

增效减毒口服液对恶性肿瘤患者放疗 增效减毒作用的实验研究

周宜强* 孙宏新* 孙 君*

摘要 目的:初步探讨增效减毒口服液(ZD)对恶性肿瘤放疗增效减毒的作用机理。方法:分高、低 ZD 加照射组、单纯照射组、空白组,观察全身照射小鼠 30 天存活率。分高、低 ZD 加照射组、阳性药加照射组、单纯照射组、服药组、空白组等 6 组,对荷 S₁₈₀ 肉瘤小鼠放疗减毒增效作用的机理进行研究,增效作用观察指标为抑瘤率、瘤重;减毒作用观察脾重、骨髓有核细胞数、外周白细胞计数;机理探讨观察环一磷酸腺苷(cAMP)/环一磷酸鸟苷(cGMP)、细胞凋亡及细胞周期等。结果:ZD 可显著提高小鼠的 30 天存活率,延长小鼠平均存活时间,以高剂量 ZD 组效佳($P < 0.01$);ZD 可增强放疗抑制肿瘤生长的作用($P < 0.01$),增加瘤细胞凋亡率(APO),升高瘤组织内 cAMP/cGMP 比值($P < 0.01$),增加 G₀/G₁ 期细胞,减少 S 期细胞($P < 0.01$);ZD 可提高白细胞水平,增加脾脏重量,升高骨髓有核细胞数。结论:ZD 通过增强免疫和造血机能,升高 cAMP/cGMP 比值,增加细胞凋亡,阻滞细胞于 G₀/G₁ 期,从而抑制肿瘤生长,增强放疗效果,减轻放疗副作用。

主题词 肿瘤/放射疗法 药物协同作用 @ 增效减毒口服液

多年来,我们在临床上结合现代药理研究,从益气养阴入手,以气阴两虚,兼热瘀毒结为辨证关键,制成增效减毒口服液(ZD),治疗接受放疗的肿瘤病人以及接受化疗辨证偏于气阴两虚的病人,临床效果满意。为了探讨其作用机理,近期我们从肿瘤细胞的信号传递(cAMP/cGMP)、细胞凋亡及细胞增殖周期等角度对该药进行了实验研究。

1 材料与方法

1.1 实验动物:昆明种小鼠,雄雌兼用,体重 18~22g,6 周龄;BALB/C 纯系小鼠,雄性,体重 18~20g,8 周龄。均由河南省实验动物中心提供。实验室温 20~25℃,相对湿度 60%左右,动物以全价颗粒饲料(购自省实验动物中心)喂养,饮水量不限。

1.2 实验药物与试剂:(1)增效减毒口服液(简称 ZD):250ml/袋(生药含量 1g/ml),由河南省中医院制剂室提供,批号 990317。实验时以此浓度供低剂量组使用(经折算是临床用药量的 5 倍);实验前另以该药

为基础浓缩两组药液分别作为高剂量组、中间量组(服药组)用药。高剂量组药物生药含量 3.75g/ml(折算为临床用药量的 15 倍),服药组生药含量 2.45g/ml(折算约为临床用药量的 10 倍)。实验时小鼠每日灌胃量 0.4ml/20g。(2)复方阿胶浆(为阳性对照药):20ml/支,山东东阿阿胶集团股份有限公司生产,批号 990523-2。实验时用量每日 0.4ml/20g 小鼠(折算为临床用量的 10 倍)。(3)冰乙酸:分析纯,北京化工厂生产,批号 970612。(4)无水乙醇:分析纯,安徽特酒总厂生产。批号 980626。(5)生理盐水:郑州化学制药厂生产。批号 990308。(6)环一磷酸腺苷(cAMP)、环一磷酸鸟苷(cGMP)放射免疫试剂盒:上海中医药大学同位素室提供。批号 991127。(7)乙二胺四乙酸二钠盐(EDTA):西安化学试剂厂生产。批号 970908。(8)溴化乙啶(EB)荧光染液:溴化乙啶 2mg, RNA 酶 2mg, 枸橼酸钠 200mg, triton-x-100 1ml, 加入 130ml 生理盐水及 70ml 双蒸水中,混匀备用。

1.3 瘤株:S₁₈₀小鼠腹水瘤株,引自河南医科大学病理生理教研室存的传代瘤株。

1.4 主要实验仪器:Theratron 780-C⁶⁰Co 治疗机,河南省肿瘤医院放射治疗中心提供。FACS420 流式细胞仪:美国 Becton Dickson 公司生产,河北医科大学肿瘤研究所提供。DS-88 托盘式电子分析天平:武汉自动化工仪表厂生产。800 型离心沉淀机:上海手术器械十厂生产。双目光学显微镜:日本产 Nikon SE 系列。

1.5 实验方法

ZD 对小鼠急性口服毒性试验:经预试验,测不出半数致死量(LD₅₀),故进行最大耐受量试验。试验前夜禁食不禁水 14 小时。实验动物昆明种小鼠 20 只,雌雄各半。以相当于原液浓度 446%的药液,0.4ml/10g,于 8:00、15:00、21:00 给小鼠灌胃,共给药 3 次,剂量为 535g/kg。灌胃后即观察动物的一般精神状态、四肢活动、毛发、进食、排便等情况,连续 1 周。

30 天存活率观察:昆明种小鼠 70 只,均雄性,随机分为 4 组。高低剂量组照前分别给高、低剂量 ZD3 天,照后继续给药 10 天,每日以 0.2ml/10g 1 次灌胃,

基金项目:1997 年河南省科技攻关项目(971200403)

* 河南省中医院,郑州市东风路 6 号(450002)

收稿日期:2001-03-26

单纯照射组及空白组给等量生理盐水。 $^{60}\text{Co}\gamma$ 线照射剂量为 6Gy, 照射距离 140cm, 剂量率为 0.6Gy/min, 高剂量组、低剂量组、单纯照射组 3 组同批 1 次全身均匀照射, 空白组无处理。从照射之日起, 记录各组动物死亡数及小鼠存活时间, 在照射 30 天时, 统计各组动物存活数及小鼠平均存活时间, 计算存活率及保护系数, 用 χ^2 检验求其显著性。

抑瘤率、白细胞计数、脾重、骨髓有核细胞计数测定: 实验方法: 动物为 BALB/C 小鼠、雄性。无菌条件下抽取接种 8 天的 S_{180} 小鼠腹水瘤液 (应为淡粉色或乳白色, 否则弃去), 以适量生理盐水稀释, 光镜下计数, 使每毫升中含瘤细胞数约为 5×10^6 , 每次 0.2ml (含瘤细胞 1.0×10^5 个) 分别无菌接种于小鼠左侧大腿内侧皮下。随机将小鼠分为 6 组: 空白组、服药组 (服中间量 ZD)、单纯照射组、低剂量 ZD 加照射组、高剂量 ZD 加照射组、阳性药加照射组。于接种日开始, 服药组、高剂量 ZD 加照射组、低剂量 ZD 加照射组分别用不同浓度的 ZD 液灌胃给药, 阳性药加照射组予复方阿胶浆灌胃, 共 10 天, 剩余 2 组给予等量生理盐水。接种后第 6 天, 后 4 组动物用 $^{60}\text{Co}\gamma$ 线一次局部照射 8Gy, 照射动物不麻醉, 后肢固定, 其他部位用 10cm 厚铅砖屏蔽。于照射第 1、5、10 日分别用微管法取眼部血, 测白细胞总数, 并分别求各时间点上的显著性。白细胞总数测定方法见文献^[1]。照后第 10 日测白细胞后, 将小鼠拉颈处死, 取右侧股骨, 剪去股骨头, 用 4 号针抽取生理盐水冲出骨髓细胞, 光镜下计数有核细胞。有核细胞测定方法见文献^[1]。取股骨后, 剖腹取脾称重, 分别检验其显著性。分别取肿瘤瘤体, 剥离干净后, 以滤纸拭净血污, 电子天平称取瘤重, 算出各组平均瘤重, 据此算出抑瘤率。肿瘤抑制率 (%) = (空白组平均瘤重 - 治疗组平均瘤重) / 空白组平均瘤重 $\times 100\%$ 。然后各取瘤组织 100mg, 经处理后, 4℃ 冰箱保存, 待测 cAMP/cGMP。

凋亡率 (APO)、细胞周期的测定: 动物随机分为 3 组: 空白组、中药加照射组、单纯照射组。中药组灌服中间量 ZD 共 10 天, 余两组予等量生理盐水, 接种、灌胃后第 10 天, 给予中药加照射组、单纯照射组 $^{60}\text{Co}\gamma$ 线照射, 照射后 12 小时将小鼠拉颈处死, 分别取瘤组织少量, 70% 冷乙醇固定, 参照文献^[2]方法处理、消化、染色细胞, 用 200 目尼龙网再次过滤, 调整细胞浓度为 $1 \times 10^6/\text{ml}$, 行流式细胞仪分析。

1.6 统计学方法: 实验结果采用 χ^2 检验、方差分析和 q 检验。

表 1 各组小鼠 30 日存活率比较

组别	鼠数	存活数	存活率 (%)	小鼠平均存活时间 (天)	保护系数
空白组	10	10	100	—	—
单纯照射组	30	10	33.3	6.5	—
高剂量 ZD 加照射组	30	21	70	9.7	1.49
低剂量 ZD 加照射组	30	19	63.3	8.9	1.37

表 2 各组受照小鼠白细胞计数 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	白细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$)		
		第 1 日	第 5 日	第 10 日
高 ZD 加照射组	10	6.39 $\pm$ 1.12**	7.15 $\pm$ 2.30*	13.38 $\pm$ 3.35
低 ZD 加照射组	10	6.36 $\pm$ 0.92**	6.31 $\pm$ 1.73	11.93 $\pm$ 2.06
阳性药加照射组	10	6.18 $\pm$ 1.15**	8.78 $\pm$ 1.10**	13.63 $\pm$ 3.26
单纯照射组	10	3.37 $\pm$ 0.52	5.48 $\pm$ 1.71	10.16 $\pm$ 4.62
服药组	9	9.89 $\pm$ 1.95 Δ	10.17 $\pm$ 2.74	14.62 $\pm$ 2.44 Δ
空白组	9	7.68 $\pm$ 1.94	9.41 $\pm$ 0.92	10.06 $\pm$ 3.87

与单纯照射组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与空白组比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 小鼠骨髓有核细胞计数、脾重的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	骨髓有核细胞计数 ($\times 10^6/\text{L}$)	脾重 (mg)
高 ZD 加照射组	10	13.52 $\pm$ 2.68**	279.1 $\pm$ 59.94**
低 ZD 加照射组	10	8.58 $\pm$ 3.73*	252.85 $\pm$ 51.15*
阳性药加照射组	10	11.90 $\pm$ 3.47**	264.21 $\pm$ 63.72*
单纯照射组	10	4.44 $\pm$ 2.32	170.57 $\pm$ 63.11
服药组	9	10.82 $\pm$ 3.23	266.18 $\pm$ 91.22
空白组	9	6.83 $\pm$ 1.50	216.3 $\pm$ 80.63

与单纯照射组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 4 各组小鼠瘤重和抑瘤率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
高 ZD 加照射组	10	0.90 $\pm$ 0.57* $\Delta\Delta\Delta\Delta$	68.3
低 ZD 加照射组	10	1.23 $\pm$ 0.48* $\Delta\Delta$	56.7
阳性药加照射组	10	1.36 $\pm$ 0.62 $\Delta\Delta$	52.1
单纯照射组	10	1.97 $\pm$ 0.65 Δ	30.6
服药组	10	2.25 $\pm$ 0.73	20.8
空白组	10	2.84 $\pm$ 0.66	

与单纯照射组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与服药组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与空白组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

表 5 小鼠 S_{180} 瘤组织内 cAMP、cGMP 及 cAMP/cGMP 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	cAMP (pmol/mg)	cGMP (pmol/mg)	cAMP/cGMP
高 ZD 加照射组	10	3.34 $\pm$ 0.42* $\Delta\Delta$	1.39 $\pm$ 0.26	2.46 $\pm$ 0.31* $\Delta\Delta\Delta$
低 ZD 加照射组	10	3.11 $\pm$ 0.29* $\Delta\Delta\Delta$	1.35 $\pm$ 0.20	2.33 $\pm$ 0.33* $\Delta\Delta\Delta$
单纯照射组	10	2.13 $\pm$ 0.23	1.21 $\pm$ 0.14	1.82 $\pm$ 0.24
服药组	10	2.32 $\pm$ 0.27	1.23 $\pm$ 0.11	1.87 $\pm$ 0.30
空白组	10	2.06 $\pm$ 0.26	1.22 $\pm$ 0.10	1.69 $\pm$ 0.24

与单纯照射组比较, * $P < 0.01$; 与服药组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与空白组比较, # $P < 0.01$

表 6 小鼠细胞凋亡率(APO)、细胞周期比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	APO(%)	G ₀ /G ₁ 期(%)	S 期(%)	G ₂ +M 期(%)
中药+照射组	14	14.70±3.61** Δ	60.57±1.15	15.85±2.34	16.87±1.87
单纯照射组	14	11.63±2.48**	65.82±1.09*	17.43±2.41*	16.75±3.17
空白组	14	3.43±1.66	64.48±1.75	20.44±3.05	15.08±3.00

与空白组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与单纯照射组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

2 结果

2.1 急性毒性试验:在观察期内,除灌胃当日大便稍稀外,动物一般状态良好,毛发光泽,体重增加,无委顿、活动减少、进食异常或腹泻等情况,动物无一死亡。实验结束时,剖验各脏器均无异常。表明以最大浓度、最大体积的 ZD 给小鼠灌服,相当于临床拟用量的 107 倍,未发生急性毒性反应。

2.2 对小鼠 30 日存活率的影响:表 1 示,空白组 10 只全部存活;中药加照射两组较单纯照射存活率提高,有差异显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$),小鼠平均存活时间也明显延长。

2.3 各组受照小鼠白细胞计数比较:表 2 示,ZD 有抗白细胞减少和促进恢复的作用,尤以照射后第 1 日保护作用明显($P<0.01$),第 5 日保护作用高剂量 ZD 加照射组与单纯照射组比较差异有显著性($P<0.05$);而阳性药加照射组照射后第 1 日、第 5 日与单纯照射组比较,抗白细胞减少作用均显著($P<0.01$)。第 1 日、第 10 日服药组与空白组白细胞比较差异均有显著性($P<0.05$)。说明复方阿胶浆对⁶⁰Co γ 线照射小鼠的抗白细胞减少作用略优于 ZD。

2.4 骨髓有核细胞计数、脾重:表 3 示,高剂量 ZD 加照射组、低剂量 ZD 加照射组和阳性药加照射组均可明显提高骨髓有核细胞计数($P<0.05$ 或 $P<0.01$),此 3 组也可明显提高脾重($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.5 各组小鼠瘤重与抑瘤率比较:表 4 示,高低 ZD 加照射组、阳性药加照射组抑瘤率分别为 68.3%、56.7%、52.1%。且 ZD 两组与单纯照射组瘤重比较存在着显著差异($P<0.01$ 或 $P<0.05$);两组与服药组瘤重比较也存在极显著差异($P<0.01$),阳性药加照射组与服药组瘤重比较有显著差异($P<0.05$);ZD 两组瘤重与空白组比较差异极显著($P<0.01$),阳性药加照射组、单纯照射组与空白组瘤重比较存在显著差异($P<0.05$)。而服药组与空白组瘤重比较差异无显著意义($P>0.05$)。

2.6 各组小鼠 S₁₈₀瘤组织内 cAMP/cGMP 测定:表 5 示,cAMP 数值增高以高低剂量 ZD 加照射组明显,与其他 3 组比较均有显著意义($P<0.01$)。cAMP/cGMP 也以高、低剂量 ZD 加照射组升高显著($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.7 各组小鼠 APO 与细胞周期变化比较:表 6 示,对 APO 的影响,中药加照射组、单纯照射组与空白组比较差异有极显著性($P<0.01$),2 组间比较也有显著性差异($P<0.05$)。对细胞周期的影响,二组均可使 G₀/G₁ 期细胞数增多,S 期细胞数减少。其中中药加照射组与空白组比较差异极显著($P<0.01$),单纯照射组与空白组比较有显著性意义($P<0.05$),中药加照射组与单纯照射组对细胞周期各期细胞数比较均无显著性意义($P>0.05$)。

3 讨论

ZD 由黄芪、山药、沙参、麦冬、玉竹、当归、丹参、延胡索、半枝莲、白花蛇舌草等组成,扶正祛邪、标本兼治,共奏益气养阴、清热解毒、化瘀和胃之功。ZD 中多种药物均经动物实验证实有确的抑瘤作用,如半枝莲、白花蛇舌草、半夏等。但实验表明 ZD 单纯服药组与空白组瘤重比较差异不显著,ZD 的作用突出表现在增强⁶⁰Co γ 线照射的抑瘤作用(即增效作用),其增效作用优于阳性药。其中又以高剂量 ZD 的增效作用明显。

ZD 的增效作用研究证实,还与 ZD 对 cAMP、cGMP 的调节作用有关。ZD 通过升高瘤组织内 cAMP 水平,而提高 cAMP/cGMP 比值。cAMP 是细胞增殖的阴性信号。cAMP 增加,细胞增殖受阻,G₀/G₁ 期细胞增多,S 期细胞减少,使肿瘤生长受阻。

另据文献报道,辐射可引起细胞增殖周期 G₁ 期阻滞。实验表明,P53 蛋白是 DNA 损伤诱导 G₁ 期阻滞的重要生物调节因子,只有表达野生 P53 的细胞,受照后才发生 G₁ 期阻滞;同时 T21 作为 P53 重要下游效应分子,通过抑制 CDK/周期蛋白和 Rb 磷酸化使细胞发生 G₁ 期阻滞^[3]。

本次实验结果表明,辐射可使细胞凋亡率增高,细胞周期中 G₁ 期细胞增多。加用 ZD 配合使用后效果更为明显。现代药理研究表明,黄芪等补益类中药具有白细胞介素-2(IL-2)诱生作用,IL-2 可诱导抗原刺激后的 CD₄、CD₈T 细胞而引起靶细胞凋亡^[4,5];丹参酮可通过阻止 IIL-60 细胞进入 S 期,而抑制 DNA 的合成,从而诱导细胞凋亡^[6]。ZD 的作用机制可能与此有关。而 ZD 对细胞周期的影响,除通过 cAMP、cGMP 环节外,是否作用于 P53、P21 调控机制,有待验证。

中药的辐射减毒作用与中药可有效清除自由基的作用有关。现代药理研究证实, ZD 方中多味中药可清除自由基。如当归中提取的水溶性物质阿魏酸钠有明显的抗氧化、清除自由基的作用^[7]; 丹参所含的多种成分均有抗自由基损伤的作用; 南沙参多糖亦可使受⁶⁰Co γ 线照射小鼠血清中脂质过氧化产物丙二醛含量明显降低, 全血中谷胱甘肽氧化酶活性明显升高, 从而发挥其抗氧化、清除自由基的作用。此外, 黄芪、山药等也均有清除自由基的作用。另外, 还与中药提高机体的免疫功能有关, 目前的研究也主要集中在这个方面。

ZD 方中多种药物均可提高免疫功能。如黄芪有增强免疫功能的作用, 黄芪多糖能使动物脾脏增大, 脾内浆细胞增生, 能促进抗体合成, 对干扰系统有促进作用, 提高淋巴细胞转化率^[8]; 山药对细胞和体液免疫有增强作用^[9]; 当归多糖对小鼠急性放射损伤有防护作用, 可提高存活率, 保护骨髓^[10,11]; 麦冬可升高外周白细胞, 增强体液免疫, 提高机体适应性^[12]; 白花蛇舌草能使网状内皮系统显著增生^[13]; 黄芩水提物对受辐射损伤的血细胞的免疫功能有显著的保护作用, 可有效升高白细胞、血小板和脾重^[14]等等。因此, 我们有理由相信, ZD 对辐射小鼠的减毒作用以及对全身照射小鼠 30 日存活率的提高是通过清除自由基、增强荷瘤鼠的免疫功能实现的。

参考文献

- 1 李仪奎主编. 中药药理实验方法学. 上海: 上海科学技术出版社, 1991; 251, 253.
- 2 左连富主编. 流式细胞术与生物医学. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1996; 68.
- 3 夏寿萱主编. 放射生物学. 北京: 军事医学科学出版社, 1998; 164—172, 449.
- 4 周振华. 中药诱导肿瘤细胞凋亡的研究进展. 国外医学中医中药分册, 1998, 20(3): 3—5.
- 5 李锦毅, 李德新. 中药诱导细胞凋亡抗肿瘤转移治疗中的可能机制. 辽宁中医杂志, 1998, 25(9): 398—400.
- 6 黄初敏, 袁淑兰, 宋毅, 等. 丹参酮诱导 HL-60 细胞分化及凋亡的流式细胞术分析. 中国肿瘤临床, 1997, 24(7): 500—503.
- 7 潘华珍, 冯立明, 许彩民等. 阿魏酸钠抗细胞膜脂质过氧化的作用. 中西医结合杂志, 1985, 5(11): 678—680.
- 8 上海中医学院中药教研室. 中药临床手册. 上海: 上海科学技术出版社, 1993; 107, 5—6.
- 9 李树英, 陈家畅, 苗利军, 等. 五种山药对小鼠免疫功能影响的比较研究. 河南中医, 1992, 12(1): 23.
- 10 梅其炳, 陶静仪, 张惠迪, 等. 当归多糖对小鼠急性放射病的防护作用. 中华放射医学与防护杂志, 1986, 6(5): 344.
- 11 程国权. 岷县当归多糖对小鼠移植性肿瘤的作用. 甘肃医药, 1986, 5(3): 5.
- 12 余伯阳, 殷霞, 徐国钧, 等. 湖北麦冬与浙麦冬质量的研究: 免疫活性比较. 中国中药杂志, 1991; 16(10): 584—585.
- 13 郁仁存, 姜廷良, 于尔辛主编. 肿瘤研究. 上海: 上海科学技术出版社, 1991; 8—12, 96.
- 14 利国威, 雷德妮, 陈昆田, 等. 黄芩水提物的放射损伤防护作用. 中山医科大学学报, 1997, 18(3): 204—207.

“仲景杯”张仲景方药临床研究与应用学术征文通知

河南省宛西制药股份有限公司是以生产仲景牌系列中成药为主的现代化制药企业, 连续多年名列中国中药企业 50 强, 2000 年通过国家 GMP 认证。公司地处医圣张仲景故里、素有“天然药库”美誉的八百里伏牛山南麓。为进一步弘扬医圣精神, 促进中医药文化的繁荣和发展, 由中华中医药学会、中医杂志社和河南省宛西制药股份有限公司联合主办“仲景杯”学术论文征集活动, 征文如下。

一. 征文内容: (1) 张仲景方药研究与开发; (2) 六味地黄丸、金匱肾气丸(桂附地黄丸)应用总结与研究; (3) 六味地黄丸、金匱肾气丸(桂附地黄丸)的应用综述、分析; (4) 六味地黄丸、金匱肾气丸(桂附地黄丸)的实验研究; (5) 六味地黄丸、金匱肾气丸(桂附地黄丸)有效成分的研究; (6) 六味地黄丸、金匱肾气丸(桂附地黄丸)扩大应用范围的研究; (7) 六味地黄丸、金匱肾气丸(桂附地黄丸)用量、用法的研究; (8) 六味地黄丸、金匱肾气丸(桂附地黄丸)药味组成分析; (9) 地道药材研究。

二. 征文要求: (1) 来稿应未公开发表; (2) 文章应立论新颖、论据充分、文字严谨; (3) 文稿限 5000 字以内; (4) 文稿中的计量单位均须采用法定计量单位, 如“克”应为“g”, “毫升”应为“ml”, “白细胞 5000/mm³”应为“白细胞 5×10⁹/L”等等; (5) 文题下署作者姓名, 作者单位名称、地址、电话、邮政编码请写在稿纸首页末尾; (6) 文稿务请加盖单位公章; (7) 欢迎计算机软盘及电子邮件投稿(请用 Word 文件格式)。来稿不退, 请自留底稿。

三. 奖励办法: 由全国中医药界专家、教授等组成评审委员会评出一、二、三等奖和优秀奖。其中一等奖 5 名(每名奖金 3000 元)、二等奖 10 名(每名奖金 2000 元)、三等奖 15 名(每名奖金 1000 元)、优秀奖 30 名(每名奖金 500 元)。获奖论文将由主办单位颁发论文证书。论文达到刊用标准者将在《中医杂志》上发表, 其他获奖论文在《中医杂志》2002 年增刊发表, 并赠送样刊 1 册。

主办单位将邀请获一、二、三等奖者免费到医圣张仲景故里——河南省南阳市参观并祭拜医圣祠。

投稿作者均可参加由中华中医药学会和中医杂志社联合举行的“全国中医与中西医结合治疗常见病临床研讨会”。此次评选结果将在《中医杂志》、《健康报》、《中国中医药报》上予以公布。

来稿请于 2002 年 4 月 18 日前寄至: 北京市东直门内北新仓 18 号, 中医杂志社 36 号编辑收, 邮政编码: 100700

电话: (010)64035632, 传真: (010)86472013, E-mail: jtcn@21cn.com, 联系人: 36 号编辑。