

学校代码: 10384

分类号_____密级_____

学 号: 24520141153551

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

创伤性脑损伤合并海水淹溺大鼠脑水肿变化及C-EPO的干预作用研究

Experimental Research on Brain Edema and Beneficial
Effect of C-Erythropoietin in Traumatic Brain Injury Rats
with Seawater Drowning

张 灏

指导教师姓名: 王守森 教授

专 业 名 称: 外科学 (神经外科)

论文提交日期: 2017年5月

论文答辩时间: 2017年5月

学位授予日期: 2017年 月 日

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2017年5月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（）课题（组）的研究成果，获得（）课题（组）经费或实验室的资助，在（）实验室完成。（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。）

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

英文缩略词表

英文缩写	英文全称	中文全称
ALI	Acute lung injury	急性肺损伤
APS	Ammonium persulfate	过硫酸铵
AQP4	Aquaporins-4	水通道蛋白 4
AQPs	Aquaporins	水通道蛋白
ARDS	Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窘迫综合症
BBB	Blood brain barrier	血脑屏障
CBE	Cellular brain edema	细胞性脑水肿
C-EPO	Carbamylated erythropoietin	氨甲酰化促红细胞生成素
d	Day	天
DAI	Diffuse axonal injury	弥漫性轴索损伤
DMSO	Dimethyl sulfoxide	二甲基亚砷
EPO	Erythropoietin	促红细胞生成素
EB	Evans blue	伊文思蓝
h	Hour	小时
HE	Hematoxylin-eosin	苏木精-伊红
HIF-1a	Hypoxia inducible factor-1 alpha	低氧诱导因子
MAPK	Mitogen activated protein kinase	丝裂原活化蛋白激酶
MMPs	Matrix metalloproteinases	基质金属蛋白酶
MODS	Multiple organ dysfunction syndrome	多器官功能衰竭综合征
MRI	Magnetic resonance imaging	磁共振成像
PAGE	Polyacrylamide gelelectrophoresis	聚丙烯酰胺凝胶电泳
PBS	Phosphate buffer saline	磷酸盐缓冲液
PCR	Polymerase chain reaction	聚合酶链式反应
PE-SWD	Pulmonary edema of seawater	海水淹溺性肺水肿

	drowning	
PP1	Protein phosphatase 1	蛋白磷酸酶 1
s	Second	秒
PKC	Protein kinase C	蛋白激酶 C
PKA	Protein kinase A	蛋白激酶 A
PBI	Primarily	原发性脑损伤
SBI	Secondary brain injury	继发性脑损伤
SDS	Sodium dodecyl sulfate,sodium salt	十二烷基硫酸钠
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome	全身炎症反应综合征
SW-ALI	Seawater inhalation induced acute lung injury	海水吸入型急性肺损伤
SWD-ARDS	Seawater drowning induced acute respiratory distress syndrome	海水淹溺性急性呼吸窘迫综合征
SWD-ALI	Seawater drowning induced acute lung injury	海水淹溺性急性肺损伤
TBE	Traumatic brain edema	创伤性脑水肿
TBI	Trauma brain injury	创伤性脑损伤
Tris	Tris (hydroxymethyl) aminomethane	三羟甲基氨基甲烷
VBE	Vasogenic brain edema	血管源性脑水肿

摘要

第一部分：创伤性脑损伤合并海水淹溺大鼠脑水肿的时程变化研究

目的 通过检测创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 合并海水淹溺大鼠伤后不同时间点的脑组织水、 Na^+ 和 K^+ 含量及血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 通透性, 探究此类复合伤伤后脑水肿的时程变化。

方法 216只SD大鼠随机分为正常对照组 (N组, $n=6$)、假手术组 (A组, $n=14$)、单纯脑损伤组 (B组, $n=98$)、脑损伤合并海水淹溺组 (C组, $n=98$)。Marmarou法颅脑致伤 ($450\text{g} \times 1.5\text{m}$) + 气管内泵入海水 (3ml/kg) 建立创伤性脑损伤合并海水淹溺大鼠模型。采用干湿重法测定脑含水量; 采用火焰法检测脑组织 Na^+ 、 K^+ 含量; 采用伊文思蓝 (Evans Blue, EB) 染色法检测BBB的通透性。各组伤后不同时间点取脑组织行水、 Na^+ 、 K^+ 、EB含量检测, 观察脑组织水肿情况及BBB通透性。

结果 ①C组伤后脑组织水、 Na^+ 以及EB含量较B组明显增高, 而脑组织 K^+ 含量较B组明显降低。②B组伤后脑组织水、 Na^+ 、 K^+ 和EB含量变化趋势: 伤后脑组织水、 Na^+ 含量变化基本同步, 伤后6h开始增高, 48h达到峰值, 持续到伤后72h, 伤后14d恢复到正常水平, 而脑组织 K^+ 含量的变化与脑组织 Na^+ 含量的变化恰好相反, 伤后6h开始降低, 72h达到最低点, 之后开始上升, 7d仍低于正常水平; 伤后脑组织EB含量也增高且呈双高峰, 分别出现在伤后3h及伤后48h, 后者峰值更高。③C组伤后脑组织水、 Na^+ 、 K^+ 和EB含量变化趋势: C组脑组织水、 Na^+ 含量伤后3h开始增高, 12h达到峰值且持续到伤后7d, 14d后仍高于正常水平, 而脑组织 K^+ 含量伤后3h已经明显下降, 12h达到低谷, 持续到72h, 伤后7d后仍明显低于正常水平; 伤后3h脑组织EB含量明显增高, 12h达到峰值, 持续到伤后72h, 14d后仍高于正常水平。

结论 (1) 海水淹溺增加TBI大鼠伤后BBB通透性; (2) 海水淹溺加重TBI大鼠伤后脑水肿反应; (3) 创伤性脑损伤合并海水淹溺大鼠脑水肿发生时间更早、持续时间更长, 水肿高峰期提前出现且高峰期持续时间延长; (5) 创伤性脑损伤合并海水淹溺大鼠伤后早期即出现较为明显的血管源性脑水肿 (vasogenic brain edema, VBE) 和细胞性脑水肿 (cellular brain edema, CBE), 且持续至伤后晚期。

第二部分：AQP-4在创伤性脑损伤合并海水淹溺大鼠脑组织中的表达及与脑水肿的相关性研究

目的 观察创伤性脑损伤合并海水淹溺大鼠脑损伤区皮层 AQP4 表达和脑水肿的变化，探讨之间的关系。

方法 126只SD大鼠随机分为假手术组(A组, n=36)、单纯脑损伤组(B组, n=30)、脑损伤合并海水淹溺组(C组, n=60)。建立创伤性脑损伤合并海水淹溺大鼠模型。采用qPCR及Western Blot测定伤后不同时间AQP4 mRNA及蛋白的表达水平；干湿重法测定脑含水量；EB法测定BBB通透性。对各组结果进行相关性分析。

结果 ①TBI大鼠伤后AQP4 mRNA和蛋白表达水平均增高，两者变化趋势一致；伤后6h开始增多，48h达最高峰，72h开始下降，伤后7d恢复正常水平。②与B组比较，C组大鼠脑组织AQP4 mRNA和AQP4蛋白表达水平更高，两者的变化趋势也一致；伤后6h增高更为明显($P < 0.05$)，24h达到最高峰并持续到伤后72h，伤后7d仍高于正常水平($P < 0.05$)。③C组AQP4 mRNA表达变化与AQP4蛋白表达变化呈正相关($P < 0.05$)，脑组织含水量变化与AQP4表达变化呈正相关($P < 0.05$)，脑组织EB含量变化与AQP4表达变化呈正相关($P < 0.05$)。

结论: (1) TBI大鼠伤后AQP4表达增高。(2) 与TBI大鼠相比，创伤性脑损伤合并海水淹溺大鼠伤后AQP4表达水平更高。(3) 创伤性脑损伤合并海水淹溺大鼠伤后AQP4表达的增高，可能参与了CBE的形成，从而加重继发性脑损伤。

第三部分 C-EPO对创伤性脑损伤合并海水淹溺大鼠脑水肿的影响及机制探讨

目的 探讨羧基化促红细胞生成素(carbamylated erythropoietin, C-EPO)对创伤性脑损伤合并海水淹溺大鼠脑水肿的影响

方法 108只SD大鼠随机分为：假手术组、创伤性脑损伤合并海水淹溺组、C-EPO治疗组。模型制作成功后每24h腹腔注射50 μ g/kg的C-EPO或等体积生理盐水。于伤后6h、24h、72h和7d获取脑组织。采用mNSS观察大鼠神经功能损伤及恢复情况；qPCR法检测大鼠损伤区皮层AQP4 mRNA的表达水平；Western Blot法检测

AQP4蛋白的表达水平；干湿重法检测脑组织含水量；EB法检测血脑屏障通透性变化；HE染色检测损伤区脑组织病理变化。

结果 ①脑含水量：C-EPO 组大鼠脑组织含水量在伤后 24h、72h 和 7d 时较复合伤组明显降低，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。②脑 EB 含量：C-EPO 治疗组的大鼠脑组织 EB 含量较复合伤组明显降低，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。③HE 染色：C-EPO 组与复合伤组比较，脑损伤区域水肿减轻。④mNSS 评分：C-EPO 治疗组的 mNSS 评分在伤后 24h、48h、72h 和 7d 时较复合伤组出现显著性降低，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。⑤qPCR：C-EPO 治疗组 AQP4 mRNA 的表达水平在伤后 6h、24h、72h 和 7d 时较复合伤组均明显降低 ($P<0.05$)。⑥Western Blot 法：C-EPO 治疗组 AQP4 蛋白在伤后 6h、24h、72h 和 7d 时较复合伤组表达明显降低 ($P<0.05$)。

结论 (1) C-EPO 具有抑制此类复合伤脑水肿反应的神经保护作用。(2) C-EPO 可能通过抑制 AQP4 的表达来发挥抗水肿效应。

全文关键词 创伤性脑损伤 创伤性脑水肿 海水淹溺 急性肺损伤 AQP4 促红细胞生成素 氨甲酰化促红细胞生成素 治疗 神经保护作用 大鼠 动物模型

Abstract

Part I The Study on the Changes of Brain Edema after Trauma Brain Injury Accompanied by Seawater Drowning in Rats

Objectives: To observe the change of brain edema in traumatic brain injury (TBI) rats with seawater drowning by detecting the brain water, Na^+ , K^+ content and the permeability of blood brain barrier (BBB).

Methods: Totally 216 male rats were randomly divided into normal control group (n=6), the sham operation group (n=14), TBI group (n=98), TBI accompanied by seawater drowning group (n=98). Marmarou's weight-drop TBI model (450g, 1.5m) and the method of instilling seawater into the trachea (3ml/kg) using terufusion syringe pump was used to establish an animal model of moderate closed TBI with seawater drowning. Dry-wet method was used to detect brain water content. EB assay was used to detect BBB permeability. At different time point post TBI, The brain water, Na^+ , K^+ content and brain EB content were detected to evaluate the severity of brain edema and the permeability of BBB.

Results: ① As compared with that in TBI group, the brain water, Na^+ , EB content in TBI accompanied with seawater drowning group was significantly increased in different time points, however, the content of K^+ was obviously decreased. ② The brain water, Na^+ content of TBI group began to rise 6h after injury, reached to the peak in 48h, maintaining till 72h, 14d after injury return to the normal levels, however, The brain K^+ content showed a fall at 6h, the lowest at 48h, 14d after injury return to the normal levels. ③ The brain water, Na^+ content of TBI accompanied by seawater began to rise 3h after injury, reached to the peak in 12h, maintaining till 7d, 14d after injury still higher than the normal levels, however, The brain K^+ content showed a fall at 3h, the lowest at 12h, 14d after injury still lower than the normal levels. ④ The EB content in TBI group showed bimodal, respectively in 3h and 48h after injury. ⑤ The

EB content in TBI accompanied with seawater drowning group increased obviously 3h after injury, reached the peak at 12h, maintained to 72h, but still higher than normal at 14d after injury.

Conclusions (1) Seawater drowning can increase BBB permeability and worsen traumatic brain edema (TBE) after TBI. (2) Compare to TBI group, TBI accompanied with seawater drowning rats' brain edema occur earlier and last longer. (3) Compare to TBI group, TBI accompanied with seawater drowning rats' brain edema peak time occur earlier and last longer. (4) TBI accompanied with seawater drowning rats occur cellular brain edema (CBE) and vasogenic brain edema (VBE) at early stage after injury, and maintained to later period after injury.

Part II Study of Correlation Between Expression of Aquaporins-4 and Cerebral Edema in TBI Rats with Seawater Drowning

Objectives: To observe the expressions of AQP4 and the change of cerebral edema in TBI rats with seawater drowning and discuss their correlation.

Methods: Totally 126 male SD rats were randomly divided into the sham operation group (group A, n=36), TBI group (group B, n=30), TBI accompanied by seawater drowning group (group C, n=60). qPCR, Western Blot, dry-wet method, EB method was used to determine the expression of AQP4, water content, brain content in brain cortex respectively. Finally the correlation analysis was performed about these results.

Results: ① As compared with that in group B, the expression levels of AQP4 around injury area in group C were obviously increased, and the expression of AQP4 started to increase at 6 hour, peaked at 24 hours ($P < 0.01$) and the increased AQP4 level continued to 72 hours in the group C. At day 7, the AQP4 levels still higher than the level of the sham-operated group. ② The changes of AQP4 mRNA were positively correlated to those of AQP4 protein ($P < 0.05$), also were between The changes of brain water content / The changes of brain EB content and AQP4 expression / AQP4 mRNA expression ($P < 0.05$).

Conclusions: (1)The expressions of AQP4 are induced to increase post TBI,and sea water drowning lung injury can aggravate.(2)These finding suggests strongly that AQP4 is involved in the CBE.

Part III Effect of Carbamylated Erythropoietin on Brain Edema and its Mechanism in Traumatic Brain Injury Rats with Seawater Drowning

Objectives: To observe the effect of C-EPO in TBI rats with seawater drowning.

Methods: Totally 108 male SD rats were randomly divided into the sham operation group,TBI accompanied by seawater drowning group, C-EPO treatment group.After successfully build of the composite model, rats were intraperitoneal injected with C-EPO 50 μ g/kg every 24h, or the same volume of physiological saline. Neurologic function of rats was observed by a mNSS,dry-wet weight method was used to detect brain tissue water content, EB assay was used to detect BBB permeability, HE staining was used to detect brain tissue pathological changes. Using qPCR to detect levels of AQP4 mRNA expression. Using Western Blot to detect the expression levels of AQP4 protein.

Results: ①Brain water content of C-EPO treatment group rats was significantly lower than the TBI group 24h,72h and7d after TBI ($P<0.05$).② EB content in C-EPO treatment group was significantly lower than the TBI group 6h,72h after TBI ($P<0.05$). ③The swelling of nerve cells in treatment group is quite lighten than TBI group. ④ mNSS score in treatment group reduced statistically significant compared with TBI group 3, 7, and 14d after injury ($P< 0.05$). ⑤C-EPO therapy significantly reduced the high expression levels of AQP4 after TBI.

Conclusions: (1)C-EPO has a neuroprotective effect by inhibiting TBE in TBI rats with seawater drowning. (2)C-EPO probably via down-regulate of AQP-4 mRNA and protein expressions to anti-brain edema.

Key words: Traumatic brain injury; Traumatic brain edema; Seawater drowning;
Acute lung injury; AQP4; Erythropoietin; Carbamylated erythropoietin;
Neuroprotective; Rats; Animal model

厦门大学博硕士学位论文摘要库

目 录

附录 英文缩略词表.....	I
中文摘要.....	II
英文摘要.....	III
引 言.....	IV
第一部分：创伤性脑损伤合并海水淹溺大鼠脑水肿的时程变化研究	
前 言.....	1
材料与amp;方法.....	2
结 果.....	13
讨 论.....	24
结 论.....	32
第二部分：AQP-4在创伤性脑损伤合并海水淹溺大鼠脑组织中的表达 及与脑水肿的相关性研究	
前 言.....	33
材料与amp;方法.....	34
结 果.....	40
讨 论.....	44
结 论.....	49
第三部分：C-EPO对创伤性脑损伤合并海水淹溺大鼠脑水肿的影响 及机制探讨	
前 言.....	50
材料与amp;方法.....	51
结 果.....	53
讨 论.....	57
结 论.....	60
全文参考文献.....	61
全文小结.....	71
致 谢.....	72
文献综述.....	73

Table of Contents

Appendix	English Abbreviation Thesaurus.....	I
Abstract in Chinese.....		II
Abstract in English.....		III
Introduction.....		IV
First Part: The Study on the Changes of Brain Edema after Trauma Brain Injury Accompanied by Seawater Drowning in Rats		
Materials and methods.....		2
Result.....		13
Discussion.....		24
Conclusion.....		32
Second Part: Study of Correlation Between Expression of Aquaporins-4 and Cerebral Edema in TBI Rats with Seawater Drowning		
Materials and methods.....		34
Result.....		40
Discussion.....		44
Conclusion.....		49
Third Part: Effect of Carbamylated Erythropoietin on Brain Edema and its Mechanism in Traumatic Brain Injury Rats with Seawater Drowning		
Materials and methods.....		51
Result.....		53
Discussion.....		57
Conclusion.....		60
References.....		61
Conclusion and Prospect.....		71
Thanks.....		72
Literature review.....		73

引言

近年来,随着基础与临床科研工作者的不断探索,对创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 的损伤机制、病理生理改变、临床表现和影像学特点的认识有了长足的进步,诊治水平提升显著,重型 TBI 患者死残率下降明显,全球范围内死亡率从 30 年前的 50%~60% 已下降到如今的 20%~30%,存活患者的生活质量也明显提升^[1-3]。然而, TBI 的三高(高发生率、高死亡率、高致残率)特性仍未改变^[1-6]。欧、美等发达国家重型 TBI 死亡率仍高达 25%^[1]。我国最新颅脑创伤数据库显示,重型 TBI 患者死亡率仍大于 25% (27.23%),不良预后率(死亡率+植物生存状态率+重残率)仍高达 53.17% (52%~60%)^[5,6]。此外,在 TBI 的治疗药物及治疗措施的研究中,海量的临床前研究成果均未能真正向临床转化,近 200 项大规模多中心随机双盲对照临床研究均以失败而告终^[7]。目前,所有的治疗药物和外科干预措施均无充分证据证明其能改善患者的预后^[7,8]。据此,WHO 预测的“2020 年左右, TBI 可能上升为人类死亡和致残的首因”将可能成为现实^[8]。因此,继续全方位的去探究这类伤病,找寻改善这类患者预后的救治策略具有极大的价值。

TBI 患者的预后与其伤情严重程度密切相关。而 TBI 的严重程度又与诸多因素有关。其中,与是否复合其他损伤关系密切。海洋战争、海难事件以及海上、海边作业引起的 TBI,由于其受伤时所处的环境紧邻海洋,加之伤后多出现意识障碍,极易发生坠海^[9-20]。海水这一因素的加入,将使病情复杂化。首先,落水的伤员多处于意识不清,极易将海水误吸入肺,发生窒息或者海水淹溺,引发海水淹溺性肺损伤^[9-11,14,16-20];其次,伤员坠海后,开放性脑损伤灶会直接遭受海水的浸泡,海水的高渗、高碱、低温以及含有大量致病微生物的特性对脑创伤灶将产生影响^[13-15,21,22];再者,几乎所有地区的海水温度都低于人体正常体温,加之其比热及导热系数远高于空气,会使落水的伤员在短时间内丧失大量的能量,对机体的生理功能产生巨大影响^[9]。此外,落水的伤员也可能遭受海洋生物的攻击,再次发生损伤。在 TBI 合并海水损伤的患者中,以创伤性脑损伤合并海水淹溺的患者病情最为危重,目前救治中也缺乏有效的救治策略,预后极差。其中, TBI 及海水淹溺这两种致伤因素之间的相互作用可能是造成这类复合伤不良预后的重要原因之一。

临床中,大部分海水淹溺患者会出现海水淹溺性肺水肿(pulmonary edema of seawater drowning, PE-SWD),若未及时、合理的救治,可发展为海水吸入型急性肺损伤(seawater inhalation induced acute lung injury, SW-ALI)甚至发展为海水吸入型急性呼吸窘迫综合征(seawater inhalation induced acute respiratory distress syndrome, SW-ARDS)。随后,随着缺氧、酸中毒以及肺局部炎性反应的进一步加重,可引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)甚至多器官功能衰竭综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),病情危重,死亡率极高^[23-26]。有研究报告,在海水淹溺的患者中,病理表现为单纯 PE-SWD 病死率就达 5.2%,若进展到 SIRS、MODS,病死率可超过 80%^[24]。

海水淹溺后可继发持续性低氧血症、高碳酸血症、血液循环障碍、高电解质血症、全身炎症反应以及引起中心静脉压升高,这些继发性的病理生理改变可能影响 TBI 病情转归^[23-26]。此外, TBI 继发的一系列病理变化也可能加重海水淹溺性损伤。两种致伤因素之间到底存在怎样的相互作用?创伤性脑损伤合并海水淹溺伤后早期的病理生理改变如何?有哪些损伤机制?目前了解甚少。因此,深入探究创伤性脑损伤合并海水淹溺伤后的病理生理改变、损伤机制以及两种致伤因素之间的相互作用关系,并在致伤机制上探讨救治策略,将有助于指导此类复合伤的救治,这在海上战争爆发年代及和平年代都具有重要的现实意义。

目前,国内外对这一复合伤的研究较少,仅我国第二军医大学的于明琨团队^[16-19]对这一复合损伤进行了初步的探究。他们采用侧方液压打击模型及气管内灌注海水的方法建立了中型闭合性创伤性脑损伤合并海水淹溺性肺水肿大鼠模型,并在此动物模型上进行了诸如海水淹溺性肺水肿对创伤性脑水肿(traumatic brain injury, TBE)及创伤后血脑屏障(blood brain barrier, BBB)通透性的影响、复合模型伤后 48h 以内神经炎症因子的时程变化及乌司他丁早期干预作用研究。他们得出:①海水是重要的致伤因素之一;②海水淹溺性肺水肿可以增加颅脑创伤后 BBB 的通透性,从而加重 TBE;③持续性低氧血症和酸中毒是 PE-SWD 发生、发展和加重 TBE 的主要病理生理机制;④脑、肺组织促炎细胞因子在 TBE 合并 PE-SWD 的病理生理过程中起了重要作用。他们的这些研究成果为后续对这一复合伤更深层次的探究提供了良好的基石。此外,他们采用的侧方液压伤模型是目前国际上公认的几个较好的 TBI 损伤模型,这一模型具有重复性好、致伤力可

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库