

· 综 述 ·

多器官功能不全综合征发病机制新认识:生物蝶呤和新蝶呤

姚咏明

临床资料表明,多器官功能不全综合征(MODS)是内、外科危重病人死亡的重要原因之一。尽管早期液体复苏、新型抗生素治疗、代谢支持及重要器官辅助性治疗已取得显著进展,但是 MODS 的死亡率仍居高不下,成为进一步提高危重症救治成功率的一大障碍。早期识别与诊断是防治该综合征的关键,弄清其发病机制及寻找有效的防治途径是目前亟待解决的重要课题。研究表明,一氧化氮(NO)的过度产生可能是诱发脓毒性休克和 MODS 的最后共同通路^[1],而生物蝶呤(biopterin),主要是四氢生物蝶呤(BH₄)为一氧化氮合酶(NOS)重要的辅因子,调控着细胞内 NO 的产生^[2]。尽管 BH₄ 的确切病理效应尚未完全明了,作者最近的研究提示,它可能作为潜在“炎症因子”参与了脓毒性休克及 MODS 的病理生理过程。这一新认识可能有助于深化对严重感染后休克和多器官损害发病机制的理解,从而为其早期识别与干预途径提供新线索。

1 生物蝶呤和新蝶呤的合成途径

BH₄ 和新蝶呤(neopterin)是体内三磷酸鸟苷(GTP)的代谢产物,目前认为其产生主要与脂多糖和细胞因子激活单核/巨噬细胞系统及内皮细胞有关。业已证明,GTP 在三磷酸鸟苷环水解酶 I (GTP-CHI) 的作用下,首先生成三磷酸-7,8-二氢新蝶呤(NH₂TP)。NH₂TP 在非灵长类动物体内,由 6-丙酮酰-四氢叶酸合成酶作用生成 5,6,7,8-BH₄;在人类因缺乏该酶而生成新蝶呤^[3]。

BH₄ 是各型 NOS 重要的辅因子,可与 NOS 紧密结合,促进 NO 的合成与释放;失去 BH₄ 将导致

NOS 不可逆失活。体内、外实验表明,内毒素和促炎细胞因子可诱导多种细胞(如内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞和成纤维细胞等)产生大量 BH₄,在调节细胞的生理与病理反应中可能具有重要作用^[2~4]。研究证实,新蝶呤是反映体内淋巴细胞/巨噬细胞轴所介导的细胞免疫状态的主要标志物,测定其在血清或体液中的改变有助于某些炎症性疾病的诊断,如细菌(或)病毒性感染、自身免疫性疾病、肿瘤、器官移植排斥反应等^[5,6]。

2 生物蝶呤的细胞生物学效应

2.1 内皮细胞 生理状态下,内皮细胞可通过钙/钙调素依赖型 NOS (ecNOS) 持续产生少量 NO,藉以调节血管的紧张性并维持正常血压。同时,内皮细胞还合成一定量的 BH₄,作为结构型一氧化氮合酶(cNOS)重要的辅因子调节 NO 的合成与释放,但其作用需依赖内皮细胞的完整性。据报道,缺血-再灌注可致内皮细胞损伤,细胞内 BH₄ 水平下降,进而 NO 介导的内皮依赖性血管舒张作用受损,加入外源性 BH₄ 可使这一现象逆转。提示 BH₄ 与维持血管正常的舒张作用有关,它在调节血管反应过程中具有重要的生理学意义^[3,4]。

另有实验显示,内毒素和促炎细胞因子可刺激内皮细胞内 GTP-CHI mRNA 及其蛋白质表达显著增高,通过上调内皮细胞内 BH₄ 水平间接调节 cNOS 生成 NO 的能力,进而使细胞内 cGMP 水平显著升高。有研究证实,促炎细胞因子还可诱导内皮细胞表达诱导型一氧化氮合酶(iNOS),致 NO 过度生成。但 BH₄ 合成限速酶抑制剂可下调该酶活性并使 NO 合成减少,提示 BH₄ 为细胞因子诱导 NO 合成所必需。BH₄ 可作为一种较稳定的内皮源性信使分子,在调节内皮依赖性血管舒张方面起着重要的作用。

2.2 平滑肌细胞 生理条件下,血管平滑肌细胞产生的 BH₄ 和 NO 极少,内皮细胞源性 NO 是调节血

基金项目:国家重点基础发展规划项目(编号 G1999054203);
国家杰出青年科学基金(编号 30125020);国家自然科学基金(编号
39870286)及军队杰出中青年人才专项基金(编号 98J013)资助项目

作者单位:100037 北京,中国人民解放军第 304 医院创伤外科中心

作者简介:姚咏明,男,37 岁,博士后,教授。主要从事脓毒症和多器官功能不全综合征发病机制及防治的研究

管紧张性的重要介质。但在脓毒症等病理状态时,内毒素和促炎细胞因子可刺激平滑肌细胞产生大量的 NO,导致血管病理性扩张。BH₄ 作为 iNOS 重要的辅因子和变构调节剂,对平滑肌细胞内 NO 的产生具有调节作用^[3]。

与内皮细胞相似,BH₄ 为诱导平滑肌细胞内 iNOS 活性所必需,调控着细胞内 NO 的合成与释放。在内毒素及细胞因子刺激平滑肌细胞中,BH₄ 主要是经从头(*de novo*)途径合成,补救途径仅生成少量 BH₄。同时,BH₄ 还可使 iNOS mRNA 的半衰期延长,通过增强其 mRNA 的稳定性,于基因水平调节平滑肌细胞中 iNOS 的表达及其活性。此外,以内毒素刺激大鼠胸主动脉平滑肌细胞,绝大部分(94%)新合成的 BH₄ 释放至胞外,说明其不仅作为自身 iNOS 的辅因子,还可作用于邻近的组织和细胞。

2.3 单核/巨噬细胞 在巨噬细胞内,刺激因子诱导的 iNOS 首先是以无活性单体形式存在,BH₄ 的结合可促其形成具有活性的二聚体并维持其结构的稳定性,提高其与 L-精氨酸的亲合力^[2,3]。BH₄ 缺陷将导致 iNOS 活性丧失,巨噬细胞内 NO 产生直接依赖于胞浆内 BH₄ 浓度。但有资料证实,使大鼠巨噬细胞内由细胞因子诱导的 BH₄ 水平降低 90% 仍不能显著改变 iNOS 活性;只有当 BH₄ 减少 99% 以上时,NO 合成才会受到明显抑制。由此可见,巨噬细胞内 BH₄ 是 iNOS 活性所必需,但仅需其中很小部分即可使 iNOS 充分活化。

3 生物蝶呤在脓毒性休克和 MODS 发病中的作用

虽然许多资料揭示,BH₄/新蝶呤作为体内反映细胞免疫系统激活程度的敏感指标可用于辅助诊断感染并发症,但其确切病理生理效应并不清楚。由于 BH₄ 与机体 NO 的诱生密切相关,而 NO 是诱发脓毒症时低血压和血流动力学紊乱的重要介质。因此,作者推测作为介导 NO 合成的重要辅因子 BH₄ 可能亦参与了脓毒性休克和 MODS 的病理生理过程。

系列实验研究证实,严重腹腔感染和内毒素休克动物肝、肺、肾、肠等组织 BH₄ 含量均明显增多;同时,不同组织 BH₄ 合成的首要限速酶——GTP-CH I 基因表达亦显著增强,其变化趋势与 BH₄ 基

本相似。表明细菌感染和内毒素攻击可诱导多种组织 GTP-CH I mRNA 的表达及促进 BH₄ 的合成与释放^[7,8]。体外观察显示,脂多糖可刺激多种细胞中 GTP-CH I 基因表达和 BH₄ 产生增多,进而诱导 iNOS 基因的表达。进一步分析发现,内毒素休克动物组织 BH₄ 含量分别与反映相应器官损害的功能指标呈显著正相关。并且早期给予内毒素拮抗剂可不同程度地降低不同组织 BH₄ 及其合成限速酶基因转录水平,同时有效地减轻急性肝、肾功能障碍及肠粘膜通透屏障损害^[9]。结果证实,BH₄ 参与了脓毒症的病理生理过程,它在介导内毒素诱发 MODS 中可能具有一定意义。

临床资料表明,金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)是创、烧伤感染中最常见的病原菌之一。由于其致病因素复杂、耐药性强,特别是近几年耐万古霉素金葡菌的出现,已使金葡菌感染的防治成为危重病医学面临的棘手难题之一。为了进一步了解 BH₄ 在革兰阳性菌感染致病中变化特点及普遍意义,作者采用大鼠 20% 体表面积Ⅲ度烫伤后金葡菌攻击致 MODS 模型对此进行了初步观察,并探讨了 BH₄ 产生与多器官功能损害的关系^[10]。结果显示,烫伤后金葡菌感染可导致动物心、肝、肺、肾组织 GTP-CH I 基因表达明显升高,伤后 24h 仍持续于较高水平。与之相应,肝、肺、肾组织 BH₄ 的产生亦显著增加。烫伤后金葡菌感染可导致动物心、肝、肺、肾功能明显受损。相关分析表明,心肌 GTP-CH I mRNA 表达和肾组织 BH₄ 含量分别与血清心肌型肌酸肌酶同工酶和肌酐水平呈显著正相关。此外,采用 GTP-CH I 合成抑制剂进行早期干预不仅可显著抑制组织 GTP-CH I 基因表达,BH₄ 的产生亦明显受抑,动物预后趋于改善,从而证实了金葡菌脓毒症时 GTP-CH I 在 BH₄ 合成中的关键作用^[10,11]。体外观察表明,金葡菌细胞壁成分脂磷壁酸可刺激单核/巨噬细胞内生物蝶呤大量生成,并与 GTP-CH I mRNA 表达的增加有直接联系。由此可见,严重烧伤后金葡菌感染可诱导体内不同组织 GTP-CH I 的广泛表达,BH₄ 在介导多器官损害和循环衰竭中可能具有重要作用。

4 生物蝶呤参与 MODS 发病的可能机制

BH₄ 介导脓毒症时组织损伤效应的确切机制尚

不清楚,可能与下列因素有关:① BH_4 为 iNOS 的重要辅因子,可促进 NO 的不断合成、释放。这样,组织 NO 的大量诱生与释放可加重内、外毒素攻击后的血流动力学障碍、细胞毒性作用和局部组织损伤。② 体外试验显示, BH_4 /新蝶呤与内毒素在诱导 iNOS 基因表达及促进肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等炎症介质产生方面具有协同效应,从而可能造成广泛炎症反应。③ 在动物脓毒性休克模型中,采用 GTP-CH I 抑制剂或 BH_4 竞争抑制剂可有效拮抗低血压,提高组织微循环灌注^[12,13]。

既然 BH_4 通过调节 NO 的合成和释放参与了脓毒症的发病过程,那么深入探讨 BH_4 调控 NO 合成的分子基础无疑将为进一步揭示脓毒性休克和 MODS 的发生机制开拓新的研究领域,并为适度调节体内 NO 的诱生、早期防治感染并发症开辟新的途径。既往关于 BH_4 调控 NO 合成的研究主要集中在“iNOS 的辅因子”方面,认为 BH_4 通过调节 iNOS 的活性,从而促进 NO 的生成;失去 BH_4 则导致 NOS 不可逆失活。作者的实验结果表明, BH_4 合成抑制剂不仅可抑制多种组织 iNOS 活性,而且可显著降低 iNOS mRNA 表达,提示 BH_4 可能还在转录水平促进 iNOS 合成^[13]。新近的研究证实, BH_4 在血管平滑肌细胞中可诱导 iNOS 基因表达,并促进核因子(NF) κB 中转录因子亚单位由胞浆移位至胞核。进一步观察发现, BH_4 与内毒素在诱导 iNOS mRNA 表达方面具有协调效应。此外, BH_4 还可增强 iNOS mRNA 的稳定性,从而上调该酶的表达。上述结果表明, BH_4 不仅可调节 iNOS 活性,本身还可作为“炎性”刺激物诱导 iNOS 的合成。

目前有关脓毒性休克和 MODS 时 BH_4 诱生 iNOS 的信号转导通路尚不清楚。作者初步观察了烫伤脓毒症时 BH_4 对丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK) p38 通路的影响^[14]。蛋白印迹分析显示,正常组织 MAPK p38 总蛋白表达较为丰富,但磷酸化 p38 蛋白水平很低。严重烫伤脓毒症后组织 p38 总蛋白水平无明显变化,而肝、肺、肾组织磷酸化 p38 水平伤后 2h 即明显升高,并持续至伤后 12~24h。采用 GTP-CH I 抑制剂——2,4-二胺-6-羟基嘧啶(DAHP)早期干预可显著降低血浆及各组织中 BH_4 的产生。同时,烫伤脓毒症后 2 或 6h, DAHP 处理组肝组织磷酸化 p38 水平明显低于未拮抗组。

上述结果表明,烫伤脓毒症时 BH_4 与 MAPK p38 的激活密切相关^[14]。由于 MAPK 是介导 iNOS 诱导的重要信号转导途径,并且 MODS 时 BH_4 可在基因和蛋白两个不同的表达水平调控 iNOS 的表达及酶活性,因此有理由推测, BH_4 极可能通过激活 MAPK 信号转导通路,进而介导 iNOS 活化及 NO 的大量合成与释放。有鉴于此,深入探索及认识严重脓毒症时 iNOS 诱导的分子调控机制,对推动其发病机制的研究深入到基因调控水平具有积极作用,并可能为临床上治疗脓毒性休克和 MODS 提供新的思路。

5 新蝶呤与严重创伤后脓毒性休克及 MODS 的关系

创伤患者,尤其是严重多发性创伤及深度大面积烧伤患者,极易发生感染,并发脓毒性休克甚至 MODS。有人报道 48 例创伤后肺损伤及并发脓毒症患者,无论是否伴有急性呼吸窘迫综合征,所有并发脓毒症者血清新蝶呤水平平均明显升高,最大值为伤前水平的 30 倍。作者对 35 例大面积烧伤患者进行前瞻性观察,结果显示伤后 3 天患者血清新蝶呤开始升高,但其升高程度与烧伤面积无显著相关;严重烧伤后 2 周,并发脓毒症者新蝶呤含量明显高于无脓毒症者,且伤后 14~21 天内毒素血症组循环内毒素与新蝶呤水平呈显著正相关^[5,6]。

临床资料表明,脓毒性休克是严重创伤后较为常见的感染并发症,其死亡率高达 70%,早期诊断是防治该并发症的关键。最近的研究提示,新蝶呤作为辅助指标可能对脓毒性休克的发生具有预警意义。有人采用多元回归分析的方法,探讨了不同检测指标对 ICU 患者脓毒并发症的临床预警价值。结果显示,24h 内有休克倾向者血清新蝶呤和可溶性白介素 2 受体水平明显改变,其中以前者变化尤为明显。这样,循环新蝶呤对患者发生脓毒性休克具有显著的预测意义。

如何预测 MODS 的发生,目前临床上尚缺乏敏感、特异、实用的观察指标。新蝶呤在血液、尿液及腹水等体液中存在较稳定,持续时间长,且不易在体内灭活或降解,从而克服了某些重要炎症介质作为 MODS 早期诊断指标的缺陷。从作者研究结果来看,严重烧伤后循环新蝶呤水平改变较早,自伤后 3 天起并发 MODS 者其含量持续上升,比临床出现 MODS 提前数天作出判断^[15,16]。进一步分析可见,

新蝶呤合并内毒素诊断 MODS 的敏感性、特异性及准确性分别达 90.2%, 96.4%, 94.7%, 均明显高于单独应用新蝶呤或内毒素。说明联合应用新蝶呤和内毒素能进一步提高 MODS 的临床诊断效率^[17]。

作者另一组临床资料证实, 41 例创伤患者中, 严重伤组新蝶呤水平高于轻伤组, 其均值与损伤严重程度评分 (ISS) 呈显著正相关。自伤后第 3 天起创伤后并发 MODS 者新蝶呤水平持续升高, 其中第 3, 7 或 14 天与未出现 MODS 者相比存在显著性差异。同时, 严重创伤后死亡组新蝶呤升高幅度亦明显大于存活组, 死亡前其血清含量多超过 50.0 nmol/L (8/12 例, 66.7%)。该结果提示, 创伤应激后体内新蝶呤合成、释放增多, 动态观察循环新蝶呤改变可能有助于评价患者损伤程度、监测 MODS 病理过程和辅助判断预后等^[18]。

6 生物蝶呤合成抑制剂在 MODS 防治中的意义

在不同条件下, NO 可表现出细胞保护和细胞毒性的双重作用。生理状态下, 由内皮细胞产生的 NO 在维持血管紧张性和正常血压方面具有调节功能, 并可抑制血小板聚集和中性粒细胞粘附。而由 iNOS 介导产生的过量 NO 则是引起休克和 MODS 发生的重要机制^[11]。因此, 人们设想抑制 NO 的过度合成与释放可能有助于脓毒并发症的防治。然而, 临床试验表明, 采用非选择性 NOS 的抑制剂虽能逆转脓毒症患者的低血压, 但生存率并未明显提高; 甚至还可加重动物肝、小肠及微血管的损伤。特别是在革兰阳性菌感染的过程中, NO 介导的单核/巨噬细胞和中性粒细胞的细胞内杀菌功能对革兰阳性菌的杀灭和清除更为重要, 因此过分抑制 iNOS 的活性也会导致病情进一步恶化^[19]。

体外实验表明, 抑制 NOS 的辅因子——BH₄ 可在一定程度上抑制 NO 的产生, 既可减轻 NO 对机体的损害作用, 又可维持其对微血管系统的保护作用。例如, DAHP 可通过降低细胞内 BH₄ 水平限制 iNOS 的活性, 抑制 NO 过量生成。而内皮细胞持续分泌的少量 BH₄ 可与 cNOS 紧密结合, 故该抑制剂对 cNOS 的功能不会产生急性抑制, 不影响细胞内 NO 的基础水平^[2,3]。因此, 调节细胞内 BH₄ 的合成过程, 可能为防止脓毒性休克和 MODS 等严重并发症的发生与发展开辟新的途径。

动物实验表明, 早期给予 DAHP 不仅可有效抑

制 GTP-CH I 基因表达和 BH₄ 的产生, iNOS mRNA 表达和 NO 生成亦明显受抑, 初步提示 BH₄ 可能在基因和蛋白质水平调控着 iNOS 的基因表达及酶活性, NO 的产生直接有赖于细胞内 BH₄ 浓度。作者的研究结果进一步显示, DAHP 处理后随着 BH₄ 和 NO 的生成减少, 动物早期死亡率也有所降低, 从而初步证实了在脓毒症早期给予 DAHP 将有助于改善严重感染并发症的预后^[11,13]。

值得一提的是, BH₄ 系体内 GTP 的代谢产物, 采用 DAHP 抑制 GTP-CH I 活性还可能导致细胞内 GTP 积累, 进而影响 GTP 结合蛋白 (G 蛋白) 的活性^[2]。业已证明, G 蛋白广泛存在于细胞膜上, 是细胞受体和效应酶之间跨膜信号转导的重要调节蛋白。特别是近年发现的小 GTP 结合蛋白—Ras 超家族, 在调节 NF- κ B、NF-AT 和 AP-1 等核转录因子的活性方面具有重要意义。而这些核因子的活化又是 TNF α 、 γ 干扰素等产生的最后共同途径。作者的结果证实, DAHP 早期处理后动物心、肝、肺、肾中 TNF α mRNA 表达均有不同程度下调, 同时循环 TNF α 释放显著减少。由此看来, DAHP 不仅能抑制 NO 的产生, 还可能在信号转导水平干扰 TNF α 等炎性介质的合成, 因此在 MODS 的防治中可能具有潜在的应用价值^[12,13]。需要说明的是, 目前针对 BH₄ 进行调理的研究尚处于探索阶段, 有许多问题需要深入探讨与解决, 关于 BH₄ 合成抑制剂的确切干预效果及其临床实用价值仍有待验证。

参考文献

- 1 Kirkeboen KA, Strand OA. The role of nitric oxide in sepsis—an overview. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999, 43:275-288.
- 2 Bogdan C, Werner E, Stenger S, et al. 2,4-Diamino-6-hydroxypyrimidine, an inhibitor of tetrahydrobiopterin synthesis, downregulates the expression of iNOS protein and mRNA in primary murine macrophages. *FEBS Lett*, 1995, 363: 69-74.
- 3 李红云, 姚咏明, 施志国. 生物蝶呤的生物学效应及其在脓毒症中的意义. *生理科学进展*, 1999, 30:303-308.
- 4 Hattori Y, Nakanishi N, Kasai K, et al. GTP cyclohydrolase I mRNA induction and tetrahydrobiopterin synthesis in human endothelial cells. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1358:61-66.
- 5 Yao YM, Yu Y, Wang YP, et al. Elevated serum neop-

- terin level: its relation to endotoxemia and sepsis in patients with major burns. Eur J Clin Invest, 1996, 26: 224-230.
- 6 Sheng ZY, Yao YM, Yu Y. The relationship between gut-derived endotoxemia and tumor necrosis factor. Neopterin: experimental and clinical studies. Chin Med J, 1997, 110: 30-35.
 - 7 姚咏明, 赵晓东, 于燕, 等. 内毒素休克大鼠组织生物蝶呤及其合成限速酶基因表达的改变. 中华外科杂志, 1999, 37: 280-282.
 - 8 王丽芳, 姚咏明, 董宁, 等. 脓毒症大鼠生物蝶呤的组织分布特点和意义. 中华实验外科杂志, 2001, 18: 37-38.
 - 9 姚咏明, 彭志齐, 常国友, 等. 杀菌/通透性增加蛋白对内毒素休克大鼠微循环灌注的保护作用. 中华麻醉学杂志, 1999, 19: 410-413.
 - 10 李红云, 姚咏明, 施志国, 等. 生物蝶呤在烫伤后金黄色葡萄球菌脓毒症中的变化规律及其意义. 中华创伤杂志, 2001, 17: 412-415.
 - 11 李红云, 姚咏明, 施志国, 等. 抑制生物蝶呤合成对大鼠烫伤后金黄色葡萄球菌感染所致肺损伤的影响. 解放军医学杂志, 2001, 26: 182-185.
 - 12 Bahrami S, Fitzal F, Peichl G, et al. Protection against endotoxemia in rats by a novel tetrahydrobiopterin analogue. Shock, 2000, 13: 386-391.
 - 13 姚咏明, 李红云, 董宁, 等. 生物蝶呤合成酶抑制剂对大鼠烫伤后金黄色葡萄球菌脓毒症的保护效应及机制. 中华烧伤杂志, 2002, 18: 84-87.
 - 14 方文慧, 姚咏明, 李红云, 等. 生物蝶呤对烫伤脓毒症大鼠肝组织丝裂原激活蛋白激酶 p38 活化的影响. 中华实验外科杂志, 2002; 19: 150-151.
 - 15 姚咏明, 陈劲松, 于燕, 等. 新蝶呤测定在烧伤后多器官功能不全综合征早期诊断中的意义. 中华医学杂志, 2000, 80: 199-200.
 - 16 姚咏明, 盛志勇, 陈劲松, 等. 烧伤后多器官功能不全综合征患者血清新蝶呤的变化及预警价值. 中华烧伤杂志, 2001, 17: 142-145.
 - 17 Yao YM, Yu Y, Dong L, et al. Serum neopterin is a useful marker for the early identification of extensive burned patients at risk of multiple organ dysfunction syndrome. Shock, 2000, 13: S132-S133.
 - 18 姚咏明, 于燕, 陈劲松, 等. 创伤患者新蝶呤的变化及临床意义. 中华外科杂志, 2001, 39: 690-693.
 - 19 Sasaki S, Miura T, Nishikawa S, et al. Protective role of nitric oxide in *Staphylococcus aureus* infection in mice. Infect Immun, 1998, 66: 1017-1022.

(收稿日期: 2002-04-24)

(本文编辑 周国泰)

· 会 讯 ·

2002 年度下半年全军医药卫生学术会议信息

名 称	主要议题	学会	时间	地点	主办单位 (承办单位)	学术论文寄往 单位及收稿人
第七届防生物危害专业学术会议	1. 研讨生物武器的危害及预防对策; 2. 交流防生医学研究进展	1-8	11 月	北京	全军防生物危害专业委员会 (军事医学科学院五所)	北京丰台大大街 20 号 五所科技处 王晴宇 邮编: 100071
第十届胸心外科专业学术会议	1. 交流学术论文和新技术、新进展; 2. 研讨专业委员会工作和今后任务	1-8	11 月	重庆	全军胸心血管外科专业委员会 (第三军医大学新桥医院)	重庆新桥医院胸心外科 肖颖彬 邮编: 400037
首届门诊管理专业学术会议	1. 成立专业委员会, 商讨今后工作计划; 2. 研讨发挥专业自身特点, 做好服务工作	1-8	11 月	北京	全军门诊管理专业委员会 (总后卫生部医疗局)	北京总后卫生部医疗局 田晓丽 邮编: 100842