2,3)。

三、大鼠海马组织 p38MAPK、c-Myc 和 caspase-3 表达变化

与对照组相比,模型组和红细胞生成素组大鼠海马组织 p38MAPK、c-Myc 和 caspase-3 表达水平均升高($P < 0.01$);与模型组相比,低剂量组大鼠 p38MAPK、c-Myc 和 caspase-3 表达水平降低($P = 0.000, 0.009, 0.003$),高剂量组亦降低($P = 0.000, 0.000, 0.000$);与低剂量组相比,高剂量组大鼠 p38MAPK、c-Myc 和 caspase-3 蛋白表达水平降低($P = 0.040, 0.030, 0.048$;表 4,5,图 1)。

表 1 不同处理组大鼠癫痫发作分级的比较[例(%)]*

Table 1. Racine scale of epileptic attack rats in different groups [case (%)]*

Group	N	Racine scale					
		0	1	2	3	4	5
Control	24	24 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Model	24	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (20.83)	7 (29.17)	12 (50.00)
Low-dose	24	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (33.33)	12 (50.00)	4 (16.67)	0 (0.00)
High-dose	24	2 (8.33)	7 (29.17)	9 (37.50)	6 (25.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

* $H = 78.933, P = 0.000$

表 2 不同处理组大鼠 Morris 水迷宫实验逃避潜伏期及第 1 象限停留时间和穿越平台次数的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of escape latency, first quadrant latency and times crossing platform among different groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	Escape latency (s)	First quadrant latency (s)	Times crossing platform (times)
Control (1)	24	12.59 ± 2.01	59.90 ± 5.03	13.63 ± 1.97
Model (2)	20	28.42 ± 2.22	32.14 ± 3.50	6.15 ± 1.50
Low-dose (3)	22	26.93 ± 2.27	40.42 ± 3.31	7.27 ± 1.83
High-dose (4)	23	22.26 ± 2.83	56.90 ± 3.67	11.57 ± 1.80
F value		209.769	243.438	85.727
P value		0.000	0.000	0.000

表 3 不同处理组大鼠 Morris 水迷宫实验逃避潜伏期及第 1 象限停留时间和穿越平台次数的两两比较*

Table 3. Paired comparison of escape latency, first quadrant latency and times crossing platform among different groups*

Paired comparison	Escape latency	First quadrant latency	Times crossing platform
(1) : (2)	0.000	0.000	0.000
(1) : (3)	0.000	0.000	0.000
(1) : (4)	0.000	0.011	0.000
(2) : (3)	0.043	0.000	0.046
(2) : (4)	0.000	0.000	0.000
(3) : (4)	0.000	0.000	0.000

* P value

讨 论

癫痫可以通过各种途径引起认知损害,最常见的情况是由癫痫持续状态(SE)或长期反复发作引起相关脑组织损害^[4]。这些病理改变可能通过异常离子流动、蛋白激酶活化、即早基因表达、晚基因表达、蛋白质异常表达和修饰、苔藓纤维出芽、突触重塑、神经元凋亡和坏死、神经胶质增生和神经元新

表 4 不同处理组大鼠海马组织 p38MAPK、c-Myc 和 caspase-3 表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s, \times 10^3$)

Table 4. Comparison of expression of p38MAPK, c-Myc and caspase-3 among different groups ($\bar{x} \pm s, \times 10^3$)

Group	N	P38MAPK	C-Myc	Caspase-3
Control (1)	24	0.72 ± 0.26	0.76 ± 0.30	2.11 ± 0.30
Model (2)	20	2.83 ± 0.29	2.20 ± 0.22	3.02 ± 0.46
Low-dose (3)	22	2.23 ± 0.39	1.96 ± 0.29	2.65 ± 0.41
High-dose (4)	23	2.02 ± 0.35	1.77 ± 0.34	2.42 ± 0.37
F value		167.455	107.135	21.633
P value		0.000	0.000	0.000

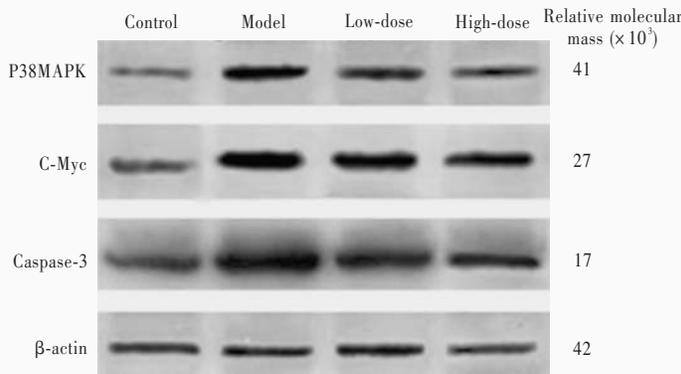
MAPK, mitogen-activated protein kinase, 有丝分裂原激活蛋白激酶。The same as table below

表 5 不同处理组大鼠海马组织 p38MAPK、c-Myc 和 caspase-3 表达水平的两两比较*

Table 5. Paired comparison of expression of p38MAPK, c-Myc and caspase-3 among different groups*

Paired comparison	P38MAPK	C-Myc	Caspase-3	Paired comparison	P38MAPK	C-Myc	Caspase-3
(1) : (2)	0.000	0.000	0.000	(2) : (3)	0.000	0.009	0.003
(1) : (3)	0.000	0.000	0.000	(2) : (4)	0.000	0.000	0.000
(1) : (4)	0.000	0.000	0.007	(3) : (4)	0.040	0.030	0.048

*P value



MAPK, mitogen-activated protein kinase, 有丝分裂原激活蛋白激酶

图 1 Western blotting 法检测各组大鼠海马组织 p38MAPK、c-Myc 和 caspase-3 表达变化

Figure 1 Western blotting was used to detect the expression changes of p38MAPK, c-Myc and caspase-3 in rat hippocampus.

生等发生。

红细胞生成素作为一种传统的经典促红细胞生成剂,不仅促进早期红细胞增殖、分化并抑制凋亡,而且在神经元、神经胶质细胞和血管内皮细胞中亦有表达,发挥重要保护作用,被认为是一种重要保护剂。然而,红细胞生成素在中枢神经系统中的具体作用尚不十分清楚。EPO/红细胞生成素受体(EPOR)信号转导通路称为经典理论^[5-6]。该理论

认为,红细胞生成素与其受体结合后诱导 Jak2 磷酸化,进而通过至少 3 种不同通路发挥作用:(1)信号转导和转录激活因子 5 (STAT5)信号转导通路。(2)磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)信号转导通路。(3)核因子-κB(NF-κB)信号转导通路。EPO/EPOR 信号转导通路并非唯一通路,在某些情况下,红细胞生成素受体可激活其他通路,如 STAT/MAPK 信号转导通路。P38MAPK 信号转导通路是 MAPK 家族主要成员,不仅在炎症和应激反应中有重要作用,而且参与细胞存活、分化和发育过程,其异常激活可以导致细胞凋亡。刘学文等^[7]发现,p38MAPK 通路抑制剂 SB202190 具有抗癫痫作用,与其抑制海马神经元凋亡有关。表明 p38MAPK 异常表达与癫痫患者海马组织损伤存在某种联系。P38MAPK 下游激酶是 c-Myc,可以直接或间接影响多种转录因子活性,调节多种基因转录和表达,调控细胞分化和凋亡等多种细胞反应。Caspase-3 是凋亡蛋白家族中一员,是凋亡执行的最终效应因子,可使细胞质、细胞核和细胞骨架重要蛋白降解失活,从而造成大量神经元凋亡甚至缺失。研究证实,红细胞生成素通过抑制促凋亡因子 Bax、活化抗凋亡因子 Bcl-2 而最终抑制 caspase-3 表达、减少神经元凋亡^[8]。陈通恒等^[9]发现,红细胞生成素具有改善小鼠颅脑创伤后认知功能的作用,其机制与抑制创伤后局部炎症反应、减少神经元凋亡、促进神经功能恢复有关。

癫痫发作尤其是癫痫持续状态可以造成海马神经元死亡^[10]。刘华等^[11]研究发现,海马 CA1 和 CA3 区 p38MAPK 表达水平持续升高,结合病理诊断,推测

p38MAPK 信号转导通路诱导海马 CA1 和 CA3 区神经元损伤。海人酸诱导癫痫发作后,海马组织 p38MAPK 家族成员均激活。活化的转录因子与顺式作用元件结合,使大量与细胞凋亡相关的基因表达,导致细胞延迟性死亡^[12]。表明 p38MAPK 异常表达与癫痫患者海马损伤存在必然联系。

本研究从行为学和分子机制两方面证实红细胞生成素具有减少癫痫发作频率和认知损害程度的

作用,为其临床应用提供了行为学和分子机制的证据。在癫痫大鼠模型中红细胞生成素与红细胞生成素受体结合后通过某种作用机制抑制 p38MAPK 信号转导通路过表达,从而抑制其下游 c-Myc 和 caspase-3 表达,最终实现抗凋亡、减轻海马神经元损伤的作用。但 Subramanian 等^[13]的研究显示出不尽相同的结果:在某些情况下,红细胞生成素受体被其他通路激活,进而激活 MAPK 通路。近年来,关于神经传导通路的研究方兴未艾,其机制错综复杂,尚待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Hong Z, Huang MS, Wang B. Analysis of cognitive function status in patients with epilepsy. *Lin Chuang Shen Jing Dian Sheng Li Xue Za Zhi*, 2002, 11:88-90.[洪震,黄茂盛,王蓓. 癫痫患者的认知功能状况分析. 临床神经电生理学杂志, 2002, 11:88-90.]
- [2] Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II: motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1972, 32:281-294.
- [3] Shibley H, Smith BN. Pilocarpine - induced status epilepticus results in mossy fiber sprouting and spontaneous seizures in C57BL/6 and CD-1 mice. *Epilepsy Res*, 2002, 49:109-120.
- [4] Ronen GM, Streiner DL, Rosenbaum P. Health-related quality of life in childhood epilepsy: moving beyond "seizure control with minimal adverse effects". *Health Qual Life Outcome*, 2003, 1:36.
- [5] Wu Y, Shang Y, Sun S, Liang H, Liu R. Erythropoietin prevents PC12 cells from 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced apoptosis via the Akt/GSK-3 β /caspase-3 mediated signaling pathway. *Apoptosis*, 2007, 12:1365-1375.
- [6] Sola A, Wen TC, Hamrick SE, Ferriero DM. Potential for protection and repair following injury to the developing brain: a role for erythropoietin? *Pediatr Res*, 2005, 57(5 Pt 2):R110-117.
- [7] Liu XW, Zhang HQ, Tian BX, Cai AM, Han K, Zhang XJ. Protective effects of SB202190 on hippocampal nerve cells in rats with kainic acid-induced intractable epilepsy. *Shandong Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2011, 49:44-48.[刘学文,张海奇,田步先,蔡爱民,韩锬,张雪杰. SB202190对KA诱导的难治性癫痫大鼠海马神经元的保护作用. 山东大学学报(医学版), 2011, 49:44-48.]
- [8] Shi Q, Zang PZ. Protective effect and mechanism of erythropoietin on SK-N-SH cell. *Shandong Yi Yao*, 2011, 51:55-57.[石强,臧培卓. 重组人红细胞生成素对SK-N-SH细胞的保护作用及机制. 山东医药, 2011, 51:55-57.]
- [9] Chen TH, Zhou ZW, Li SJ, Tian Y, Yang GW, Wang SZ, Wei M, Lei P, Zhang JN. The potential mechanism of recombinant human erythropoietin treatment in vivo promoting the cognitive function recovery after traumatic brain injury in mice. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:142-148.[陈通恒,周子伟,李盛杰,田野,杨国巍,王世召,魏铭,雷平,张建宁. 重组人红细胞生成素改善小鼠颅脑创伤后认知功能的机制探讨. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:142-148.]
- [10] Wang SJ, Chi ZF. Status epilepticus and neuronal programmed death. *Lin Chuang Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2007, 20:318-319.[王胜军,迟兆富. 癫痫持续状态与神经细胞程序性死亡. 临床神经病学杂志, 2007, 20:318-319.]
- [11] Liu H, Xu ZC, Xia J, Chen YM. Activation of MAPK38 signal transduction pathway in rat hippocampal formation after experimental seizure. *Chongqing Yi Xue*, 2007, 36:1259-1260.[刘华,徐祖才,夏杰,陈阳美. p38MAPK信号通路在癫痫大鼠海马结构中的激活. 重庆医学, 2007, 36:1259-1260.]
- [12] Ding Z, Gau D, Deasy B, Wells A, Roy P. Both actin and polproline interactions of profilin-1 are required for migration, invasion and capillary morphogenesis of vascular endothelial cells. *Exp Cell Res*, 2009, 315:2963-2973.
- [13] Subramanian A, Heqde S, Correll PH, Paulson RF. Mutation of the Lyn tyrosine kinase delays the progression of Friend virus induced erythroleukemia without affecting susceptibility. *Leuk Res*, 2006, 30:1141-1149.

(收稿日期:2015-04-03)

第八届亚洲神经眼科大会暨第四届全国神经眼科学术会议征文通知

第八届亚洲神经眼科大会暨第四届全国神经眼科学术会议拟定于2015年10月23-25日在北京市召开。届时将邀请国内外著名神经眼科、神经内科和眼科专家就神经眼科疾病在诊断学、遗传学、影像学、流行病学、低视力康复等领域的研究进展作专题报告和神经眼科病例讨论。欢迎全国同道及相关专业医师积极参会,踊跃投稿。

亚洲神经眼科协会(ASNOS)于2002年在日本东京市成立。由亚洲神经眼科协会每两年主办一次的亚洲神经眼科大会是大型国际神经眼科会议,代表亚洲神经眼科基础与临床研究最高水平。大会提供了一个国际化平台,让世界各地参会者对前沿的神经眼科研究项目交流想法,探讨最新进展和促进未来合作。亚洲神经眼科大会有一个尤其出名且重要的病例讨论版块“Walsh in Asia”,选取各国出色的有病理结果的病例进行深入剖析,非常具有挑战性。

1. 征文内容 神经眼科相关基础与临床研究。

2. 征文要求 尚未在国内外学术会议和公开刊物上发表的论文摘要1份,字数不超过600字。请按照目的、方法、结果、结论四部分格式书写,并于文题下注明作者姓名(第一作者和通讯作者)、工作单位、邮政编码、联系方式 and Email地址。

3. 投稿方式 会议仅接受Email投稿,请发送至:neuroophthalmology@163.com,并于主题中注明“第八届亚洲神经眼科大会暨第四届全国神经眼科学术会议征文”,正文中注明作者姓名、职称、工作单位、邮政编码、联系方式 and Email地址。

4. 联系方式 Email:neuroophthalmology@163.com。