

# 五羟色胺在胃肠道功能性疾病中的研究现状

丁健华, 傅传刚, 赵荣华

丁健华, 傅传刚, 中国人民解放军第二军医大学长海医院肛肠外科 上海市 200433

赵荣华, 美国克利福兰基金会佛罗里达州医院肛肠外科 美国佛罗里达州 33331

教育部留学回国人员科研启动基金课题, 教外司留[2001]345号

通讯作者: 丁健华, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学长海医院肛肠外科. junyi93@yahoo.com.cn

电话: 021-25072073

收稿日期: 2005-08-06 接受日期: 2005-08-26

## 摘要

五羟色胺(5-HT)是参与调节胃肠道运动和分泌功能的重要神经递质, 95%来源于肠道黏膜层的嗜铬细胞. 胃肠道主要有5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>7</sub>受体. 5-HT在发挥生理作用后通过肠黏膜上皮细胞膜上的5-HT转运体(SERT)再摄取至细胞内灭活. SERT基因5'启动子区存在多态性位点5-HTTLPR, 形成L/L、L/S、S/S三种等位基因类型, S型较L型转录效率降低. 胃肠道通过肠神经系统自主、协调地完成蠕动、分泌反射. 肠嗜铬细胞释放5-HT, 激活黏膜下传入神经纤维, 通过肠神经系统, 调节局部的兴奋和抑制. 5-HT信号系统异常可导致胃肠道动力及分泌功能异常、内脏高敏感性, 与慢性便秘、肠易激综合征、腹泻及功能性消化不良等胃肠道功能性疾病密切相关. 对SERT表达在肠易激综合征发病机制中作用的研究是目前的热点. SERT基因多态性与肠易激综合征各型间可能存在联系.

**关键词:** 五羟色胺; 五羟色胺受体; 五羟色胺转运体; 胃肠道功能性疾病

丁健华, 傅传刚, 赵荣华. 五羟色胺在胃肠道功能性疾病中的研究现状. 世界华人消化杂志 2005;13(20):2405-2408

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2405.asp>

## 0 引言

五羟色胺(serotonin, 5-HT)是参与调节胃肠道运动和分泌功能的重要神经递质和旁分泌信号分子. 近年来, 大量的基础及临床研究使我们对5-HT调控胃肠道功能的复杂机制有了深入的认识, 同时推动了胃肠道功能性疾病发病机制及药物治疗的研究.

## 1 5-HT及其受体

人体5-HT 95%来源于肠道, 主要是黏膜层的肠嗜铬细胞(enterochromaffin cells, EC), 它含有合成5-HT所需要色氨酸羟化酶. 此外, 少数也来源于肠神经元. EC细胞对肠腔内压力和化学刺激非常敏感, 一旦肠腔内压力升高即可分泌5-HT, 作用于黏膜下传入神经神经上

的5-HT受体, 激发蠕动反射, 并调节肠道分泌功能<sup>[1]</sup>.

根据分子结构、作用机制及功能不同, 5-HT受体家族包括7个成员(5-HT<sub>1</sub>-5-HT<sub>7</sub>), 共15个亚型, 是神经递质受体中最复杂的家族之一. 在胃肠道主要有5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>7</sub>受体, 调节胃肠道功能<sup>[2-5]</sup>. 其中分布于肠神经元上的包括5-HT<sub>1A</sub>(抑制性)、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>(兴奋性)受体, 调控神经递质的释放; 分布于肠平滑肌上有5-HT<sub>2A</sub>(收缩作用)、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>7</sub>(舒张作用)受体, 直接调控平滑肌的运动. 此外, 在肠神经元上还发现了5-HT<sub>1P</sub>受体, 介导慢速兴奋性突触后电位, 但在国际药理学协会提出的5-HT受体分类中未包括该受体, 因此被称为“孤独”受体<sup>[6]</sup>. 5-HT受体家族的复杂性表明, 5-HT可通过多种途径产生多种作用. 而针对5-HT信号系统研发的各种药物也因此产生多种药理作用.

## 2 5-HT转运体 (serotonin transporter, SERT)

5-HT在发挥生理作用后必须灭活, 以免产生中毒反应及5-HT受体的脱敏. 代谢5-HT的单胺氧化酶和其他酶均位于细胞内, 而5-HT在生理pH下带有高电荷及亲水性, 不能穿过细胞膜. 因此, 5-HT必须通过载体转运至细胞内以灭活. 这个过程主要依靠肠黏膜上皮细胞膜上的5-HT转运体来完成, 5-HT能神经元也可表达5-HT转运体将5-HT再摄取<sup>[7]</sup>. 研究表明, 抑制5-HT转运体可导致内在初级传入神经元对5-HT反应增强, 如果反应过强或时间较长即引起5-HT受体脱敏<sup>[7,8]</sup>. Chen *et al*<sup>[9]</sup>研究了SERT基因敲除大鼠, 其肠道未见SERT mRNA, 缺乏正常大鼠肠道具有的很强的摄取5-HT至上皮细胞和肠神经元中的能力. 但SERT基因敲除大鼠也有能转运5-HT的分子表达, 包括多巴胺转运体和阳离子转运体, 但结合力和选择性显著低于5-HT转运体.

SERT基因位于17q11.2, 长37.8 kb, 由14个外显子组成, 编码630氨基酸的蛋白. SERT基因的两个多态性位点正日渐得到关注. (1)内含子2的17 bp重复片段VNTR(variable number tandem repeats), 形成三个等位基因: S Tin2.9, S Tin2.10, S Tin2.12. (2)另一多态性位点为5'启动子区44 bp的插入/缺失, 称为5-HTTLPR(SERT gene-linked polymorphic region), 形成长型(L)和短型(S)两种等位片段, 从而产生L/L、L/S、S/S三种等位基因类型. 偶尔有超长片段(super-long, XL 和 XXL)<sup>[10]</sup>. VNTR的功能尚不清楚, 但5-HTTLPR调节SERT基因的转录. S型较L型转录效率降低, 5-HT

结合及重摄取减少, 5-HT能活动延长<sup>[10,11]</sup>。

### 3 5-HT对胃肠道功能的生理调节机制

胃肠道是唯一在无中枢神经系统支配情况下, 能自主、协调地完成复杂的蠕动、分泌反射的器官。这归功于其内在神经支配—肠神经系统(enteric nervous system, ENS)。肠神经系统具有内在传入神经元和中间神经元, 使胃肠道不需要外在神经支配而能接受刺激信号, 产生反射。然而, 肠神经系统对胃肠道的调控作用需要其感受到肠腔内压力和化学刺激因素, 但无内在或外在神经纤维达黏膜上皮。因此, 神经元感受肠腔内刺激是一种经上皮现象<sup>[8,12]</sup>。这个过程即由肠嗜铬细胞介导, 这些细胞感受肠腔内刺激后释放大量的5-HT, 后者激活黏膜下初级传入神经纤维<sup>[8]</sup>。

5-HT刺激内在初级传入神经元后, 该神经元在肌间神经丛中与上行、下行中间神经元形成突触, 从而调节局部的兴奋和抑制<sup>[8]</sup>。上行性中间神经元通过释放P物质和ACh作用于兴奋性运动神经元, 引起环形肌收缩。下行性中间神经元通过释放5-HT、血管活性肠肽、生长抑素、速激肽、NO、ACh等神经递质作用于抑制性神经元, 引起环形肌松弛。由此形成了胃肠道由近端向远端的蠕动反射<sup>[13,14]</sup>。此外, 5-HT也可直接作用于一些肠神经元及肌细胞等效应器来发挥作用。研究表明<sup>[15]</sup>, 参与蠕动反射的5-HT受体主要为5-HT<sub>4</sub>受体, 在这个蠕动反射中的内在初级传入神经元是CGRP能神经元, 由5-HT作用于5-HT<sub>4</sub>受体而激活。体外研究证明, 5-HT<sub>4</sub>受体激动剂可引起结肠近端收缩和远端松弛。而由此引起的蠕动反射又可由CGRP拮抗剂阻断。虽然未发现人5-HT<sub>3</sub>受体在结肠蠕动反射中有明显作用, 但其介导了胃结肠反射<sup>[16]</sup>。

### 4 5-HT和胃肠道功能性疾病

最近愈来愈多的研究发现, 5-HT信号系统异常可导致胃肠道动力及分泌功能异常和内脏高敏感性, 这与慢性便秘、肠易激综合征(IBS)、腹泻及功能性消化不良等胃肠道功能性疾病密切相关。

在慢传输型便秘患者的结肠黏膜中, 5-HT阳性细胞数量明显多于正常对照组<sup>[17]</sup>。Miwa *et al*<sup>[18]</sup>研究了健康人和IBS便秘型、腹泻型患者结肠黏膜, 发现IBS便秘型结肠黏膜中5-HT含量显著高于健康人及腹泻型IBS患者。对结肠无力症患者结肠黏膜、黏膜下及肌层的5-HT进行的免疫组织化学观察和半定量分析发现, 结肠无力症患者结肠黏膜5-HT显著增高, 黏膜下及肌层无明显变化<sup>[19]</sup>。这种5-HT升高的原因及与这些疾病的关系尚不清楚, 可能的解释: (1)结肠动力障碍引起的5-HT反应性升高; (2)某些因素引起5-HT反常升高使5-HT受体脱敏, 参与了结肠动力障碍; (3)5-HT受体亚型存在表达及分布异常, 与5-HT共同参与了结肠动力障碍。随后一项对5-HT受体

在结肠无力症患者左半结肠中表达的研究发现: 总体上, 5-HT受体在结肠无力症患者左半结肠黏膜肌层、环肌层和纵肌层中的表达均呈下调趋势。但在环肌层中5-HT受体水平越高, 结肠传输速度却越慢, 提示5-HT受体在结肠无力症结肠壁各层中均存在表达异常, 而且某些特定的或功能变异的受体亚型存在着表达上调<sup>[20]</sup>。

有关SERT表达的模式在IBS的发病机制中作用的研究是目前的热点。对SERT基因敲除大鼠研究发现<sup>[9]</sup>, 其肠道虽然可通过多巴胺转运体和阳离子转运体转运部分5-HT, 但其效率明显下降, 大鼠能存活、生长, 但其肠功能出现异常, 其大便水分较正常大鼠明显增多, 结肠动力增加, 也有一小部分大鼠出现动力下降、便秘及腹泻便秘交替情况, 症状与IBS患者一致。前者可由大量未回收的5-HT引起肠蠕动反射和分泌反射增强引起, 而对便秘和腹泻便秘交替的解释, 可能由于一方面大量5-HT作用导致受体脱敏引起暂时性便秘, 另一方面神经间隙的长期放大的5-HT能活性导致5-HT受体下调, 从而降低了5-HT效应。Liu *et al*<sup>[21]</sup>发现SERT敲除大鼠肠壁5-HT<sub>3</sub>受体出现了适应性变化, 表现为对5-HT结合力下降和脱敏。5-HT受体激动剂的药理研究也证实, 随着5-HT受体激动剂在神经间隙的作用延长, 5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>受体表达下调<sup>[22]</sup>。这些研究支持上述假设。Bellini *et al*<sup>[23]</sup>研究了IBS腹泻型患者血小板SERT, 并与正常人和5-HT<sub>3</sub>受体阻断剂阿洛斯琼治疗前后比较, 发现腹泻型IBS患者血小板膜上表达的SERT密度低、结合力低, 推测其引起5-HT重摄取能力下降, 与IBS腹泻型症状有关。阿洛斯琼治疗后, 虽然SERT转运功能无改变, 但症状明显缓解。由于SERT蛋白在体内所有细胞中具有同样的分子特性, 可以认为这种5-HT再摄取能力的改变也发生在肠道中, 因此, 肠壁大量5-HT残留在突触间隙, 作用于突触后受体, 产生过多生理作用、延长作用时间, 引起肠动力、分泌、感觉异常, 而表现出IBS腹泻型的临床症状。同时该研究显示, 临床症状的严重性与5-HT摄取能力改变的程度有关。血小板膜上SERT密度越低, 症状越重。其他研究也发现, IBS和炎症性肠病中结肠黏膜mRNA SERT表达均下降<sup>[24]</sup>。临床上, 5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂阿洛斯琼能有效治疗IBS腹泻型也已形成共识。因此, 5-HT灭活不足、过多的5-HT作用于受体可能是IBS的发病机制。

如前所述, SERT基因转录控制区(5-HTTLPR)存在多态性, 以此调控SERT基因的转录, 如S型较L型转录效率降低。因此在IBS的研究中, SERT基因多态性分析越来越受到重视。Pata *et al*<sup>[25]</sup>对54例IBS患者和91例健康对照组SERT基因的两个多态性区域VNTR和5-HTTLPR进行了比较, 发现SERT多态性在健康人和IBS患者中无显著差异。IBS分成腹泻型、便秘型、交替型, 将三组进行组间比较发现, 5-HTTLPR等位基因S/S在便秘型中较其他两组明显高( $P < 0.05$ ), 而与健康组比较无差异, 但S/S的出现



频率在腹泻型和便秘腹泻交替型中较健康对照组低; L/S型在腹泻型(88%)中较便秘型、交替型和对照组明显高; L/L型各组间无差异. VNTR基因在各组间无差异. 因此未发现IBS和SERT基因多态性间有联系, SERT不是决定是否患IBS的因素. 但如果患者有IBS, 而患者为S/S型, 则更可能为便秘型, 而L/S型更易患腹泻型. 此后, Yeo *et al*<sup>[26]</sup>研究了194例北美腹泻型IBS女性患者和448例正常女性对照, 发现两组间L/L型无差异, 但S/S和L/S在对照组(17.2%、47.8%)和腹泻型IBS(31.4%、31.9%)间有差异. 因此, 作者认为SERT启动子区基因多态性与女性腹泻型IBS有关, 可能是腹泻型IBS的候选基因. 此外, SERT基因多态性情况也影响了阿洛斯琼对腹泻型IBS患者的疗效, Camilleri *et al*<sup>[27]</sup>对30例腹泻型IBS患者(男女各15例)予阿洛斯琼1 mg 2/d口服共6 wk, 服药前后分别测定结肠运输功能, 并测定患者的SERT基因多态性. 结果L/L型疗效优于L/S型. 结论: SERT启动子区的基因多态性影响腹泻型IBS患者对5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂的治疗反应, 影响药物的效应风险比. 可能原因为L/S型有较多5-HT残留于突触间隙, 对突触后受体的过度刺激可引起其部分脱敏, 影响了药物的疗效. 综上所述, SERT基因多态性与IBS各型间可能存在联系, 然而由于不同的人群中SERT基因多态性分布并不一致, 一种多态性在一个人群中与某种疾病有关, 但在另一人群中未必. 这可能部分导致了各研究结果的不一致, 尚有待多中心、大样本的SERT基因多态性、IBS及其对药物治疗反应的研究, 以进一步揭示其中的复杂关系.

总之, 随着研究的不断深入, 5-HT信号系统在胃肠道功能的生理及病理生理中的复杂作用正不断得到解析. 事实上, 由于5-HT是中枢神经系统中重要的信号分子, 与情绪、食欲、睡眠、记忆、学习等许多生理心理功能相关, 有关5-HT信号系统研究更为深入的是在神经精神性疾病中, 5-HT及SERT表达改变可引起焦虑、抑郁、强迫症、恐惧症、甚至精神分裂症<sup>[28]</sup>. 临床上, 慢传输性便秘、IBS、功能性腹胀等胃肠功能性疾病患者常伴有明显的情绪精神状态异常, 而一些针对5-HT信号系统的抗抑郁药、抗焦虑药也能有效缓解IBS<sup>[29]</sup>, 这又从另一个侧面提示了5-HT在胃肠道功能性疾病中扮演了重要角色, 需要我们进一步探索. 相信对5-HT、5-HT受体亚型、SERT及其基因多态性的深入透彻研究, 将有助于我们认识慢传输性便秘、IBS等胃肠道功能性疾病的发病机制, 并为临床药物治疗提供重要依据.

## 5 参考文献

- Cooke HJ. Neurotransmitters in neuronal reflexes regulating intestinal secretion. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 915: 77-80
- Tuladhar BR, Ge L, Naylor RJ. 5-HT<sub>7</sub> receptors mediate the inhibitory effect of 5-HT on peristalsis in the isolated guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 1210-1214
- Briejer MR, Akkermans LM, Schuurkes JA. Gastrointestinal prokinetic benzamides: the pharmacology underlying stimulation of motility. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 631-651
- Read NW, Gwee KA. The importance of 5-hydroxytryptamine receptors in the gut. *Pharmacol Ther* 1994; 62: 159-173
- Prins NH, Briejer MR, Van Bergen PJ, Akkermans LM, Schuurkes JA. Evidence for 5-HT<sub>7</sub> receptors mediating relaxation of human colonic circular smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 849-852
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylcharene EJ, Saxena PR, Humphrey PP. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 1994; 46: 157-203
- Chen JX, Pan H, Rothman TP, Wade PR, Gershon MD. Guinea pig 5-HT transporter: Cloning, expression, distribution and function in intestinal sensory reception. *Am J Physiol* 1998; 275: G433-G448
- Pan H, Gershon MD. Activation of intrinsic afferent pathways in submucosal ganglia of the guinea pig small intestine. *J Neurosci* 2000; 20: 3295-3309
- Chen JJ, Li Z, Pan H, Murphy DL, Tamir H, Koepsell H, Gershon MD. Maintenance of serotonin in the intestinal mucosa and ganglia of mice that lack the high-affinity serotonin transporter: Abnormal intestinal motility and the expression of cation transporters. *J Neurosci* 2001; 21: 6348-6361
- Collier DA, Stober G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, Arranz MJ, Murray RM, Vallada HP, Bengel D, Muller CR, Roberts GW, Smeraldi E, Kirov G, Sham P, Lesch KP. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: Possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 453-460
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527-1531
- Bertrand PP, Thomas EA, Kunze WA, Bornstein JC. A simple mathematical model of second-messenger mediated slow excitatory postsynaptic potentials. *J Comput Neurosci* 2000; 8: 127-142
- Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996; 335: 1106-1115
- Ponti FD. Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. *Gut* 2004; 53: 1520-1535
- Grider JR, Foxx-Orenstein AE, Jin JG. 5-hydroxytryptamine<sub>4</sub> receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat, and guinea pig intestine. *Gastroenterology* 1998; 115: 370-380
- Björnsson ES, Chey WD, Ladabaum U, Woods ML, Hooper FG, Owyang C, Halser WL. Differential 5-HT<sub>3</sub> mediation of human gastrocolonic response and colonic peristaltic reflex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1998; 275: 498-505
- Baig MK, Zhao RH, Woodhouse SL, Abramson S, Weiss JJ, Noguera JJ, Wexner SD. Variability in serotonin and enterochromaffin cells in patients with colonic inertia and idiopathic diarrhoea as compared to normal controls. *Colorectal Dis* 2002; 4: 348-354
- Miwa J, Echizen H, Matsueda K, Umeda N. Patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS) may have elevated serotonin concentrations in colonic mucosa as compared with diarrhea-predominant patients and subjects with normal bowel habits. *Digestion* 2001; 63: 188-194
- Zhao RH, Baig MK, Mack J, Abramson S, Woodhouse S, Wexner SD. Altered serotonin immunoreactivities in the left colon of patients with colonic inertia. *Colorectal Dis* 2002; 4: 56-60
- Zhao RH, Baig MK, Thaler KJ, Mack J, Abramson S, Woodhouse S, Tamir H, Wexner SD. Reduced expression of serotonin receptor(s) in the left colon of patients with colonic inertia. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 81-86
- Liu MT, Rayport S, Jiang Y, Murphy DL, Gershon MD. Expression and function of 5-HT<sub>3</sub> receptors in the enteric neurons of mice lacking the serotonin transporter. *Am J Physiol* 2002; 283: 1398-1411
- Saucier C, Morris SJ, Albert PR. Endogenous serotonin-2A and -2c receptors in Balb/c-3T3 cells revealed in serotonin-free medium: desensitization and down-regulation by serotonin. *Biochem Pharmacol* 1998; 56: 1347-1357

- 23 Bellini M, Rappelli L, Blandizzi C, Costa F, Stasi C, Colucci R, Giannaccini G, Marazziti D, Betti L, Baroni S, Mumolo MG, Marchi S, Del Tacca M. Platelet serotonin transporter in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome both before and after treatment with alosetron. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2705-2711
- 24 Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, Crowell MD, Sharkey KA, Gershon MD, Mawe GM, Moses PL. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 1657-1664
- 25 Pata C, Erdal ME, Derici E, Yazar A, Kanik A, Ulu O. Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1780-1784
- 26 Yeo A, Boyd P, Lumsden S, Saunders T, Handley A, Stubbins M, Knaggs A, Asquith S, Taylor I, Bahari B, Crocker N, Rallan R, Varsani S, Montgomery D, Alpers DH, Dukers GE, Purvis I, Hicks GA. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* 2004; 53: 1452-1458
- 27 Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ, Ahmad U, Kim HJ, Viramontes BE, McKinzie S, Urrutia R. Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 425-432
- 28 Austin MC, Whitehead RE, Edgar CL, Janosky JE, Lewis DA. Localized decrease in serotonin transporter-immunoreactive axons in the prefrontal cortex of depressed subjects committing suicide. *Neuroscience* 2002; 114: 807-815
- 29 Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002; 122: 1140-1156

电编 李琪 编辑 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 •

## 2006年第5届全国肝脏疾病学术研讨会征文通知

本刊讯 为了加快国内肝病学术交流、促进我国肝病学科的发展，由中华医学会肝病学会、中华肝脏病杂志编辑委员会主办的“第5届全国肝脏疾病学术研讨会”定于2006-05在辽宁省大连市召开。届时国内知名肝病专家将就国内外肝病研究的进展及热点问题继续进行继续教育讲座，并授予参会代表国家级继续教育 I 类学分。现将征文通知公布如下：

### 1 征文内容

(1) 病毒性肝炎发病机制的研究进展；(2) 病毒性肝炎的治疗策略；(3) 乙型病毒性肝炎的长期治疗；(4) 丙型肝炎的抗病毒治疗；(5) 肝纤维化发病机制研究进展；(6) 肝纤维化的防治；(7) 肝硬化的规范化治疗；(8) 肝细胞癌的病因学研究进展；(9) 肝癌的发病机制研究进展；(10) 肝癌的早期诊断；(11) 肝癌的手术治疗及方案选择；(12) 肝癌的非手术治疗；(13) 肝癌的生物治疗；(14) 自身免疫性肝病的发病机制；(15) 自身免疫性肝病的诊断和治疗；(16) 肝移植后肝炎复发的诊断预防和治疗；(17) 生物人工肝的应用及进展；(18) 小儿自身免疫性肝病；(19) 肝肾综合征；(20) 肝功能衰竭；(21) 肝干细胞的研究进展及临床应用；(22) 脂肪肝及酒精性肝病；(23) 非酒精性脂肪性肝病。

### 2 征稿要求

参加会议论文要求全文(中文)及500字(词)左右中文摘要各一份，应包括目的、材料与方法和结果、讨论，并写清单位、作者姓名及邮编(请自留底稿，恕不退稿)。凡已在全国性学术会议上或全国公开发行的刊物上发表过的论文，不再受理。

### 3 论文寄至地址

400010, 重庆市渝中区临江路74号, 中华肝脏病杂志编辑部收。请在信封左下角注明“会议征文”。欢迎用软盘和电子邮件方式投稿。电子邮件地址: zhgz@vip.163.com. 征文截稿日期: 2006-02-28(以邮戳为准)。

欢迎从事肝病临床和基础研究工作的医务人员及科研工作者踊跃投稿，参加会议。