

## 干扰素所致的抑郁症及其治疗

王霞, 陈玉龙, 房静远

王霞, 房静远, 上海第二医科大学附属仁济医院, 上海市消化疾病研究所 上海市 200001  
陈玉龙, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052  
项目负责人: 房静远, 200001, 上海市, 上海第二医科大学附属仁济医院, 上海市消化疾病研究所. jingyuanfang@yahoo.com  
电话: 021-63200874  
收稿日期: 2004-12-27 接受日期: 2005-01-08

### 摘要

干扰素(interferon, IFN)被广泛地用于肿瘤和病毒感染治疗, 其针对慢性病毒性肝炎的应用, 为不少患者带来了希望. 但其副反应较多且常见, 特别是以抑郁症为主的精神异常, 常影响着患者的依从性和治疗效果. 该症的发生与 IFN 对神经生化病理的影响有密切关系. 作者试图对 IFN 引起抑郁症的现状及其发病机制的研究加以阐述, 以引起医护人员、患者及其家属的警觉与重视. 并提出, 观察与监测患者病情变化, 辅以心理精神支持和应用抗抑郁药物治疗是对大多数患者的适宜选择.

王霞, 陈玉龙, 房静远. 干扰素所致的抑郁症及其治疗. 世界华人消化杂志 2005;13(4):537-540  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/537.asp>

### 0 引言

干扰素是病毒感染后由白细胞产生的细胞因子, 参与免疫系统调节, 并具有抑制细胞增生和抗病毒的双重作用, 是机体的保护性蛋白<sup>[1]</sup>. 外源性干扰素(包括 IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ )就是根据此机制应用于临床多种疾病的治疗, IFN- $\alpha$  广泛地用于肿瘤(黑色素瘤和骨髓异常增生等)和慢性病毒感染(HIV、丙肝和乙肝等), IFN- $\beta$  是治疗多发性硬化病(MS)标准药物, IFN- $\gamma$  则可用于肉芽肿病和皮肤损伤. IFN 可引起治疗效果以外的副反应: 如寒战、发热、肌痛等流感样症状, 也可引起乏力、失眠、易激惹、食欲减低、自杀意念等抑郁症状. IFN 引起的抑郁症是很常见的, 且影响治疗效果, 有时需要停药, 或需联合应用抗精神药物<sup>[2]</sup>. 本文对 IFN 引起抑郁症的研究作一综述, 并对其发生率、临床特点、影响因素、可能存在的生化机制和治疗策略等方面加以阐述.

### 1 干扰素引起抑郁症的发病率和临床现状

干扰素引起的抑郁症状, 又称药物性抑郁症, 与典型的抑郁症(major depression disorder)相似, 主要有抑郁心境、易激惹、情感依赖、激越、乏力、淡漠、无愉快感、食欲不振、精神运动迟缓、睡眠障碍、记忆力减退、注意力不能集中、性欲降低等. 这些非特异症状在动物模型中称为“病态行为(sickness behavior)”<sup>[3]</sup>.

IFN- $\alpha$  主要用于病毒性肝炎和肿瘤, 由于研究对象和精神评估标准的不同, IFN- $\alpha$  引起的抑郁症发生率各报道有一定差异(0-44%)<sup>[1]</sup>, 近年虽然长效干扰素(pegylated IFN- $\alpha$ )的使用可提高疗效, 但抑郁症的发病率仍大于 20%. Kraus *et al*<sup>[4]</sup> 将 104 例丙肝患者分为治疗组( $n = 80$ )和对照组( $n = 20$ ), 治疗组给予 IFN- $\alpha$  3-5 MU, 3 次/wk, 和/或拉咪呋定 1 000-1 200 mg/d, 对照组未给予 IFN- $\alpha$ , 采用医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HAD)和 SCL-90 量表评估精神状态, 结果表明抑郁、焦虑及敌视等抑郁症状明显高于治疗前和对照组( $P < 0.001$ ), IFN 治疗组抑郁症的发病率为 57.7%, 对照组的发病率为 8.3%. 单用拉咪呋定治疗病毒性肝炎无明显的神经毒副反应, 拉咪呋定联合 IFN 治疗并不增加 IFN 诱导抑郁症的发生率, 也不加重抑郁症状<sup>[25]</sup>. Casassus *et al* 对 40 例肥大细胞瘤给予 IFN- $\alpha$  治疗 6 mo 有 35% 的患者出现抑郁、失眠等神经障碍, 并且在 IFN- $\alpha$  治疗结束后部分患者仍出现抑郁症状<sup>[5]</sup>. IFN- $\alpha$  治疗慢性丙肝和肾小细胞癌的过程中或停药后有患者自杀的个案报道, 自杀倾向的发病少见且与 IFN- $\alpha$  治疗无明显相关性. IFN- $\beta$  是多发性硬化病(MS)治疗的标准药物, Patten *et al*<sup>[6]</sup> 对 267 例 MS 患者采用 CES-D 量表评估 IFN- $\beta$  引起抑郁症的发病情况, IFN- $\beta$  治疗组发病率为 15.6%, 而对照组 0%. 这里也有不同观点, 如一大样本(365 例)的临床观察显示, IFN- $\beta$  和安慰剂治疗 MS 患者抑郁症的发病率无显著性差异. Riddell *et al*<sup>[7]</sup> 对 84 例 HIV 患者给予 IFN- $\gamma$  预防机会感染, 观察 48 wk 结果提示 IFN- $\gamma$  可引起乏力、肌痛、抑郁等, 但患者的生活质量和 KPI 量表评分与安慰剂组无显著性差异.

IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$  是炎性细胞因子的前体因子, 具有与 IFN- $\alpha$  相似的激活免疫特性, 相关报道较少, 与抑郁症无明显关系<sup>[14]</sup>. IFN- $\alpha$  引起抑郁症是很常见的, 一般在治疗的 2-15 wk 出现典型的症状, 其发病率在 20-40%. 患者治疗前精神症状的评分的高低是 IFN 引发抑郁症的主要危险因素, 神经精神方面副反应还与 IFN 的剂量和疗程有关, 而与年龄、性别、药物滥用史的关系不明显<sup>[8]</sup>. 故而医护人员在使用 IFN 前应先对患者进行抑郁评分, 并密切观察其精神变化, 提高警惕.

### 2 干扰素引起抑郁症的发病机制

动物模型试验已证明, 外源性 IFN 的注入可引起脑组织内神经递质变化及性格行为的改变. IFN 可影响 5-羟色胺

(serotonin)能神经系统、下丘脑—垂体—肾上腺轴(HPA)、下丘脑—垂体—甲状腺轴(HPT)神经内分泌系统、以及细胞因子网络的平衡,从而导致认知功能和性格的变化,这种变化与抑郁症的病理机制具有一致性<sup>[1]</sup>. IFN引起的抑郁症是多因素的综合作用,具体机制仍不是很清楚. 目前的研究证实5-羟色胺起重要作用,炎症细胞因子IL- $\beta$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ 可直接或间接地激活吲哚胺-2,3-二氧化酶(indolamine 2,3-dioxygenase, IDO),促进5-羟色胺的前体物—色氨酸的代谢,从而降低5-羟色胺的浓度,IFN对5-羟色胺的降低作用是抑郁症的生化原因所在,给予5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)可有效改善抑郁症状<sup>[9-10, 14]</sup>. 躯体化症状的变化也与5-羟色胺的耗尽、色氨酸的降低有关. Capuron *et al*<sup>[9]</sup>对16例肿瘤患者分别于IFN治疗前、治疗后1 wk、1 mo末检测血中色氨酸的浓度,采用MADRS和HAMA量表评分,发现色氨酸浓度在治疗后显著低于治疗前,抑郁症的严重程度与5-羟色胺浓度的降低呈正相关. Gleason *et al*<sup>[10]</sup>对IFN引起抑郁症的丙肝患者给予SSRIs—西肽普兰26.67 mg/d,西肽普兰可抑制5-羟色胺的再摄取,投药2 wk后患者5-羟色胺水平升高,且抑郁症状有所缓解. 鸦片类拮抗剂可降低IFN对小鼠的神经精神的反应, Valentine *et al*<sup>[11]</sup>采用naltrexone(鸦片拮抗剂)对9例IFN- $\alpha$ 引起的抑郁症初步试验观察到5例患者的认知功能提高.

除了5-羟色胺能和鸦片系统,还有一些神经递质的改变与IFN引起的神经内分泌变化和抑郁性躯体症状有关. IFN可引起健康自愿者血清中去甲肾上腺素(NE)和皮质激素水平的升高,同时肾上腺素及其受体降低,这与抑郁症存在NE系统失调的机制具有一致性. IFN等细胞因子可通过HPA和HPT轴调节脑神经内分泌系统,已证实HPA在抑郁症患者体内活性增强,对14例接受IFN- $\alpha$ 治疗的恶性黑色素瘤研究中发现,促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质激素升高水平显著高于未发生抑郁症的患者<sup>[12]</sup>. 甲状腺功能低下患者与IFN引起的抑郁症患者都有乏力、精神迟缓等症状, Loftis *et al*<sup>[13]</sup>报道IFN可以起甲状腺功能失调,进一步研究证明,IFN、5-羟色胺能神经和HPT系统由多种负反馈机制直接或间接的作用于甲状腺细胞,并诱导其产生其他细胞因子,共同调节甲状腺功能.

外源性IFN可打破细胞因子的网络平衡, Taylor *et al*<sup>[14]</sup>发现IFN可激活细胞间信号传导通路,并调控IL-1, 2, 6, 8, IFN- $\gamma$ 等细胞因子的表达,位于四肢的IFN及其受体可引起与情绪反应有关的行为. Bonaccorso *et al*<sup>[15]</sup>对慢性丙肝患者给予IFN治疗,2-4 wk检测到IL-6、IL-8水平升高,且患者的抑郁、焦虑症状评分也随之升高,故而认为IFN与细胞因子及信号传导的相互作用与抑郁症的发生有关. IFN对脑组织生物物质的影响与抑郁症发病的生化机制具有一致性,推测IFN引起的抑郁症不仅与5-羟色胺、去甲肾上腺素、肾上腺素、鸦片类神经递质的变化有关,而且与神经内分泌系

统和细胞因子系统的变化有关,近年研究表明:IDO酶可降低或清除5-羟色胺,这在IFN引起的抑郁症中起重要作用<sup>[14]</sup>.

### 3 IFN引起的抑郁症的治疗

3.1 治疗策略 目前对IFN引起的抑郁症多采用减少药物剂量和停药的方法,以避免神经精神副反应的发生,这往往达不到预期的治疗效果,甚至一部分患者不能及时得以治疗. 近年的研究表明:采用标准化量表评测患者的精神变化,辅以心理支持必要时联合抗抑郁药治疗,才是使用IFN治疗的适宜选择. 动物实验表明,对外源性细胞因子(如IFN)诱导的“病态行为模型”给予三环类抗抑郁药—丙咪嗪,可减轻IFN引起的无快感、厌食、活动减少等行为方面的副反应. Sammut *et al*<sup>[16]</sup>对IFN- $\alpha$ 诱导的厌食动物模型,根据蔗糖消耗量来评定其抑郁症的严重程度,给予盐酸氟西汀或去甲丙咪嗪干预15 d后可提高食欲. 另一试验对IFN诱导运动减少的小鼠模型,给予鸦片类受体拮抗剂(naloxone),被动游泳试验可观察到小鼠运动较对照组明显增加. 最近, DeLa Garaza *et al*<sup>[17]</sup>发现非甾体类药物(NSAID)—diclofenac可提高大鼠海马回多巴胺和前额叶5-羟色胺的含量,从而可预防或减轻IFN- $\alpha$ 引起的抑郁. 对IFN诱导的抑郁症动物模型的成功治疗,激起了学者对人体抗抑郁治疗IFN神经副作用的研究,主要是一些个案报道和小样本观察. 最早由Levenson *et al*<sup>[18]</sup>报道抗抑郁药—氟西汀可成功治疗IFN引起的抑郁,随后Schramm *et al*<sup>[19]</sup>对10例IFN- $\alpha$ 引起抑郁的丙肝患者进行系列研究,给予舍曲林联合治疗,抑郁症状可迅速缓解且无需减少或中断IFN的用量. Kraus *et al*<sup>[4]</sup>对接受IFN- $\alpha$ 治疗的121例患者进行序列研究,其中14例出现抑郁症状,给予帕罗西汀治疗4 wk,抑郁评分显著降低,78.6%的抑郁患者可按计划完成IFN- $\alpha$ 治疗. 进一步的临床研究, Loftis *et al*<sup>[20]</sup>和Hauser *et al*<sup>[21]</sup>分别对39例丙肝观察:发现85%(11/13)患者对抗抑郁药有反应,治疗末应答率(ETR)和病毒持续应答率(SVR)与对照组比较分别为61.5%/26.9%和38.5%/11.5%. 这些实验结果一致表明,抗抑郁治疗可显著缓解抑郁症状,提高治疗反应性. Dieperink *et al*<sup>[22]</sup>对42例丙肝患者给予IFN和拉咪呋定联合治疗,其中48%的患者在治疗前无抑郁症状,但也给予SSRIs预防性治疗,可显著降低抑郁症的发生,除1例患者外均完成了6 mo的干扰素治疗. Musselman *et al*<sup>[23]</sup>在使用IFN- $\alpha$ 治疗40例黑色素瘤之前2 wk,采用双盲对照实验给予抗抑郁药帕罗西汀或安慰剂,经BDI量表评分结果示:治疗组抑郁症的发生率和严重程度显著低于对照组,因抑郁症停药的人数治疗组占5%,而对照组占35%. 抗抑郁药是多发性硬化症(MS)患者并发抑郁症的常规药物. 为探讨抑郁症与IFN- $\beta$ 治疗MS的关系, Feinstein *et al*<sup>[24]</sup>对42例采用SCID量表评测IFN- $\beta$ 对神经精神的影响,治疗前21.4%的患者有抑郁症,联合应用抗抑郁药在随后

的3 mo, 6 mo, 12 mo 抑郁症的患病率分别为17.5%, 11.4%, 6.3%。这些研究提示, IFN 引起的抑郁症一般出现在 IFN 治疗的2-12 wk, 预防性给予抗抑郁药具有保护作用。抗抑郁药, 尤其是SSRIs 可缓解或逆转 IFN 引起的抑郁症, 从而保证 IFN 抗病毒治疗的顺利进行, 使抗病毒治疗保持较高的和持续的应答率。但何时才是抗抑郁治疗的最佳时期, 是 IFN 治疗过程中出现抑郁症之后, 还是 IFN 治疗之前给予小剂量的抗抑郁药预防? 哪一种成本一效益性最好, 还需进一步大样本的临床观察。非药物的治疗报道较少, 体育锻炼和心理精神支持, 以及认知行为(CBT)可在一定程度上缓解抑郁症状, 及早诊断抑郁症并给予药物治疗可显著缓解症状, 提高治疗效果。

3.2 抗抑郁药物的选择 色氨酸的耗尽和5-羟色胺的降低是 IFN 引起的抑郁症的主要病原机制, 目前常用的抗抑郁药是5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRIs), 有文献报道西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀、氟西汀在临床治疗 IFN 所引起的抑郁症中取得了良好疗效, 且后二者可预防 IFN 引起的抑郁症, 然而, 并不是所有的抑郁症状对 SSRIs 的治疗反应都一致。Capuron *et al*<sup>[9]</sup>对40例接受干扰素治疗的黑色素瘤患者随机给予帕罗西汀或安慰剂, 帕罗西汀组的抑郁症状出现较安慰剂组出现的迟, 对改善抑郁、焦虑、认知障碍和慢性疼痛的作用明显优于对厌食、乏力的缓解作用。SSRIs 有着较高的安全性和耐受性, 但也有文献报道 SSRIs 可引起血小板减少, 增加病毒性肝炎患者或肝功能异常的患者的出血倾向, 这点值得注意。

其他类抗抑郁药也有一定的疗效, 如Bupropion 是去甲肾上腺素(NE)和多巴胺的再摄取抑制剂, 可减轻 IFN 相关的乏力、精神运动迟缓、认知功能障碍, 还可缓解戒烟症状。由于 IFN 可诱发癫痫, Bupropion 有协同 IFN 诱发癫痫的危险性。Mirtazapine 可增加5-羟色胺能和 NE 能神经递质的作用, 起效快, 具有抗组胺活性和较强的镇静作用, 可提高食欲有助睡眠, 适于厌食失眠的患者, 极少数会出现粒细胞减少。Venlafaxine(万拉法新)是5-羟色胺和 NE 的再摄取抑制剂, 是起效最快的抗抑郁药, 副作用于 SSRIs 类似, 有升高血压的危险。Nefazodone 是5-羟色胺再摄取抑制剂及其受体拮抗剂, 具有抗抑郁和焦虑的双重作用, 有引起急性肝功能衰竭的报道。三环类抗抑郁药和单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)有抗胆碱能作用和复杂的药物相互作用, 不再是抗抑郁/焦虑的一线药物。中枢神经兴奋药如哌醋甲酯和右旋苯乙丙胺起效时间在数日至1 wk 内, 可用于治疗难治性抑郁症和精神病, 有诱发高血压、心动过速和肝性脑病的危险。

总之, 干扰素广泛地应用于临床, 取得了一定疗效, 对神经精神方面的毒副影响尤其是抑郁症是很常见的, 发病率为20-30%, 这严重影响治疗效果和生活质量。外源性 IFN 可降低体内5-羟色胺水平, 并影响神经内分泌系统和细胞因子的平衡, 这与抑郁症的病理生理机制一致,

给予 SSRIs 抗抑郁药可预防并缓解抑郁症状。除了治疗前的精神因素会影响抑郁症的发生, 患者的抑郁病史、滥用药物史、饮酒、年龄与之无明显相关性。IFN 引起抑郁的具体机制不很清楚, 大样本的临床观察研究尚少, 仍需进一步证实其发病机制并提供适宜的治疗方案。建议 IFN 治疗前及治疗过程中对所有患者进行心理评估, 尤其在治疗的2-15 wk, 以便及时进行抗抑郁治疗。

#### 4 参考文献

- Katze MG, He Y, Gale M. Viruses and interferon: a fight for supremacy. *Nat Rev Immunol* 2002;2:675-687
- Schaefer M, Schwaiger M, Pich M, Lieb K, Heinz A. Neurotransmitter changes by interferon-alpha and therapeutic implications. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(Suppl):S203-206
- Kwant A, Sakic B. Behavioral effects of infection with interferon-gamma adeno-vector. *Behav Brain Res* 2004;151:73-82
- Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003;64:708-714
- Casassus P, Simon J, Gallais V, Beaudry P, Eclache V, Laroche L, Lortholary P, Raphael M, Guillemin L, Lortholary P. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol* 2002;119:1090-1097
- Patten SB, Metz LM. Spectrims study group. Interferon beta1a and depression in secondary progressive MS: data from the Spectrims trial. *Neurology* 2002;59:744-746
- Riddell LA, Pinching AJ, Hill S, Ng TT, Arbe E, Lapham GP, Ash S, Hillman R. A phase III study of recombinant human interferon gamma to prevent opportunistic infections in advanced HIV disease. *Aids Res Hum Retroviruses* 2001;17:789-797
- Lang JP, Meyer N, Doffoel M. Benefits of a preventive psychiatric accompany -ment in patients Hepatitis C Virus seropositive (HCV): prospective study concerning 39 patients. *Encephale* 2003;29:362-365
- Capuron L, Ravaud A, Neveu PJ, Miller AH, Mase M, Dantzer R. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 2002;7:468-473
- Gleason OC, Yates WR, Philipsen MA, Isbell MD, Pollock BG. Plasma levels of citalopram in depressed patients with hepatitis C. *Psychosomatics* 2004;45:29-33
- Valentine AD, Meyers CA, Talpaz M. Treatment of neurotoxic side effects of interferon-alpha with naltrexone. *Cancer Invest* 1995;13:561-566
- Capuron L, Raison CL, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Miller AH. Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *Am J Psychiatry* 2003;160:1342-1345
- Loftis JM, Wall JM, Linardatos E, Benvenga S, Hauser P. A quantitative assessment of depression and thyroid dysfunction secondary to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C. *J Endocrinol Invest* 2004;27:RC16-20
- Taylor JL, Grossberg SE. The effects of interferon-alpha on the production and action of other cytokines. *Semin Oncol* 1998;25:23-29
- Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Algerighi C, Levrero M, Egyed B, Bosmans E, Meltzer HY, Mase M. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an inter-correlated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive, anxiety symptoms. *Psychiatry Res* 2001;105:45-55
- Sammur S, Bethus I, Goodall G, Muscat R. Antidepressant reversal of interferon-alpha-induced anhedonia. *Physiol Behav* 2002;75:765-772

- 17 De La Garza R, Asnis GM. The non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium attenuates IFN- $\alpha$  induced alterations to monoamine turnover in prefrontal cortex and hippocampus. *Brain Res* 2003;977:70-79
- 18 Levenson JL, Fallon HJ. Fluoxetine treatment of depression caused by interferon- $\alpha$ . *Am J Gastroenterol* 1993;88:760-761
- 19 Schramm TM, Lawford BR, Macdonald GA, Cooksley W. Sertraline treatment of interferon- $\alpha$ -induced depressive disorder. *Med J Aust* 2000;173:359-361
- 20 Loftis JM, Socherman RE, Howell CD, Whitehead AJ, Hill YA, Dominitz JA, Hauser P. Association of interferon- $\alpha$ -induced depression and improved treatment response in patients with hepatitis C. *Neurosci Lett* 2004;365:87-91
- 21 Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, Gulati M, Thornton AJ, Schultz RL, Valentine AD, Meyers CA, Howell CD. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002;7:942-947
- 22 Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML. A prospective study of neuro-psychiatric symptoms associated with interferon- $\alpha$ -2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2003;44:104-112
- 23 Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Grenier K, Nemeroff CB, Miller AH. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon  $\alpha$ . *N Engl J Med* 2001;344:961-966
- 24 Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K. Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression, A prospective investigation. *J Neurol* 2002;249:815-820
- 25 Maddrey W. Safety of combination interferon  $\alpha$ -2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C relapsed and treatment naïve patients. *Semin Liver Dis* 1999;19:67-75

编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 2005年第四次全国幽门螺杆菌学术会议征文通知

**本刊讯** 由中华医学会消化病学分会主办，湖南省医学会、湖南省医学会消化病学专业委员会承办的第四次全国幽门螺杆菌学术会议定于2005-10月中旬在湖南省长沙市召开，现将征文通知如下：

### 1 内容

文章内容包括：幽门螺杆菌流行病学及其他传播途径、幽门螺杆菌的致病机理及其分子机制、幽门螺杆菌相关性疾病的研究、幽门螺杆菌与胃肠道外疾病、幽门螺杆菌与胃癌的研究进展、幽门螺杆菌诊治进展、幽门螺杆菌耐药研究进展。

### 2 论文寄送地址

湖南省长沙市湘雅路87号，中南大学湘雅医院消化科 袁伟健教授 收；邮编：410008. 电话：0731-4327106, 4327282. 请在信封上注明“全国幽门螺杆菌会议征文”。

## 第十届全国肝癌学术会议征文通知

**本刊讯** 为交流各地肝癌临床和基础研究进展，进一步提高肝癌的诊疗水平，中国抗癌协会专业委员会将于2005-09-21/2005-09-23在江西省南昌市举办第十届全国肝癌学术会议，现将征文范围及要求公布如下：

### 1 征文范围及要求

肝癌相关的病因、流行病学、基础及临床研究论文，不接纳已发表的论文和综述。征文应包括全文及500字以内的论文摘要（包括目的、方法、结果、结论），并加盖负责单位认可的公章。

### 2 论文寄送地址

上海市医学院路136号，复旦大学肝癌研究所 任正刚 收，邮编：200032. 欢迎通过E-mail投稿，E-mail: renzg@zshospital.com 或 zgren@zshospital.net.