

李 乐 徐世元

梁启波 许 睿

南方医科大学珠江医院麻醉科, 510282, 广州

基金项目: 国家自然科学基金(81271390);

广东省自然科学基金 (no.s2011010004056)

摘要

区域神经阻滞在高血糖的产妇中的发生率较普通产妇高, 但其对局麻药的神经毒性是否更加敏感仍不明确。根据既往研究发现高糖环境与局麻药均可通过影响钙离子的代谢, 细胞器(线粒体及内质网)结构功能, 以及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)家族, 包括细胞外号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK), c-Jun N-末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)或应激活化的蛋白激酶(stress activated protein kinase, SAPK)以及p38MAPK信号传导通路, 引起神经细胞损伤。由此推测, 高血糖的产妇可能对于局麻药神经毒性更加敏感。

关键词: 妊娠合并糖尿病, 妊娠期糖尿病, 局麻药, 高糖环境, 神经毒性

责任作者与联系方式: 徐世元, E-mail: lile11@126.com

局麻药引起高血糖产妇神经损伤的易感性分析

Susceptibility of Pregnant Women with Hyperglycemia to Local Anesthetics Neurotoxicity

Le Li, Shi-yuan Xu, Qi-bo Liang, Rui Xu

Department of Anesthesiology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510282

Fund: National Natural Science Foundation (81271390); Guangdong Natural Science Foundation (no.s2011010004056)

Abstract

Regional nerve block is more frequently applied for pregnant woman with hyperglycemia. But there was no evidence for that pregnant woman with hyperglycemia is more sensitive to local anesthetics neurotoxicity. According to previous studies, hyperglycemia and local anesthetics both could influence calcium metabolism, ultrastructure and function of some organelle and MAPKs signaling pathway including extracellular signal-regulated kinase (ERK), c-Jun N-terminal kinase (JNK), p38MAPK. So that, pregnant woman with hyperglycemia may be more sensitive to local anesthetics neurotoxicity.

Key Words: Pregnancy complicated with diabetes; Gestational diabetes mellitus; Local anesthetic; Hyperglycemia; Neurotoxicity

Corresponding Author: Shi-yuan Xu, E-mail: lile11@126.com

剖宫产是重要的手术助产方法之一, 而区域麻醉常用于剖宫产术, 具有起效快, 镇痛完善, 效果确切, 术后头痛发生率低, 对循环呼吸影响小等优点, 因此, 这种技术受到麻醉医生及手术科医生的欢迎。近年来, 关于区域麻醉术后神经并发症的报道也不断增加, 尤其是产科麻醉的病人, 此种并发症的发生可能由于局麻药的药理学特点, 操作损伤, 病人敏感性以及手术因素等引起, 但直接机械因素引起的神经损伤鲜有报道, 而局麻药的神经毒性引起的却有大量研究支持^[1]。血糖异常的产妇作为特殊人群对局麻药的神经毒性是否更加敏感需深入的讨论, 为临床用药及麻醉方法的选择提供依据。

一、妊娠合并糖尿病及妊娠期糖尿病

糖尿病是一组以血葡萄糖(简称血糖)水平增高为特征的代谢疾病群, 其患病率正随着人们生活水平的提高、

生活方式的改变而迅速增加。妊娠期间糖尿病可分为妊娠合并糖尿病以及妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)。妊娠合并糖尿病系指在原有糖尿病的基础上合并妊娠或妊娠前为隐性糖尿病, 妊娠后发展为糖尿病。GDM是指妊娠期才出现糖尿病。无论妊娠期糖尿病或在妊娠前已患糖尿病, 妊娠对高血糖以及高血糖对孕妇和胎儿均有复杂的相互作用, 是产妇和新生儿的巨大隐患。

二、高血糖产妇与剖宫产

多个研究证明高血糖产妇的剖宫产率高于正常产妇^[2,3]。与正常产妇相比, 患有糖尿病的产妇对于缩宫素敏感性差, 子宫收缩减弱。而这一现象可能由于高糖环境降低钙离子通道的表达, 影响细胞内钙离子的信号传导通路, 从而减少其在肌肉细胞内的含量。Al-Qahtani等由此得出结论, 糖尿病产妇剖宫产率高与钙离子有关^[3]。除了产妇原因外, 胎儿异

常也是剖宫产发生的原因。高血糖孕妇易产生巨大儿,造成自然分娩困难,同时葡萄糖迅速通过胎盘,胎儿体内血糖浓度与母体接近,引起胰岛素分泌异常、缺氧以及酸中毒等变化^[4],亦可影响剖宫产的发生率。

三、高血糖产妇与区域麻醉

在美国35%的剖宫产在腰麻下完成,21%的在硬膜外麻醉下完成^[5],在欧洲国家这一比例更高,腰麻约占剖宫产总数的50%,硬膜外约占15%^[6]。高血糖使得剖宫产率升高,必然导致区域麻醉的发生率增高。对于糖尿病患者而言,全身麻醉组与硬膜外麻醉组血糖均较麻醉前有所升高,但全麻组血糖升高更明显^[7]。这可能是全身麻醉只抑制大脑皮层边缘系统或下丘脑对大脑皮层的投射系统,但不能有效阻断手术区域伤害性刺激向中枢传导,使交感神经系统兴奋,儿茶酚胺分泌增加有关^[8]。而硬膜外麻醉能阻断手术区域伤害性刺激向中枢的传导,并显著抑制许多应激性激素的增高。故区域麻醉更适于高血糖的产妇。

四、高血糖产妇对局麻药神经毒性易感性

流行病学调查,硬膜外及腰麻后神经并发症的发生率分别为万分之3.78及万分之2.19^[9]。脊麻后短暂(transient neurologic symptoms, TNSs)是常见的神经并发症之一。运用利多卡因引起TNS发生率约为40%;甲哌卡因引起发生率约为30%^[10,11],布比卡因引起的发生率约为8.8%^[12]。脊麻下剖宫产的病人中可逆及非可逆的神经并发症更常见,并且体内外实验均证实妊娠增加了神经系统对于局麻药的敏感性^[13,14]。同时临床及基础实验的研究结果指出,糖尿病病人及糖尿病动物模型常规区域麻醉或镇痛治疗后,出现较普通患者更长时间的感觉或运动功能障碍,同时伴有损伤性缺血或神经水肿^[15-17]。由此猜想高血糖的孕妇较普通孕妇对于局麻药神经毒性可能更加敏感。Moises^[18]等发现糖尿病产妇中,布比卡因表观分布容积及清除率减少,可能与高糖环境抑制了药物代谢酶CYP1A2/CYP3A4的亚型,从药物动力学上证明我们的猜想。但目前国内外仍未有关于高血糖产妇对于局麻药神经毒性易感性的研究。

五、高血糖产妇对局麻药神经毒性易感性的可能机制

1. 易感性与钙离子代谢异常

局麻药可通过调整Ca²⁺在细胞的进出及其在细胞器之间的流动从而影响Ca²⁺的体内平衡。利多卡因调动离体的脊髓背根神经节细胞(dorsal root ganglion neurons, DRG) Ca²⁺内流以及Ca²⁺从储存部位例如线粒体,内质网等释放至胞浆内,引起细胞内钙超载^[19],导致并促进细胞的不可逆性损伤。同样,我科研究指出布比卡因可通过激活T型钙离子通道,引起大量Ca²⁺内流,引起细胞损伤^[20]。Zherebitskaya等^[21]发现糖尿病大鼠模型感觉神经细胞内Ca²⁺增加,伴有内质网的Ca²⁺再摄取减少。另也有研究指出T型钙离子通道的活化也可在糖尿病大鼠DRG细胞中观察到。可见Ca²⁺是糖尿病神

经病及局麻药神经毒性的共同通路,而T型钙离子通道及内质网可能在其代谢过程中发挥重要作用。因此推测,GDM或者妊娠合并糖尿病的患者存在的Ca²⁺代谢异常可能使其对局麻药的神经毒性易感性增加。

2. 易感性与细胞器结构功能异常

(1) 易感性与线粒体结构功能

线粒体是细胞内ATP产生的场所,为细胞的各种生命活动提供必要的能量。局麻药的神经毒性与线粒体的结构功能异常密切相关^[22]。有研究指出,布比卡因可抑制线粒体氧化磷酸化,抑制线粒体呼吸链复合物I和III的活性,干扰神经细胞的能量代谢,使线粒体膜电位去极化,激活线粒体依赖的凋亡通路,引起细胞凋亡^[23-25]。我科研究也证实布比卡因可使线粒体线粒体膜电位去极化及Cl⁻内流,激活下游凋亡通路^[26]。糖尿病患者体内的高糖环境也可引起线粒体电子传递链电子丢失,引起细胞活性下降^[27]。同样线粒体氧化磷酸化异常引起细胞内膜结构顺式脂肪酸分子的比例,在GDM的发生发展过程中发挥重要作用^[28]。GDM或者妊娠合并糖尿病的患者本身可能已存在线粒体功能异常,导致神经细胞潜在损伤,运用作用于线粒体的局麻药可能会增加此种损伤,增加了患者局麻药神经毒性发生的几率。

(2) 易感性与内质网应激

内质网内环境的稳定是实现内质网功能的基本条件。内质网应激(endoplasmic reticulum, ERS)是细胞内质网生理功能发生紊乱一种亚细胞器病理过程,导致内质网内钙流失或钙超负荷,蛋白质糖基化形成障碍或蛋白质不能形成正常的二硫键等,而以上变化可正反馈诱发ERS。ERS在糖尿病周围神经病(diabetic peripheral neuropathy, DPN)发生发展过程中发挥重要作用^[29],高糖环境可引起ERS,影响细胞的功能与活力或引起细胞凋亡。Hong等^[30]从体内外实验均证实利多卡因的神经毒性与ERS有关。高血糖可激发神经细胞产生ERS,运用局麻药后,可能增加对ERS的作用,从而增加局麻药的神经毒性,从而推测GDM或者妊娠合并糖尿病的患者对于局麻药的神经毒性更加敏感。

我科研究中^[31],高糖环境确可增强布比卡因引起的SH-SY5Y细胞的凋亡,并对其引起的线粒体及内质网结构功能障碍有一定的协同作用,从体外实验验证上述猜想,但仍缺乏体内及人体数据,需更多实验进行验证。

3. 易感性与MAPK家族

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)家族引起的细胞凋亡是局麻药神经毒性作用机制的主要路径之一,其在高糖环境导致的神经损伤中也发挥重要作用。其中关于细胞外号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK),c-Jun N-末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)或应激活化的蛋白激酶(stress activated protein kinase, SAPK)以及p38MAPK信号传导通路的研究成为热点。

(1) 易感性与ERK通路

有研究指出,ERK抑制剂PD98059可增强由丁卡因引起的PC12细胞死亡^[32],在丁卡因诱导死亡的细胞中,亦出现

活化的凋亡蛋白酶3 (caspase-3)。Caspase是细胞凋亡过程中的启动者或执行者, caspase的激活提示局麻药可能通过抑制ERK信号传导通路而引起细胞死亡, 凋亡是引起细胞死亡的重要路径。观察糖尿病大鼠, 胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) 调节ERK的磷酸化影响信号传导减少神经病的发生, 提示ERK在DPN的发生过程中起到重要作用^[33]。而Li u等^[34]的实验也证实, 高血糖可通过影响ERK通路引起神经元损伤。虽未有研究指出GDM或者妊娠合并糖尿病患者的神经细胞损伤与ERK通路有关, 但根据上述研究推测, ERK在此类病人可能被影响或潜在影响, 再被局麻药刺激后, 可能进一步激活下游通路, 引起神经损伤, 导致局麻药神经毒性的发生。

(2) 易感性与JNK通路

Tan等^[32]发现, 丁卡因诱导的PC12细胞中, JNK活化增加, 同时用姜黄素抑制JNK通路也可使细胞死亡数减少。Lirk等^[35]将等效剂量的利多卡因, 布比卡因以及罗哌卡因与感觉神经元共同孵育, 发现布比卡因与罗哌卡因可激活JNK通路, 从而引起细胞死亡。在DPN动物模型及体外实验也均有类似研究, 高血糖环境下, JNK表达升高或活化增多, 导致神经细胞损伤甚至死亡, 从而引发神经疾病^[36, 37]。JNK通路是高血糖环境以及局麻药影响细胞活性的共同通路, 但二者对于此通路是否具有协同作用仍需更多研究验证。

(3) 易感性与p38MAPK通路

利多卡因可直接激活感觉神经元的p38 MAPK激活凋亡通路, 引起细胞凋亡从而表现出神经毒性^[38]。我科也有关于布比卡因的类似研究, 布比卡因通过激活p38 MAPK通路引起体外培养的SH-SY5Y细胞凋亡^[26]。p38 MAPK的激活也可在DPN的神经细胞中观察到, 抑制这一通路可影响DPN的病情发展^[39], 在体内外高糖神经损伤模型也可观察到p38 MAPK的表达及活化增加^[36, 37]。另外, p38 MAPK的磷酸化通过调节妊娠器官的分娩发动因子及胎盘激素在妊娠过程中发挥重要作用, p38 MAPK抑制剂可较少与炎症反应相关妊娠并发症^[40]。说明p38 MAPK通路在妊娠, 高血糖以及局麻药均起到一定作用, 高血糖孕妇的神经细胞的p38 MAPK已被激活, 在局麻药作用下, 激活程度增加, 从而推测高血糖孕妇可能对局麻药神经毒性更敏感。

六、总结

高血糖产妇是一组特殊人群, 需在区域阻滞下行剖宫产的几率高于普通产妇。高糖环境和局麻药对于神经细胞的影响具有相同通路, 推测体内高血糖的环境, 导致潜在或已存在的神经损伤, 可能对局麻药神经毒性更易感, 运用和普通患者同等剂量的局麻药可能会增加神经毒性发生的风险。但目前仍缺乏临床数据证明我们的猜测, 需要进行大样本多中心随机对照研究使我们的推测更加完善, 同时也会对高血糖孕妇局麻药剂量和种类的使用有一定的指导意义。

参考文献

- [1] Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, et al. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). *Anesth Analg* 1999, 88(4):797-809.
- [2] Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, et al. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 191(3):969-974.
- [3] Al-Qahtani S, Heath A, Quenby S, et al. Diabetes is associated with impairment of uterine contractility and high Caesarean section rate. *Diabetologia* 2012, 55(2):489-498.
- [4] Madsen H, Ditzel J. Changes in red blood cell oxygen transport in diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 143(4):421-424.
- [5] Chadwick HS. An analysis of obstetric anesthesia cases from the American society of anesthesiologists closed claims project database. *Int J Obstet Anesth* 1996, 5(4):258-263.
- [6] Brown GW, Russell IF. A survey of anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1995, 4(4):214-218.
- [7] 王慎会, 王慎田, 陈华永. 全麻与硬膜外麻醉对糖尿病患者血糖的影响. *实用医技杂志* 2005(09):1161.
- [8] 周颖, 张卉, 李振英等. 不同麻醉方法对腹腔镜子宫切除术患者血清皮质醇及儿茶酚胺的影响. *现代生物医学进展* 2009(14):2713-2715+2712.
- [9] Lirk P, Birmingham B, Hogan Q. Regional anesthesia in patients with preexisting neuropathy. *Int Anesthesiol Clin* 2011, 49(4):144-165.
- [10] Pollock JE, Liu SS, Neal JM, et al. Dilution of spinal lidocaine does not alter the incidence of transient neurologic symptoms. *Anesthesiology* 1999, 90(2):445-450.
- [11] Hiller A, Karjalainen K, Balk M, et al. Transient neurological symptoms after spinal anaesthesia with hyperbaric 5% lidocaine or general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999, 82(4):575-579.
- [12] Rorarius M, Suominen P, Haanpaa M, et al. Neurologic sequelae after caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001, 45(1):34-41.
- [13] Butterworth JFt, Walker FO, Lysak SZ. Pregnancy increases median nerve susceptibility to lidocaine. *Anesthesiology* 1990, 72(6):962-965.
- [14] Flanagan HL, Datta S, Lambert DH, et al. Effect of pregnancy on bupivacaine-induced conduction blockade in the isolated rabbit vagus nerve. *Anesth Analg* 1987, 66(2):123-126.
- [15] Sertoz N, Deniz MN, Ayanoglu HO. Relationship between glycosylated hemoglobin level and sciatic nerve block performance in diabetic patients. *Foot Ankle Int* 2013, 34(1):85-90.
- [16] Cuvillon P, Reubrecht V, Zoric L, et al. Comparison of subgluteal sciatic nerve block duration in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Br J Anaesth* 2013, 110(5):823-830.
- [17] Kroin JS, Buvanendran A, Tuman K, et al. Effect of acute versus continuous glycemic control on duration of local anesthetic sciatic nerve block in diabetic rats. *Reg Anesth Pain Med* 2012, 37(6):595-600.
- [18] Moises EC, Duarte Lde B, Cavalli Rde C, et al. Pharmacokinetics of lidocaine and its metabolite in peridural anesthesia administered to pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 2008, 64(12):1189-1196.
- [19] Gold MS, Reichling DB, Hampl KF, et al. Lidocaine toxicity in primary afferent neurons from the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, 285(2):413-421.

- [20] Wen X, Xu S, Liu H, et al. Neurotoxicity induced by bupivacaine via T-type calcium channels in SH-SY5Y cells. *PLoS One* 2013, 8(5):e62942.
- [21] Zhrebetskaya E, Schapansky J, Akude E, et al. Sensory neurons derived from diabetic rats have diminished internal Ca²⁺ stores linked to impaired re-uptake by the endoplasmic reticulum. *ASN Neuro* 2012, 4(1).
- [22] de Brito OM, Scorrano L. An intimate liaison: spatial organization of the endoplasmic reticulum-mitochondria relationship. *EMBO J* 2010, 29(16):2715-2723.
- [23] Cela O, Piccoli C, Scrima R, et al. Bupivacaine uncouples the mitochondrial oxidative phosphorylation, inhibits respiratory chain complexes I and III and enhances ROS production: results of a study on cell cultures. *Mitochondrion* 2010, 10(5):487-496.
- [24] Perez-Castro R, Patel S, Garavito-Aguilar ZV, et al. Cytotoxicity of local anesthetics in human neuronal cells. *Anesth Analg* 2009, 108(3):997-1007.
- [25] Arai Y, Kondo T, Tanabe K, et al. Enhancement of hyperthermia-induced apoptosis by local anesthetics on human histiocytic lymphoma U937 cells. *J Biol Chem* 2002, 277(21):18986-18993.
- [26] Lu J, Xu SY, Zhang QG, et al. Bupivacaine induces apoptosis via mitochondria and p38 MAPK dependent pathways. *Eur J Pharmacol* 2011, 657(1-3):51-58.
- [27] Vincent AM, Brownlee M, Russell JW. Oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci* 2002, 959:368-383.
- [28] Weijers RN, Bekedam DJ. Relationship between gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes: evidence of mitochondrial dysfunction. *Clin Chem* 2007, 53(3):377-383.
- [29] Lupachyk S, Watcho P, Stavniichuk R, et al. Endoplasmic reticulum stress plays a key role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 2013, 62(3):944-952.
- [30] Hong DY, Kwon K, Lee KR, et al. Lidocaine induces endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis in vitro and in vivo. *Int J Mol Sci* 2011, 12(11):7652-7661.
- [31] Li L, Ye XP, Lu AZ, et al. Hyperglycemia magnifies bupivacaine-induced cell apoptosis triggered by mitochondria dysfunction and endoplasmic reticulum stress. *J Neurosci Res* 2013, 91(6):786-798.
- [32] Tan Z, Dohi S, Chen J, et al. Involvement of the mitogen-activated protein kinase family in tetracaine-induced PC12 cell death. *Anesthesiology* 2002, 96(5):1191-1201.
- [33] Jolivald CG, Fineman M, Deacon CF, et al. GLP-1 signals via ERK in peripheral nerve and prevents nerve dysfunction in diabetic mice. *Diabetes Obes Metab* 2011, 13(11):990-1000.
- [34] Liu Y, Tao L, Fu X, et al. BDNF protects retinal neurons from hyperglycemia through the TrkB/ERK/MAPK pathway. *Mol Med Rep* 2013, 7(6):1773-1778.
- [35] Lirk P, Haller I, Colvin HP, et al. In vitro, inhibition of mitogen-activated protein kinase pathways protects against bupivacaine- and ropivacaine-induced neurotoxicity. *Anesth Analg* 2008, 106(5):1456-1464, table of contents.
- [36] Middlemas A, Delcroix JD, Sayers NM, et al. Enhanced activation of axonally transported stress-activated protein kinases in peripheral nerve in diabetic neuropathy is prevented by neurotrophin-3. *Brain* 2003, 126(Pt 7):1671-1682.
- [37] Lelkes E, Unsworth BR, Lelkes PI. Reactive oxygen species, apoptosis and altered NGF-induced signaling in PC12 pheochromocytoma cells cultured in elevated glucose: an in vitro cellular model for diabetic neuropathy. *Neurotox Res* 2001, 3(2):189-203.
- [38] Haller I, Hausott B, Tomaselli B, et al. Neurotoxicity of lidocaine involves specific activation of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not extracellular signal-regulated or c-jun N-terminal kinases, and is mediated by arachidonic acid metabolites. *Anesthesiology* 2006, 105(5):1024-1033.
- [39] Price SA, Agthong S, Middlemas AB, et al. Mitogen-activated protein kinase p38 mediates reduced nerve conduction velocity in experimental diabetic neuropathy: interactions with aldose reductase. *Diabetes* 2004, 53(7):1851-1856.
- [40] Lappas M, Permezel M, Rice GE. Mitogen-activated protein kinase proteins regulate LPS-stimulated release of pro-inflammatory cytokines and prostaglandins from human gestational tissues. *Placenta* 2007, 28(8-9):936-945.

江苏省第二次疼痛医学学术会议征文及报名通知

各有关医疗单位:

我会将于2013年10月25-27日在徐州召开“江苏省第二次疼痛医学学术会议”。会议进行学术交流外,将邀请国内外著名专家作专题学术讲座。欢迎各级医院的疼痛科医师以及相关科室(神经内科、神经外科、风湿免疫科、肿瘤科、麻醉科、骨科、康复科、妇产科、泌尿科、口腔科、全科医师等)从事疼痛诊疗工作的医技人员踊跃投稿、积极参与!到会参加学习交流的代表,经考核合格后均可获得相应的继续医学教育I类学分。现将会议征文及报名的有关事项通知如下:

一、征文内容:

1、疼痛的基础研究进展;2、头面部疼痛的诊断和治疗;3、躯体痛的诊断和治疗;4、内脏痛的诊断和治疗;5、癌痛的诊断和治疗;6、术后镇痛与无痛技术(分娩镇痛、无痛人流);7、镇痛药品、器材、耗材的应用与开发;8、疼痛科的建设和规范。

二、征文要求

1、内容要求:应征论文须具有科学性、先进性、实用性,重点突出;文字力求准确、精练、通顺。

2、稿件格式:提交800-1000字摘要一份,包括目的、方法、结果、讨论四部分,摘要按“论文题目、作者单位、作者姓名、邮编、正文”的顺序书写,文稿一律为word格式小4号字排版(文责自负)。

3、投稿方式:登录江苏省医学会网站(www.jsma.net.cn),从学术活动栏目进入会议网页(江苏省第二次疼痛医学学术会议),先在网页上注册后再进行投稿。不接收纸质和信箱投稿。截稿日期:2013年9月20日。

三、时间:2013年10月25日报到,26-27日上午会议,27日下午撤离。

四、地点:徐州开元名都大酒店(徐州市泉山区湖西路1号)

五、有关会议最新信息请登录会议网页查询(网址同上)。联系人:朱闻天,电话/传真:025-83620692。