

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.19.044

· 专论与综述 ·

骨髓来源细胞治疗放射性唾液腺损伤的研究进展*

袁瑶薇¹ 袁 泽² 姜国华¹ 刘 宏³ 刘 洋^{1△}

(1 黑龙江中医药大学 基础医学院 人体解剖与组织胚胎学教研室 黑龙江 哈尔滨 150040; 2 哈尔滨医科大学附属第一医院 影像科 黑龙江 哈尔滨 150001; 3 黑龙江中医药大学 基础医学院 病理学教研室 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:罹患头颈部肿瘤的患者在接受放射治疗时往往会发生放射性唾液腺损伤。射线的照射使患者唾液腺结构破坏、功能减退,患者的生活质量严重下降。对于放射性唾液腺损伤,临床上尚无有效的治疗方式。骨髓来源细胞(bone marrow-derived cells, BMDCs)最早用于治疗血液系统疾病。随着对BMDCs认识的逐渐深入,BMDCs的应用领域日益广泛。近些年来,一些动物实验的研究结果表明,利用BMDCs治疗放射性唾液腺损伤能够有效地保护腺体内各种实质细胞,促进腺组织再生,恢复唾液腺功能。本文主要对利用BMDCs治疗放射性唾液腺损伤的治疗方式、治疗效果及其主要的治疗机制进行综述,并对该领域今后的研究方向进行了展望。

关键词:骨髓来源细胞;放射性损伤;唾液腺

中图分类号:R329;R730.55 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)19-3762-04

Research Progress of Bone Marrow-Derived Cell Therapy for Radiation-Induced Salivary Gland Damage*

YUAN Yao-wei¹, YUAN Ze², JIANG Guo-hua¹, LIU Hong³, LIU Yang^{1△}

(1 Department of Human Anatomy, Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China; 2 Department of Medical Imaging, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China; 3 Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

ABSTRACT: Radiation therapy for patients with head and neck cancers usually causes radiation-induced salivary gland damage. The radiation destroyed the structures of their salivary glands, and their salivary glands are hypofunction. Therefore, their quality of life is severely reduced. There are no effective treatments for radiation-induced salivary gland damage in clinic. Bone marrow-derived cells (BMDCs) are initially used for hematologic diseases. With a better understanding of BMDCs, the application field of BMDCs is becoming widely. In recent years, the results of some animal experiments showed that BMDC therapy for radiation-induced salivary gland damage could protect the parenchymal cells of salivary glands, promote glandular tissue regeneration and recover the function of salivary glands. This review focuses on that the methods, effects and main mechanisms of BMDC therapy for radiation-induced salivary gland damage, and look forward to the prospective research directions of this field.

Key words: Bone marrow-derived cells; Radiation-induced damage; Salivary glands

Chinese Library Classification(CLC): R329; R730.55 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)19-3762-04

前言

全球每年大约新增 500000 例头颈部肿瘤病例,其中有相当一部分晚期患者在手术切除肿瘤之后要接受放射治疗^[1]。但是由于唾液腺位于放射治疗的区域内,大约 74-85%的患者在接受放疗后会出现放射性唾液腺损伤^[2],具体表现为唾液腺内腺泡损伤、坏死,导管萎缩、变形,内皮细胞损伤,血管密度减

少,伴有炎症反应等^[3,4]。唾液腺结构的损伤导致了其功能的减退^[5,6],患者由于唾液的分泌量明显减少而出现口干,吞咽困难,口腔粘膜萎缩、感染、疼痛,并且易患猖獗性龋齿,继而营养素缺乏,体重降低^[7-9]。对于放射性唾液腺损伤所致的唾液分泌量不足,目前临床中常用的治疗方式是使用 M 受体激动剂^[10]。M 受体激动剂能够增加残存的腺泡细胞的唾液分泌量。但是这种治疗方式也有弊端:一方面,会产生胆碱能副作用;另一方

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目(H201482);黑龙江中医药中青年科技攻关项目;国家自然科学基金青年基金项目(81403288)

作者简介:袁瑶薇(1986-),女,硕士研究生,助教,主要研究方向:骨髓来源细胞的特性及其临床应用,

电话:0451-82193433, E-mail:weiweichunfeng@126.com

△ 通讯作者:刘洋(1978-),男,硕士研究生,副教授,主要研究方向:干细胞及中药抗肿瘤, E-mail:20324374@qq.com

(收稿日期:2015-01-26 接受日期:2015-02-20)

面,如果患者残存的腺泡细胞过少,则治疗效果不理想。所以临床上亟待一种新的方式来治疗放射性唾液腺损伤。

骨髓来源细胞(bone marrow-derived cells, BMDCs)是在临床治疗中应用较为广泛的一类细胞。骨髓中含有种类繁多的细胞亚群,其中包括一些干细胞和前体细胞,例如造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、内皮前体细胞等^[1]。其中, HSCs 能够产生所有的血细胞系, MSCs 既能分化为成纤维细胞、成骨细胞等,又能转分化为其他多种非造血器官的实质细胞^[12,13]。目前, BMDCs 不仅用于治疗血液系统疾病,而且大量的临床试验已经将 BMDCs 用于治疗非血液系统疾病,包括心血管疾病^[14-16]、自身免疫疾病^[17-19]及器官损伤^[20-22]等。近些年来,动物实验的研究结果表明,利用 BMDCs 能够有效的治疗射线导致的唾液腺损伤,本文就该领域的研究成果进行综述。

1 利用 BMDCs 治疗放射性唾液腺损伤的治疗方式

1.1 使用细胞因子动员 BMDCs

使用细胞因子将 BMDCs 动员至外周血, BMDCs 继而受到损伤的唾液腺所释放的趋化因子的作用而迁移到唾液腺,从而在唾液腺内发挥治疗作用。Lombaert 等^[23]将粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)皮下注射到唾液腺受到放射性损伤的小鼠体内后,大量 BMDCs 迁移至唾液腺改善了唾液腺的形态和功能。之后为了提高治疗效果, Lombaert 的研究组又尝试了不同的细胞因子组合^[24]。他们发现使用 FMS 样酪氨酸激酶 3 配体(FMS-like tyrosine kinase-3 ligand)、干细胞因子(stem cell factor)和 G-CSF 的组合(简称为 F/S/G)与单独使用 G-CSF 相比,循环血中 BMDCs 细胞数增加了大约 10 倍,迁移至下颌下腺的 BMDCs 数量也明显增加,但是受损的唾液腺的形态和功能没有得到进一步的改善。除此之外值得关注的是,使用 F/S/G 后,在腺体内出现了 BMDCs 来源的血管内皮细胞,表明了 BMDCs 参与了新血管的形成。

1.2 将 BMDCs 制成细胞悬液后注射治疗

Sumita 等^[25]取小鼠的骨髓制成骨髓细胞悬液,通过尾静脉注射移植到唾液腺发生放射性损伤的小鼠体内,达到了较好的治疗效果。并且他们发现治疗后有 9% 的腺上皮细胞是来源于 BMDCs。Lin 等^[26]从小鼠骨髓中分离培养出骨髓干细胞,之后将这些干细胞与唾液腺腺泡细胞共培养,得到了骨髓干细胞来源的腺泡样细胞,之后将这种细胞制成细胞悬液,注射到放射性唾液腺损伤的小鼠的下颌下腺内。治疗后,小鼠的唾液分泌量、唾液腺重量和体重均有明显增加。Lim 等^[1]取小鼠骨髓在体外分离培养出单个细胞来源的间充质干细胞系,之后将其制成细胞悬液,直接注射到遭受放射性唾液腺损伤的小鼠唾液腺内,治疗后损伤得到改善,并且有一部分骨髓间充质干细胞转分化为腺泡细胞。

1.3 骨髓汤(Bone Marrow Soup, BM Soup)治疗

Tran 等^[27]将小鼠的骨髓细胞溶解后,收集其中可溶性成分并将其定义为 BM Soup。之后通过尾静脉注射或唾液腺腺体内注射的方式治疗小鼠的放射性唾液腺损伤,并且将 BM Soup 和骨髓细胞悬液这两种方式的疗效作了比较。研究结果表明 BM Soup 和骨髓细胞悬液的治疗效果相当。但是,采用 BM Soup 法具有其独特的优势:首先,该法能避免 BMDCs 在体内分化或转分化为不需要的细胞类型或者发生恶性转化;其次,

用于制备 BM Soup 的骨髓可以不必是来自于患者本人的,因为来自异体骨髓所制成的 BM Soup 产生免疫排斥的可能性比较小^[16]。接下来, Tran 等进一步比较了尾静脉和腺体内这两种不同途径注射 BM Soup 的疗效,发现两种注射途径治疗效果相当,但是腺体内注射所需的 BM Soup 的量仅为静脉内的 1/4。最后,该研究组又发现,使用不同周龄小鼠(较年轻的 7-8 周龄小鼠与较成熟的 20-22 周龄小鼠)的骨髓制成的 BM Soup 用于治疗放射性唾液腺损伤是等效的。

2 利用 BMDCs 治疗放射性唾液腺损伤的效果

首先,利用 BMDCs 治疗改善了损伤的唾液腺的形态。应用 BMDCs 治疗后(包括前文所述的三种治疗方式),与损伤未治疗组的小鼠相比,宏观上唾液腺的重量增加^[23,25,27],腺体外观较红润且趋于正常^[23]。微观形态方面,治疗组的腺泡细胞面积大于未治疗组,而且这些腺泡是功能性腺泡,即胞质内含有唾液淀粉酶^[11,27]、粘蛋白^[23,25,27]、粘多糖^[11,23]等。并且,治疗组内其他细胞亚群,比如导管细胞、肌上皮细胞等^[27]也多于未治疗组。此外,治疗后腺体内血管面积与未治疗小鼠相比也有所增加^[24,25,27]。其次,利用 BMDCs 治疗恢复了损伤的唾液腺的功能。唾液分泌量是反映唾液腺功能的重要指标。在前文所提到的利用 BMDCs 治疗的各研究中,治疗后唾液的分泌量均明显增加。但是,由于各研究中制造损伤所采用的射线剂量不同,治疗方式不同,治疗时间点和频率不同以及治疗后检测的时间点不同,所以治疗后检测到的唾液分泌量存在较大差别。比如,在使用 G-CSF 动员 BMDCs 的实验中^[23],在照射后第 90 天,治疗组小鼠的唾液分泌量仅恢复到约正常小鼠的 11%^[23];使用骨髓细胞悬液治疗后,在照射后第 8 周唾液分泌量恢复到约正常组的 89%,但是在第 16 周和第 24 周,治疗组唾液分泌量逐渐下降,在照射后第 24 周时,治疗组的唾液分泌量降低至正常组的 54%^[23]。此外,利用 BMDCs 治疗还能促进唾液腺组织再生。BMDCs 治疗后,唾液腺内干细胞、前体细胞数量多于未治疗组^[25,27],唾液腺内细胞有丝分裂活性增加^[25,27],细胞凋亡活性降低^[11,25],唾液中表皮生长因子浓度显著增加^[25]。在一组与唾液腺发育、组织再生和修复密切相关的基因表达量的检测中显示, BM Soup 治疗组与未治疗组相比,被检测的 17 个基因中有 16 个基因的表达量上调,其中 MMP2、CyclinD1、BMP7、EGF 和 NGF 表达量的增加具有统计学意义^[27]。另外, BMDCs 治疗后血管面积多于未治疗组^[24,25,27],这同样有利于腺组织的再生修复。

3 利用 BMDCs 治疗放射性唾液腺损伤的主要机制

3.1 BMDCs 转分化为唾液腺实质细胞

我们的研究^[28]表明:在骨髓移植后,有少量的 BMDCs 转分化为腺泡细胞、导管细胞和肌上皮细胞。这可能是由 BMDCs 中的 MSCs 转分化而成。目前已经有研究证实骨髓来源的 MSCs 能够在体内外转分化为唾液腺腺泡细胞或腺泡样细胞^[11,29]。在 Lombaert 等使用 G-CSF 动员 BMDCs^[23]以及 Lim 等使用 BMDCs 细胞悬液的研究中^[1], BMDCs 转分化成的腺上皮细胞数量较少。但是在 Sumita 等的研究中^[25],用骨髓细胞悬液治疗后检测到 9% 的唾液腺上皮细胞来自于 BMDCs。因此,在不同研究中发生转分化的 BMDCs 数量相差较大。这可能是由于不同的实验模型中唾液腺的损伤程度不同,以及治疗方式等不同所致。BMDCs 的这种转分化潜能为制造人工唾液腺提供了

细胞来源,其可行性已得到初步证实:梁亮等^[29]将 BMDCs 诱导为唾液腺腺泡样细胞后接种于三维胶原-壳聚糖支架材料上,之后移植到裸鼠体内,他们观察到在体内附着在支架材料上的细胞仍能保持腺泡细胞的形态和功能。

3.2 旁分泌作用

在一些利用细胞因子动员 BMDCs^[23]和直接使用 BMDCs 细胞悬液^[11,25]治疗放射性唾液腺损伤的实验中,损伤的唾液腺的形态和功能得到显著的改善,但是转分化为唾液腺上皮细胞的 BMDCs 数量有限,所以推测 BMDCs 可能主要通过旁分泌的方式促进组织再生。之后,Tran 等^[27]采用 BM Soup 治疗放射性唾液腺损伤有效,并且和采用等量的骨髓细胞悬液的方法治疗效果相当,证实了 BMDCs 的旁分泌机制。并且,BMDCs 中 MSCs 的旁分泌功能已经逐渐得到认可。在器官组织损伤模型中,MSCs 能够分泌大量的生物活性分子,比如抗氧化剂、促血管生成物质、营养因子、细胞因子和其他蛋白质,继而起到限制细胞凋亡,促进组织损伤修复等作用^[30]。因此,在放射性唾液腺损伤的模型中,BMDCs 也主要是通过旁分泌作用来抑制细胞凋亡,保护腺体内腺泡细胞、肌上皮细胞、前体细胞和干细胞等细胞亚群,同时上调与唾液腺发育、组织再生和修复相关的基因的表达,促进细胞分裂、组织再生,从而达到了治疗效果。

3.3 保护血管和促进新生血管形成

之所以把 BMDCs 对血管的影响列为一个单独的机制,是因为放射治疗会造成唾液腺内血管的损伤^[3],降低血管内皮细胞的增殖活性^[24],血管损伤继而会导致唾液腺组织的第二次损伤^[24]。BMDCs 治疗后血管面积增加^[24,25,27],有利于改善组织的血供,促进腺组织损伤修复。应用 BM Soup 治疗后腺体内的血管面积多于未治疗组的研究结果表明 BMDCs 可以通过旁分泌方式保护血管、促进新血管形成^[27]。此外,在 Lombaert 等^[24]的研究中还发现了 BMDCs 来源的内皮细胞,这可能是由 BMDCs 中的内皮前体细胞直接分化而成。

4 展望

目前,在动物实验中,BMDCs 治疗放射性唾液腺损伤已取得了初步成果,但这些实验仍有其局限性,比如在实验模型中采用的都是单次大剂量(15 Gy 以上)的射线照射,而在临床头颈部肿瘤的治疗中使用的是多次小剂量照射(每天 1.5-2.5 Gy,每周 5 天,一共 6 周);实验中用于制造放射性唾液腺损伤模型的小鼠都是较年幼的,用于治疗的 BMDCs 也多是来自年幼的小鼠,但是临床中许多头颈部肿瘤的患者是老年人,而利用老龄小鼠的 BMDCs 治疗老龄小鼠的放射性唾液腺损伤的效果如何目前还没有报道。此外,该领域还许多问题有待研究:各种治疗方式的最适宜的治疗剂量、最佳的治疗起始时间点、频率和治疗持续时间;长期的疗效如何及有无副作用;BMDCs 包括种类繁多的细胞亚群,具体是哪些细胞亚群在治疗中发挥主要作用。综上所述,只有对以上问题进行深入的探索,才更有利于将 BMDCs 用于放射性唾液腺损伤的临床治疗。

参考文献(References)

- [1] Lim JY, Ra JC, Shin IS, et al. Systemic transplantation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the regeneration of irradiation-induced salivary gland damage [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71167
- [2] Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life [J]. Support Care Cancer, 2010, 18(8): 1039-1060
- [3] 赵云艳, 王晓萍. 放射性唾液腺损伤机理的研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(6): 572-574
- [4] Zhao Yun-yan, Wang Xiao-ping. Mechanism of radiation-induced salivary glands dysfunction [J]. Chinese Clinical Oncology, 2010, 15(6): 572-574
- [4] Vissink A, Mitchell JB, Baum BJ, et al. Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: successes and barriers[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(4): 983-991
- [5] Hai B, Yang Z, Shangguan L, et al. Concurrent transient activation of Wnt/ β -catenin pathway prevents radiation damage to salivary glands [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(1): e109-e116
- [6] Kojima T, Kanemaru S, Hirano S, et al. Regeneration of radiation damaged salivary glands with adipose-derived stromal cells [J]. Laryngoscope, 2011, 121(9): 1864-1869
- [7] Porter SR, Fedele S, Habbab KM. Xerostomia in head and neck malignancy[J]. Oral Oncol, 2010, 46(6): 460-463
- [8] Bhide SA, Miah AB, Harrington KJ, et al. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, prevention and treatment[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2009, 21(10): 737-744
- [9] Pringle S, Van Os R, Coppes RP. Concise review: adult salivary gland stem cells and a potential therapy for xerostomia[J]. Stem Cells, 2013, 31(4): 613-619
- [10] Schwarz S, Huss R, Schulz-Siegmund M, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells migrate to healthy and damaged salivary glands following stem cell infusion [J]. Int J Oral Sci, 2014, 6(3): 154-161
- [11] Lim JY, Yi T, Choi JS, et al. Intraglandular transplantation of bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells for amelioration of post-irradiation salivary gland damage [J]. Oral Oncol, 2013, 49(2): 136-143
- [12] Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow[J]. Nature, 2002, 418(6893): 41-49
- [13] Tanna T, Sachan V. Mesenchymal stem cells: potential in treatment of neurodegenerative diseases [J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2014, 9(6): 513-521
- [14] Zhang C, Sun A, Zhang S, et al. Efficacy and safety of intracoronary autologous bone marrow-derived cell transplantation in patients with acute myocardial infarction: insights from randomized controlled trials with 12 or more months follow-up [J]. Clin Cardiol, 2010, 33(4): 353-360
- [15] Yeghiazarians Y, Zhang Y, Prasad M, et al. Injection of bone marrow cell extract into infarcted hearts results in functional improvement comparable to intact cell therapy[J]. Mol Ther, 2009, 17(7): 1250-1256
- [16] Angeli FS, Zhang Y, Sievers R, et al. Injection of human bone marrow and mononuclear cell extract into infarcted mouse hearts results in functional improvement [J]. Open Cardiovasc Med J, 2012, 6: 38-43
- [17] Bai L, Lennon DP, Caplan AI, et al. Hepatocyte growth factor mediates mesenchymal stem cell-induced recovery in multiple

- sclerosis models[J]. Nat Neurosci, 2012, 15(6): 862-870
- [18] Tran SD, Redman RS, Barrett AJ, et al. Microchimerism in salivary glands after blood- and marrow-derived stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17(3): 429-433
- [19] Misuno K, Tran SD, Khalili S, et al. Quantitative analysis of protein and gene expression in salivary glands of Sjogren's-like disease NOD mice treated by bone marrow soup[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e87158
- [20] Rahman MM, Subramani J, Ghosh M, et al. CD13 promotes mesenchymal stem cell-mediated regeneration of ischemic muscle[J]. Front Physiol, 2014, 4: 402
- [21] Liao GP, Harting MT, Hetz RA, et al. Autologous bone marrow mononuclear cells reduce therapeutic intensity for severe traumatic brain injury in children[J]. Pediatr Crit Care Med, 2015, 16(3): 245-255
- [22] Ritfeld GJ, Patel A, Chou A, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor in bone marrow stromal cell-mediated spinal cord repair[J]. Cell Transplant, 2015[Epub ahead of print]
- [23] Lombaert IM, Wierenga PK, Kok T, et al. Mobilization of bone marrow stem cells by granulocyte colony-stimulating factor ameliorates radiation-induced damage to salivary glands [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(6): 1804-1812
- [24] Lombaert IM, Brunsting JF, Wierenga PK, et al. Cytokine treatment improves parenchymal and vascular damage of salivary glands after irradiation[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(23): 7741-7750
- [25] Sumita Y, Liu Y, Khalili S, et al. Bone marrow-derived cells rescue salivary gland function in mice with head and neck irradiation[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2011, 43(1): 80-87
- [26] Lin CY, Chang FH, Chen CY, et al. Cell therapy for salivary gland regeneration[J]. J Dent Res, 2011, 90(3): 341-346
- [27] Tran SD, Liu Y, Xia D, et al. Paracrine effects of bone marrow soup restore organ function, regeneration, and repair in salivary glands damaged by irradiation[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61632
- [28] Yuan YW, Tamamura R, Lei L, et al. The ability of transplanted bone marrow-derived cells to differentiate into parenchymal cells of salivary glands[J]. Journal of Hard Tissue Biology, 2013, 22(4): 433-438
- [29] 梁亮. 诱导骨髓间充质干细胞分化为唾液腺腺泡样细胞以及裸鼠体内移植实验[D]. 西安: 第四军医大学, 2012: 1-59
- Liang Liang. Induced bone marrow mesenchymal stem cells into the salivary gland acinar-like cells and implant in nude mice [D]. Xi'an: The Fourth Military University, 2012: 1-59
- [30] Tolar J, Le Blanc K, Keating A, et al. Concise review: hitting the right spot with mesenchymal stromal cells [J]. Stem Cells, 2010, 28(8): 1446-1455

(上接第 3761 页)

- of rehabilitation therapists[J]. Chinese journal of rehabilitation theory and practice, 2004, 10(2): 66-67
- [8] 卓大宏. 中国当代康复医学发展的大趋势 [J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(1): 1-3
- Zhuo Da-hong. Tendency of rehabilitation medicine development in China[J]. Chinese journal of rehabilitation medicine, 2011, 26(1): 1-3
- [9] 胡坚勇, 徐琳峰. 综合医院康复科建设的难点和对策 [J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10(2): 127-128
- Hu Jian-yong, Xu Lin-feng. Problem and countermeasure of rehabilitation department construction in general hospital[J]. Chinese journal of rehabilitation theory and practice, 2004, 10(2): 127-128
- [10] 张凤仁, 李洪霞, 崔泓. 国内康复治疗学专业教育的现状和发展[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(6): 599-600
- Zhang Feng-ren, Li Hong-xia, Cui Hong. Current status and development of therapeutic recreation education in china [J]. Chinese journal of rehabilitation theory and practice, 2007, 13(6): 599-600
- [11] 薛晶晶, 王清, 燕铁斌, 等. 国内康复治疗学专业教育现状的调查与思考[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(12): 1149-1151
- Xue Jing-jing, Wang Qing, Yan Tie-bin, et al. Survey and thinking of therapeutic recreation education in china [J]. Chinese journal of rehabilitation medicine, 2011, 26(12): 1149-1151
- [12] 王晓臣, 王岩. 康复医学教育现状及在高职高专教育中的发展思路[J]. 卫生职业教育, 2010, 28(21): 5-8
- Wang Xiao-chen, Wang Yan. Current status of rehabilitation medicine education and the development in junior college [J]. Health vocational education, 2010, 28(21): 5-8
- [13] 汤继芹. 从专业课程设置看中医药院校康复治疗学人才培养[J]. 中外医学研究, 2014, 12(24): 139-140
- Tang Ji-qin. Analysis of talent cultivation in rehabilitation medicine from curriculum design [J]. Chinese and foreign medical research, 2014, 12(24): 139-140
- [14] 万新炉, 伍晓毅, 叶正茂, 等. PBL 教学法在康复治疗专业教学中的实践研究[J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(4): 43-44
- Wan Xin-lu, Wu Xiao-yi, Ye Zheng-mao, et al. Practice of PBL teaching method in rehabilitation medicine education [J]. China healthcare frontiers, 2009, 4(4): 43-44
- [15] 隆献, 舒华. PBL 教学法在高职康复治疗专业神经病学教学中的应用[J]. 卫生职业教育, 2013, 31(16): 48-49
- Long Xian, Shu Hua. Application of PBL teaching method in neurology education [J]. Health vocational education, 2013, 31(16): 48-49
- [16] 苏敏. 案例教学法在医学教学中的应用研究 [J]. 教师, 2013, 32: 108
- Su Min. Application of case teaching method in medical teaching[J]. Teacher, 2013, 32: 108
- [17] 张艳青, 孙沛毅. 案例教学——医学教育后 PBL 时代的新选择[J]. 西北医学教育, 2010, 18(6): 1111-1112+1120
- Zhang Yan-qing, Sun Pei-yi. Case teaching method--A new choice in medical education [J]. Northwest medical education, 2010, 18(6): 1111-1112+1120
- [18] 孙迎春, 陈之罡. 以问题为基础的教学法和以案例为基础的教学法在中国传统康复医学教学中的应用与思考[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(9): 891-892
- Sun Ying-chun, Chen Zhi-gang. Application and thinking of CBM and PBL in traditional chinese rehabilitation medicine education[J]. Chinese journal of rehabilitation theory and practice, 2012, 18(9): 891-892
- [19] 钱存荣, 孙娟, 吴光哲, 等. 康复医学发展的几点思考[J]. 解放军医院管理杂志, 2013, 20(7): 656-657
- Qian Cun-rong, Sun Juan, Wu Guang-zhe, et al. Consideration of rehabilitation medicine development [J]. Hospital administration journal of Chinese PLA, 2013, 20(7): 656-657
- [20] 何成奇. 解读《卫生部建立完善康复医疗服务体系试点工作方案》的基本思路[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(6): 494-496
- He Cheng-qi. Analysis of program on improvement of the rehabilitation medical service system [J]. Chinese journal of rehabilitation medicine, 2012, 27(6): 494-496