

血友病基因治疗临床研究进展

Clinical research progress of gene therapy for hemophilia

张磊¹ 代新岳¹

[关键词] 血友病;基因治疗;腺相关病毒载体

Key words hemophilia;gene therapy;adeno-associated virus

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.07.003

[中图分类号] R554.1 [文献标志码] A



专家简介:张磊,医学博士、主任医师、博士生导师。担任中国医学科学院血液病医院血液学研究所副所长,国家血液系统疾病临床医学研究中心副主任,实验血液学国家重点实验室副主任,中国医学科学院基因治疗重点实验室主任,天津市血液病基因治疗重点实验室主任,天津市血液与再生医学理事长,《Global Medical Genetics》主编,《中华血液学杂志》编委,“协和学者”特聘教授,“津门医学英才”。从事出凝血疾病和血小板疾病的诊断与治疗。承担国家及省部级科研项目课题 15 项,国际合作基金 2 项。在 *Cell Stem Cell*、*Blood* 以及 *Leukemia* 等国内外知名专业期刊发表 SCI 论文百余篇,申请专利 4 项。获国家级奖 1 项,获省部级奖 4 项。

血友病是一种 X 连锁先天性出血性疾病,由 F8 或 F9 单基因突变导致凝血因子Ⅷ(血友病 A)或凝血因子Ⅸ(血友病 B)分泌不足或功能缺陷所致,以反复出血为主要表现,绝大多数重型血友病患者终身需要凝血因子替代治疗。通过规律的输注替代凝血因子以预防自发性出血,但在发展中国家许多患者难以有较好的预防性替代治疗,因此患者常因反复关节出血而导致不同程度的肢体功能障碍甚至残疾,严重者可致死亡^[1]。根据流行病学推算我国约有 12 万血友病患者,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)牵头负责中国血友病患者注册登记工作,全国现已累计登记血友病患者大约 4 万例。

血友病患者 FⅧ或 FⅨ活性水平上升至正常值的 5%即可使患者出血症状显著改善。基因治疗作为一种新兴疗法针对血友病具有较大优势,通过一次性静脉给药即可获得凝血因子基因在患者体内长期稳定表达,通过监测血浆中凝血因子水平来评估基因表达情况。因此,基因治疗的成功将给患者带来巨大的临床获益,生活质量极大改善,同时也能减轻患者和社会长期沉重的医疗负担。

¹中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心(天津,300020)
通信作者:张磊,E-mail:zhanglei1@ihcams.ac.cn

1 血友病基因治疗国际现状

国际上基于腺相关病毒(AAV)载体的血友病基因治疗开始于 20 年前,早期的临床研究主要在北美和欧洲国家开展。目前,全球有 12%(26/217)的国家开展了相关临床试验^[2]。通过基因治疗,部分血友病患者由重型转为轻型,甚至在单次注射基因载体后达到正常 FⅨ或 FⅧ水平。重组腺相关病毒(rAAV)具有安全性好、宿主应用范围大和在体表达时间持久等特点,成为当前最有前景的血友病基因治疗载体^[3]。

1.1 血友病 B 基因治疗

2000 年,Kay 等^[4]团队向血友病 B 患者肌肉多点注射 AAV-FⅨ,肌肉活检显示 FⅨ表达持续 3 年以上,但血浆 FⅨ水平很低。同时期临床前研究表明,AAV 载体通过血管注射递送至肝脏比肌肉内注射能获得更高水平的 FⅨ表达。2006 年该研究人员在重型血友病 B 患者中首次进行单叶肝脏动脉 AAV 静脉注射基因治疗的临床研究,FⅨ表达仅持续了约 2 个月^[5]。该策略对当前基因治疗取得卓越成果具有重要的指导意义。2011 年,Nathwani 等^[6]首次通过静脉输注具有肝脏靶向性的 AAV8 载体治疗血友病 B 患者,为了减少免疫反应的发生,该研究排除了预先存在 AAV 衣壳中和性抗体的患者,并利用糖皮质激素进行免疫抑制。该研究 FⅨ持续表达 1%~6%,患者无显著出

血事件且无需替代性凝血因子治疗。3年后其中6例患者中位FⅨ水平为正常值的5%左右,部分患者现已随访超过11年,且F9基因能长期稳定表达^[7]。

Miesbach等^[8]于2015年开始AMT-060载体血友病B的I/II期临床研究。AMT-060载体是具有密码子优化的野生型F9基因和肝脏特异性启动子的AAV5载体。10例患者平均分配在2个不同的剂量组(5×10^{12} vg/kg和 2×10^{13} vg/kg),随访5年,低剂量组和高剂量组的平均FⅨ活性分别为正常值的5.2%和7.2%。

2017年12月George等^[9]发表了血友病B基因治疗I/II期临床研究结果,该AAV载体携带肝脏特异性启动子和经密码子优化的高活性单点突变FⅨ(Padua),FⅨ-Padua是一种在人体中天然发生的位于FⅨ氨基酸序列R338L的错义突变体,可使FⅨ活性提高7~8倍,接受该治疗的10例血友病B患者的稳态FⅨ活性为正常值的14%~81%。

EtranaDez(以前称为AMT-061)是治疗血友病B的基因疗法。该疗法使用AAV5-hFⅨ-co-Padua载体,2b期临床试验(clinicaltrial.gov:NCT03489291)2年的随访结果显示3例重型血友病B患者能够持续表达FⅨ,FⅨ活性达正常值的50%以上,无需FⅨ替代治疗长达26周,并且没有观察到肝酶或炎症标志物水平临床显著增高^[10]。正在进行的III期临床试验(HOPE-B,clinicaltrial.gov:NCT03569891)将评估EtranaDez在中度至重度血友病B患者5年的安全性和有效性。到目前为止,已有54例患者接受了给药并完成了至少6个月的随访。没有抗AAV5中和抗体的参与者(31例)在26周时平均FⅨ活性为41.3 IU/dL,而抗AAV5中和抗体阳性的参与者(23例)的平均FⅨ活性为32.7 IU/dL。未发现抗AAV5中和抗体滴度与FⅨ活性、出血表型或安全性之间存在显著相关性^[11]。HOPE-B是迄今为止最大规模的血友病B基因治疗试验。

1.2 血友病A基因治疗

AAV的包装能力为4680个核苷酸,因此限制了该载体在血友病A基因治疗的应用。Rangarajan等^[12]应用B结构域(B-domain)删除的FⅧ编码序列(4.3 kb)减小了F8基因表达盒的大小。该团队使用密码子优化的AAV5-hFⅧ-SQ载体(valoctocogene roxaparvovec)在重型男性血友病A患者中进行I/II期临床试验,7例患者入高剂量组(6×10^{13} vg/kg),其中6例1年内FⅧ水平>50%,随访3年后患者平均FⅧ水平下降到20%,但这些患者出血事件显著减少^[13]。在参与者完成5年的随访期后,低剂量组(4×10^{13} vg/kg)和高剂

量组患者平均FⅧ活性分别为5.6 IU/dL和11.6 IU/dL^[14],2个剂量组年化出血率(ABR)持续降低,所有参与者无需FⅧ预防。2022年3月该团队公布了AAV5-hFⅧ-SQ载体III期临床试验结果(GENER8-1,clinicaltrial.gov:NCT03370913),共纳入134例重型血友病A患者,随访时间至少52周。所有参与者均单次输注 6×10^{13} vg/kg剂量载体,在第49~52周132例参与者的平均FⅧ活性为42.9 IU/dL(显色法测定)。在至少随访2年的17例参与者中,第104周时平均FⅧ活性为24.4 IU/dL。80%的参与者治疗4周后出血次数为0,115例(85.8%)参与者出现了ALT升高,其中106例患者因ALT升高接受了皮质类固醇激素治疗。皮质类固醇激素使用的平均持续时间为33个月,共报告了3例皮质类固醇激素使用相关的严重不良事件^[15-16]。

2021年11月,George等^[17]公布了血友病A基因治疗I/II期临床试验(clinicaltrial.gov:NCT03003533)的长期随访结果,该研究在18例血友病A患者中注入靶向肝脏的rAAV载体(SPK-8011)。18例参与者接受4种给药剂量(5×10^{11} vg/kg, 1×10^{12} vg/kg, 1.5×10^{12} vg/kg和 2×10^{12} vg/kg)。其中17例患者完成了1年的随访,由于存在针对AAV衣壳的细胞免疫2例参与者失去FⅧ表达,其他16例参与者平均FⅧ活性为正常值的 $11.0\% \pm 6.8\%$,ABR降低了91.2%。Pipe等^[18]同期报道了BAY 2599023(AAVhu37.hFⅧ-co)血友病A基因治疗I/II期临床试验结果(clinicaltrial.gov:NCT03588299),该研究共纳入8例患者,接受3种给药剂量(0.5×10^{13} vg/kg, 1×10^{13} vg/kg和 2×10^{13} vg/kg),随访时间12~100周,所有患者均达到保护性FⅧ水平。

2 血友病基因治疗国内现状

近年来我国血友病防治状况显著改善,目前已建立120多家血友病诊疗中心,登记血友病患者近4万人。我国血友病基因治疗研究开始于20世纪90年代,集中在对AAV、慢病毒和逆转录病毒等基因治疗方法的研究。截至目前,我国已启动5项血友病基因治疗临床试验,其中3项为由中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)研究者发起试验,2项为由该单位牵头的全国多中心新药临床试验。

2022年5月19日,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)张磊团队与华东理工大学肖啸教授团队合作开展的中国首个肝脏靶向AAV血友病B基因治疗(clinicaltrial.gov:NCT041353000)公布了最新研究成果。该研究历时2年以上,共纳入10例重型/中重型血友病B(FⅨ:C<2%)患者,完成中位58(50,117)周随

访,载体衍生 FⅨ:C 达到平均(36.93±20.49) IU/dL^[19]。前 3 例患者分别完成了 117 周、104 周和 98 周随访,FⅨ:C 分别为 30.5、31.8 和 38.5 IU/dL。与国际同类研究相比,本研究中的血友病 B 基因治疗药物(BBM-H901)起效迅速,载体衍生 FⅨ:C 在基因治疗后 24 h 内即可表达,在 48 h 时可达(16.27±5.17) IU/dL,在 1 周时为(57.12±20.18) IU/dL。FⅨ:C 提高也带来了显著临床获益,患者基因治疗前后中位 ABR 分别为 12.00(7.00,41.25)及 0($P=0.0092$);基因治疗前后中位靶关节数分别为 1.50(0.75,2.25)及 0($P=0.0031$);基因治疗前后中位 FⅨ药物输注次数分别为 53.50(37.75,74.00)及 0($P<0.0001$)。本研究也展现了基因治疗载体 BBM-H901 的安全性,整个随访过程中无 3~4 级不良事件发生。载体相关不良事件中,1 例患者在治疗后的发热可能与载体相关,另 1 例患者在治疗后发生无症状的转氨酶增高,并伴随 FⅨ:C 降低,该患者末次随访时 FⅨ:C 稳定在 11.8 IU/dL。该研究作为亚洲首个利用肝靶向 AAV 载体治疗血友病 B 的临床研究,证实了该基因治疗载体在中国人群中的安全性和有效性,其能够实现血友病 B 的长期有效治疗,并显著缓解相关并发症的发生。首次将载体输注前预防性应用糖皮质激素纳入基因治疗研究中,在证实该治疗策略安全性和可靠性的同时,也显著提高基因治疗的安全性,降低了因药物引起免疫反应的发生,增加了患者的获益。该研究成果作为我国第一项基因治疗药物临床研究成果,将为今后系统给药基因治疗药物临床应用提供可靠的基础和理论支持,对于推动我国基因治疗药物研发和临床转化具有重要的指导意义。

2021 年开展的一项血友病 A 基因治疗临床试验(clinicaltrial.gov:NCT04728841),目前已有 3 例患者入组,均静脉单次输注携带 F8 基因片段的 AAV8 载体(GS001),载体剂量均为 2×10^{12} vg/kg,研究结果尚待公布。2022 年 4 月基因替代疗法药物 VGB-R04 注射液开始临床试验(clinicaltrial.gov:NCT05152732),适应证为先天性 FⅨ缺乏引起的血友病 B,该试验目前已纳入首位血友病 B 患者。

FⅨ Shanghai(R338Q)是我国研究者在 1 例有深静脉血栓形成的 13 岁男性患儿基因组发现的一种新型 FⅨ 变体,体外和体内实验均显示该 FⅨ 变体活性增高约 5 倍^[20]。一项首次将 FⅨ Shanghai 用于血友病 B 的 rAAV 基因治疗的研究,临床前安全性评价于 2021 年 5 月启动。由内皮细胞特异性启动子启动 F8 和 F9 表达的慢病毒载体基因治疗亦取得一定进展^[21-22],相关临床前数据尚未公布。目前开展的两项 I 期临床试验(clinicaltrial.

gov:NCT03961243 和 NCT03217032)暂未招募患者。该研究将携带 F8 或 F9 基因的慢病毒载体转导至间充质干细胞,利用自体造血干细胞移植方法进行给药。

3 血友病基因治疗亟待解决的问题

尽管现阶段血友病基因治疗临床试验取得了令人振奋的结果,仍存在部分问题尚不清楚且难以解决。有 40% 左右的血友病患者存在针对特定 AAV 的抗体(neutralizing anti-AAV antibody, NAb),且随着年龄和血浆产品暴露次数的增多而血清抗体率增高^[23]。目前研究显示体液免疫可以阻断 AAV 转染肝细胞,从而阻止基因转导^[24-25],因此 NAb 是血友病患者普遍适用 AAV 基因治疗的主要限制因素。在动物模型研究中可以通过改变 AAV 血清型能够避免 NAb,然而这种方法并不适用于人类^[26],可以通过免疫抑制剂、血浆置换以及增加空衣壳等方法可能会减少 NAb 的阻断^[27]。目前大多数血友病基因治疗研究针对抗 AAV 衣壳中和抗体呈阴性的患者。因此,这些抗体阻止了目前可用的基因疗法广泛应用于血友病人群。此外,由于中和抗体可在基于 AAV 基因治疗后产生,因此不能再次使用同血清型 AAV 载体治疗患者^[28]。

目前在血友病 A 基因治疗时,可能由于 FⅧ通常在肝窦内皮细胞中产生,而不是在肝细胞中^[29],这种基因易位表达可能降低了 FⅧ表达水平,因此研究者提出了包括载体中引入肝脏特异性启动子和增强子、密码子优化以及减少转基因的 CpG 含量等一系列方法来改善 FⅧ表达水平。

基因表达的持久性也是需要解决的难题。基因表达的持久性与载体量、载体特异性血清型、组织特异性启动子以及宿主差异等一些因素有关。AAV-F8 基因治疗的血友病 A 患者 5 年后 FⅧ水平下降了 50% 以上^[12],说明 AAV 血友病基因治疗基因持续长期表达仍是一个亟待解决的重要问题。

4 未来展望

目前国内外多项以 AAV 为载体的血友病基因治疗研究已处于临床试验 II/III 期阶段,已经有一些公司的血友病基因治疗产品递交美国或欧盟相关部门审批,预计近年内将可能有血友病基因治疗产品获批。但如何平衡血友病基因治疗的疗效和安全性是目前研究者和监管机构关注的重点,科学家已经将研究方向集中在 AAV 基因载体优化设计上,以期降低载体免疫原性、避免宿主免疫反应并减少靶器官毒性和基因毒性。随着新的基因编辑技术和优化基因载体不断涌现,如通过 CRISPR-Cas9 基因编辑方法修复血友病特定基因突变位点,可以达到血友病个体化基因治疗的目的。

的。因此未来血友病基因治疗有望实现安全、高效和持久的凝血因子表达,并成为血友病患者获得治愈的有效方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study[J]. *Blood*, 2013, 121(20):4046-4055.
- [2] Reiss UM, Mahlangu J, Ohmori T, et al. Haemophilia gene therapy-Update on new country initiatives[J]. *Haemophilia*, 2022, 28 Suppl 4:61-67.
- [3] Shirley JL, de Jong YP, Terhorst C, et al. Immune Responses to Viral Gene Therapy Vectors[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(3):709-722.
- [4] Kay MA, Manno CS, Ragni MV, et al. Evidence for gene transfer and expression of factor IX in hemophilia B patients treated with an AAV vector[J]. *Nat Genet*, 2000, 24(3):257-261.
- [5] Manno CS, Pierce GF, Arruda VR, et al. Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response[J]. *Nat Med*, 2006, 12(3):342-347.
- [6] Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(25):2357-2365.
- [7] Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(21):1994-2004.
- [8] Miesbach W, Meijer K, Coppens M, et al. Gene therapy with adeno-associated virus vector 5-human factor IX in adults with hemophilia B[J]. *Blood*, 2018, 131(9):1022-1031.
- [9] George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(23):2215-2227.
- [10] Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G, et al. Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(21):3241-3247.
- [11] Pipe SW, Recht M, Key NS, et al. First data from the phase 3 HOPE-B gene therapy trial: efficacy and safety of etranacogene dezaparvovec (AAV5-Padua hFIX variant; AMT-061) in adults with severe or moderate-severe hemophilia B treated irrespective of pre-existing anti-capsid neutralizing antibodies [J]. *Blood*, 2020, 136:LBA-6.
- [12] Rangarajan S, Walsh L, Lester W, et al. AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26):2519-2530.
- [13] Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, et al. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1):29-40.
- [14] Pasi KJ, Laffan M, Rangarajan S, et al. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A[J]. *Haemophilia*, 2021, 27(6):947-956.
- [15] Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(11):1013-1025.
- [16] Ozelo MC, Yamaguti-Hayakawa GG. Impact of novel hemophilia therapies around the world[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2022, 6(3):e12695.
- [17] George LA, Monahan PE, Eyster ME, et al. Multiyear Factor VIII Expression after AAV Gene Transfer for Hemophilia A[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(21):1961-1973.
- [18] Pipe SW, Sheehan JP, Coppens M, et al. First-in-Human Dose-Finding Study of AAVhu37 Vector-Based Gene Therapy: BAY 2599023 Has Stable and Sustained Expression of FVIII over 2 Years[J]. *Blood*, 2021, 138:3971.
- [19] Xue F, Li H, Wu X, et al. Safety and activity of an engineered, liver-tropic adeno-associated virus vector expressing a hyperactive Padua factor IX administered with prophylactic glucocorticoids in patients with hemophilia B: a single-centre, single-arm, phase 1, pilot trial[J]. *Lancet Haematol*, 2022 May 19; S2352-3026(22)00113-2. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00113-2. Online ahead of print.
- [20] Wu W, Xiao L, Wu X, et al. Factor IX alteration p. Arg338Gln (FIX Shanghai) potentiates FIX clotting activity and causes thrombosis [J]. *Haematologica*, 2021, 106(1):264-268.
- [21] Wang HL, Gong J, Chung TH, et al. Lentiviral Gene Therapy for Hemophilia B; Exploration of Endothelial Promoters in Mesenchymal Stem Cells; proceedings of the MOLECULAR THERAPY, F, 2020 [C]. CELL PRESS 50 HAMPSHIRE ST, FLOOR 5, CAMBRIDGE, MA 02139 USA.
- [22] Gong J, Chung TH, Wang HL, et al. Lentiviral Gene Therapy of Hemophilia A; Expression and Functional Comparison of Universal and Tissue-Specific Promoters; proceedings of the MOLECULAR THERAPY, F, 2020 [C]. CELL PRESS 50 HAMPSHIRE ST, FLOOR 5, CAMBRIDGE, MA 02139 USA.
- [23] Stanford S, Pink R, Creagh D, et al. Adenovirus-associated antibodies in UK cohort of hemophilia patients: A seroprevalence study of the presence of adenovirus-associated virus vector-serotypes AAV5 and AAV8 neutralizing activity and antibodies in patients with hemophilia A[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2019, 3(2):261-267.
- [24] Wang L, Calcedo R, Bell P, et al. Impact of pre-exist-

- ing immunity on gene transfer to nonhuman primate liver with adeno-associated virus 8 vectors[J]. Hum Gene Ther, 2011, 22(11):1389-1401.
- [25] Hurlbut GD, Ziegler RJ, Nietupski JB, et al. Preexisting immunity and low expression in primates highlight translational challenges for liver-directed AAV8-mediated gene therapy[J]. Mol Ther, 2010, 18(11):1983-1994.
- [26] Nathwani AC, Gray JT, McIntosh J, et al. Safe and efficient transduction of the liver after peripheral vein infusion of self-complementary AAV vector results in stable therapeutic expression of human FIX in nonhuman primates[J]. Blood, 2007, 109(4):1414-1421.
- [27] Mingozzi F, Anguela XM, Pavani G, et al. Overcoming preexisting humoral immunity to AAV using capsid decoys[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(194):194ra92.
- [28] Ohmori T. Advances in gene therapy for hemophilia: basis, current status, and future perspectives[J]. Int J Hematol, 2020, 111(1):31-41.
- [29] Everett LA, Cleuren AC, Khoriaty RN, et al. Murine coagulation factor VIII is synthesized in endothelial cells[J]. Blood, 2014, 123(24):3697-3705.
- (收稿日期:2022-05-25)

中华医学会第十七次全国血液学学术会议征文、参会通知

由中华医学会、中华医学会血液学分会主办,上海市医学会承办,上海交通大学医学院附属瑞金医院协办的中华医学会第十七次全国血液学学术会议将于2022年9月23-25日在上海市举办。大会组委会诚挚邀请各位参加。

会议内容包括:1)继续教育:邀请国内外著名专家介绍血液病领域的最新进展;2)大会特邀报告:特邀国内外专家相关领域专题报告;3)大会报告,从投稿的论文中择优选出;4)专题发言按红细胞疾病、白细胞疾病、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、出血性疾病与易栓症、骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤、造血干细胞移植、感染、实验诊断、中西医整合和血液基础研究等专题中择优选出。

会议征文的有关事项通知如下:

征文内容:有关感染、护理、白血病、淋巴瘤、实验诊断、骨髓瘤、基础研究、MDS/MPN、血栓与止血、红细胞疾病、细胞治疗、造血干细胞移植、中西整合医学等临床和实验研究结果论文均可投稿。

征文要求:(1)未在国内公开发行人物上发表的论文;(2)摘要一份,500字以内,摘要正文格式包括:目的、方法、结果和结论四部分,不要附图、表;(3)为保证投稿后的通讯效率,请第一作者尽量自行投稿并填写手机信息;(4)请登陆大会官网 www.cmacsh.org 进行在线投稿,不接受 E-mail 形式投稿。

截稿日期:2022年7月15日。

注册费:9月1日前注册交费的代表1000元/人,之后1400元/人;护士、学生700元/人(现场报到需出示证明文件以享受优惠)。未提前注册者现场不保证有全套资料。个人信息请填写完整,信息不完整将无法获得学分。

酒店预订:请登录大会网站 www.cmacsh.org 订房并交费。

大会秘书处:中华医学会学术会务部,联系电话:18612976547, E-mail: cmacsh@126.com, 10075882@qq.com

欢迎踊跃投稿、参会。