

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.04.017

标本配穴电针对胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性及骨骼肌 SIRT1 蛋白表达的影响

徐 芬¹, 梁凤霞¹, 陈 瑞^{2*}, 陈泽斌¹, 唐宏图¹, 刘建民¹,
吴 松¹, 王 倩⁴, 袁 芳⁴, 李 佳¹, 吴洪阳^{1,3}

(1. 湖北中医药大学针灸骨伤学院, 湖北省武汉市武昌区昙华林特 1 号, 430061; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院;
3. 武汉市中西医结合医院; 4. 湖北中医药大学基础医学院)

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (81001557); 湖北省自然科学基金资助项目 (2010CDB07102)

摘要 目的 观察标本配穴电针对胰岛素抵抗 (IR) 大鼠胰岛素敏感性及骨骼肌沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 蛋白表达的影响。方法 Wistar 大鼠 40 只, 其中 24 只采用高脂饲料喂养建立 IR 大鼠模型, 其余 16 只予普饲喂养。将 16 只 IR 大鼠随机分为模型对照组 8 只、电针刺激组 (针刺关元、足三里、中脘和丰隆穴, 每天左右交替) 8 只, 另 8 只普饲喂养大鼠为正常对照组。电针刺激 6 周和 7 周后, 分别检测各组大鼠腹腔糖耐量 (IPGT) 和腹腔胰岛素耐量 (IPIT)。电针刺激 8 周后称重, 检测各组大鼠空腹血糖 (FBG)、餐后血糖 (PPG)、股四头肌 SIRT1 蛋白表达水平。结果 与正常对照组比较, 模型对照组大鼠 IPIT 升高、股四头肌 SIRT1 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$); 与模型对照组比较, 电针刺激组大鼠体重减轻、IPIT 显著降低、股四头肌 SIRT1 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 标本配穴电针能减轻 IR 大鼠体重、增强胰岛素敏感性, 提高股四头肌 SIRT1 蛋白表达水平可能是其改善 IR 的重要机制之一。

关键词 胰岛素抵抗; 沉默信息调节因子 1; 标本配穴; 电针

胰岛素抵抗 (IR) 指胰岛素不能发挥应有的生物学效应以满足靶组织器官 (肝脏、肌肉和脂肪组织) 对葡萄糖的摄取和利用, 胰岛素靶组织器官对胰岛素的敏感性降低或丧失而产生的一系列病理变化和临床症状。IR 与肥胖、2 型糖尿病、高血压病、多囊卵巢综合征 (PCOS)、代谢综合征、非酒精性脂肪肝等密切相关^[1], IR 相关疾病在世界范围内流行并在未来几十年内仍有发病率增加趋势, 将对人类健康造成巨大威胁^[2]。近年来, 沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 蛋白对 IR 形成的作用越来越引起医学界的重视^[3-4], 激活 SIRT1 蛋白可能成为治疗胰岛素抵抗相关疾病的新靶点, 而骨骼肌又是最重要的外周胰岛素靶器官, 因此, 我们从骨骼肌着手, 采用标本配穴电针刺激高脂饲料诱导的 IR 模型大鼠, 观察标本配穴电针对大鼠骨骼肌 SIRT1 蛋白表达及全身胰岛素敏感性的影响, 探讨其干预胰岛素抵抗的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级 8 周龄 Wistar 大鼠 40 只, 雌雄各半, 雌性体重为 (180 ± 20) g、雄性为 (200 ± 20) g, 由湖北省动物疫病预防控制中心提供, 实验动物许可证号: SCXK (鄂) 2008-0005,

1.2 主要仪器及试剂

ELX800 酶标仪 (美国 Biotek 公司); DYY-7C 型电泳仪 (北京市六一仪器厂); EBA12R 低温离心机 (德国 Hettich 公司); HANS LH202H 型韩氏电针仪 (南京济生医疗科技医疗有限公司); 美国强生稳步血糖仪 (强生上海医疗器材有限公司); SN-50F6 型数字式微量注射泵 (深圳圣诺医疗设备有限公司)。葡萄糖注射液 (陕西京西药业有限公司, 批号: 1102263); 胰岛素注射液 (安徽宏业药业有限公司, 批号: 100301); SIRT1 多克隆兔抗 (美国 Santa Cruz 公司, 批号: sc-45404); β -tubulin 多克隆兔抗 (美国 Santa Cruz 公司, 批号: sc-9104); 蛋白 Marker (美国 Fermentas 公司, 批

* 通讯作者: unioncr@163.com, (027) 85726395

号: 26616); BCA 蛋白定量试剂盒 (美国 Pierce 公司, 批号: 23250)。

1.3 模型建立

大鼠适应性喂养 1 周后, 采用随机数字表法分为普饲喂养大鼠 (16 只) 和高脂喂养大鼠 (24 只)。普饲喂养大鼠给予普通饲料^[5] (热量组成: 3.8 kcal/g, 含 70% 碳水化合物, 20% 蛋白质, 10% 脂肪, 由湖北省动物疫病预防控制中心提供); 高脂喂养大鼠给予高脂饲料^[5] (热量组成: 5.4 kcal/g, 含 38.5% 碳水化合物, 15% 蛋白质, 46.5% 脂肪, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供)。喂养 8 周后, 两种饲料喂养大鼠以随机数字表法选 8 只行正常葡萄糖-高胰岛素钳夹术评定模型。

1.4 正常葡萄糖-高胰岛素钳夹术^[6-7]

插管实验前 4~5 d, 大鼠麻醉后左侧颈动脉和右颈内静脉分别插入注有肝素的 PE-50 导管, 末端封闭, 经皮下延伸到颈后并固定。

输注大鼠禁食 12 h, 颈静脉导管接三通管, 一端接葡萄糖输液泵, 一端接胰岛素输液泵, 葡萄糖和胰岛素分别用数字式微量注射泵注射。静置 30~40 min 后, 从颈动脉导管处取血样测定基础血糖 (BBG)。然后持续普通胰岛素静脉输注 [浓度为 0.05 U/ml, 每毫升加肝素 50 U, 0.12 U/(kg·h)], 每 5 min 从颈动脉取血测血糖, 血糖值超过 (BBG ± 0.5) mmol/L 范围时, 开始输注葡萄糖 (葡萄糖浓度为 20%)。调节葡萄糖输注率 (GIR), 使血糖恢复到 (BBG ± 0.5) mmol/L。当连续 3 次血糖都在上述范围内时, 即为“钳夹形成”。继续上述过程, 直到 120 min 结束实验, 然后断颈处死大鼠。

取实验第 60~120 min 的 13 个 GIR 求平均值, 表示为 GIR 60~120, 该指标反应大鼠的胰岛素敏感性, GIR 60~120 越低表示 IR 越严重。若高脂喂养大鼠 GIR 明显低于普饲喂养大鼠, 说明成功建立了 IR 大鼠模型。

1.5 动物分组及处理方法

造模成功后, 将剩余高脂喂养大鼠以随机数字表法分为模型对照组 8 只、电针刺激组 8 只; 普饲喂养大鼠设为正常对照组 8 只。电针刺激期间各组大鼠均给予普通饲料喂养。

电针刺激组采用 0.30 mm × 25 mm 不锈钢毫针, 足三里穴和丰隆穴直刺入 3~5 mm, 左右交替, 关元穴向剑突方向和中脘穴向耻骨联合方向斜

刺 3~5 mm。采用 HANS LH202H 型电针治疗仪, 连续波, 频率 2 Hz, 强度 1 mA, 通电 10 min, 每日 1 次, 每周 5 次, 给予电针刺激 8 周^[8-9]。正常对照组和模型对照组大鼠不给予电针刺激, 仅和电针刺激组相同方法、相同时间段内抓取固定。

1.6 检测指标及方法

1.6.1 腹腔糖耐量 (IPGT) 和腹腔胰岛素耐量 (IPIT) IPGT 实验: 电针刺激 6 周后, 各组大鼠禁食 12 h, 给予 50% 葡萄糖按照 2 g/kg 体重剂量腹腔注射, 分别在 0、30、60、90、120 min 尾静脉采血, 检测血糖浓度^[10]。IPIT 实验: 电针刺激 7 周后, 各组大鼠禁食 12 h, 腹腔注射普通胰岛素 (0.5 U/kg, 用生理盐水稀释, 使用前新鲜配制), 分别于 0、30、60、90、120 min 尾静脉采血, 检测血糖浓度^[11]。

1.6.2 体重 (BW)、空腹血糖 (FBG) 和餐后血糖 (PPG) 电针刺激 8 周后, 用电子天平测量各组大鼠的 BW; 尾静脉采血, 用强生稳步血糖仪测量各组大鼠 FBG 和 PPG。

1.6.3 免疫印迹法检测股四头肌 SIRT1 蛋白表达水平 电针刺激 8 周后, 快速脱臼处死各组大鼠, 取股四头肌 200 mg, 在碎冰中研磨, 裂解组织提取总蛋白, BCA 法进行蛋白浓度定量。制胶, 各样本均上样 40 μg/孔蛋白, 进行 SDS-PAGE 电泳, 并转至硝酸纤维素膜上, 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h, 分别加入 β-tubulin 和 SIRT1 一抗于 4℃ 下孵育过夜, 辣根过氧化物酶标记的二抗封闭, 孵育, 洗涤。加入 ABC 反应试剂, ECL 化学发光, 暗室中用 X 线片曝光、显影、定影。置于成像仪中进行定量分析。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 高脂喂养大鼠和普饲喂养大鼠 GIR 60~120 比较

表 1 高脂喂养大鼠和普饲喂养大鼠 GIR 60~120 比较 (mg/kg·min, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	GIR 60~120
普饲喂养大鼠	8	26.35 ± 2.09
高脂喂养大鼠	8	19.61 ± 1.47*

注: 与普饲喂养大鼠比较, * $P < 0.01$

表 2 各组大鼠各时间点 IPGT/血糖浓度比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
正常对照组	8	3.69 ± 0.26	14.15 ± 1.30	8.60 ± 1.11	6.94 ± 0.67	5.21 ± 0.67
模型对照组	8	3.79 ± 0.49	14.53 ± 1.65	9.09 ± 0.78	7.13 ± 0.58	5.91 ± 0.61
电针刺激组	8	3.65 ± 0.19	11.70 ± 1.74	8.85 ± 1.21	6.46 ± 0.82	5.11 ± 0.64

表 3 各组大鼠各时间点 IPIT/血糖浓度比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
正常对照组	8	3.74 ± 0.23	2.45 ± 0.29	1.99 ± 0.29	1.93 ± 0.27	2.74 ± 0.38
模型对照组	8	4.04 ± 0.20*	3.15 ± 0.22*	2.70 ± 0.27*	2.79 ± 0.38*	3.56 ± 0.41*
电针刺激组	8	3.84 ± 0.17 [▲]	2.39 ± 0.30 [▲]	1.81 ± 0.20 [▲]	2.23 ± 0.31 [▲]	2.68 ± 0.45 [▲]

注: 与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型对照组比较, [▲] $P < 0.05$

表 4 各组大鼠 BW、FBG、PPG 和 SIRT1 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	BW (g)	FBG (mmol/L)	PPG (mmol/L)	SIRT1 蛋白灰度比值
正常对照组	8	305.88 ± 62.72	3.41 ± 0.27	5.38 ± 0.43	0.77 ± 0.04
模型对照组	8	401.63 ± 109.81	3.71 ± 0.48	5.64 ± 0.56	0.69 ± 0.07*
电针刺激组	8	294.13 ± 53.78 [▲]	3.60 ± 0.52	5.24 ± 0.55	0.92 ± 0.10 ^{▲▲}

注: 与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型对照组比较, [▲] $P < 0.05$, ^{▲▲} $P < 0.01$

表 1 示, 高脂喂养大鼠 GIR 60 ~ 120 明显低于普饲喂养大鼠 ($P < 0.01$)。

2.2 各组大鼠 IPGT 和 IPIT 比较

表 2 示, 各组大鼠各时间点 IPGT 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 表 3 示, 与正常对照组比较, 模型对照组大鼠各时间点 IPIT 升高 ($P < 0.05$); 与模型对照组比较, 电针刺激组大鼠 IPIT 各时间点显著降低 ($P < 0.05$)。

2.3 各组大鼠 BW、FBG、PPG 和 SIRT1 蛋白表达水平比较

表 4 示, 与正常对照组比较, 模型对照组大鼠 BW、FBG、PPG 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 股四头肌 SIRT1 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$); 与模型对照组比较, 电针刺激组大鼠 FBG、PPG 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), BW 显著降低 ($P < 0.05$)、股四头肌 SIRT1 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.01$)。

3 讨论

IR 是目前公认的 2 型糖尿病和肥胖的共同病理基础。提高胰岛素敏感性是治疗 2 型糖尿病的关键, 2 型糖尿病发病前机体会有很长一段时间处于 IR 状态^[1], 因此, 在 IR 状态即采取措施提高胰岛素敏感性对于预防 2 型糖尿病同样具有重要意义。

近年来, 中医针灸越来越广泛地被用于 IR 相关性疾病的防治中。我们在分析评价了近 30 年针刺对 IR 的治疗作用和机制研究^[2], 结果显示, 电针提高胰岛素敏感性的效果明确, 不仅在临床研究中得到证实^[3], 而且在动物实验中探明了一些作用机制^[4]。我们在中医针灸“治未病”的理论指导下采用标本配穴法^[5], 即固护先天和后天正气, 增强机体抵抗病邪能力为本, 同时利导邪气排除, 注重调动机体整体的潜在抗病能力为标, 标本同治达到防治疾病的目的, 选取关元、足三里、中脘、丰隆穴进行电针刺激。关元、足三里分别为固护先天和后天之本的强壮保健要穴, 关元为任脉腧穴, 也是足三阴经与任脉交会穴, 为元阴、元阳关藏出入之所, 可益精补气, 扶助人体先天之本, 足三里为胃经合穴, 胃腑之下合穴, 可调理脾胃, 补益气血生化之源, 固护后天之本; 中脘为胃之募穴、八会穴之腑会, 取其理气之功, 丰隆为胃之络穴, 为豁痰要穴, 两穴合用取其理气化痰之功效。此四穴均为近 30 年被多次报道治疗 IR 的首选要穴^[6]。

有研究者^[7]通过 IPIT 实验发现, 电针可以改善胰岛素敏感性, 这可能是由于电针通过刺激机体传入纤维提高了胰岛素的反应性。本实验结果显示, 与正常对照组比较, 模型对照组大鼠 IPIT 异常 ($P < 0.05$); 与模型对照组比较, 电针刺激组大鼠体重减轻、IPIT 得到显著改善 ($P < 0.05$),

说明标本配穴电针可以减轻 IR 大鼠体重、改善 IPIT、提高胰岛素敏感性。另外, 各组大鼠 FBG、PPG 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明 IR 大鼠 FBG、PPG 与正常大鼠一样, 电针刺激后也未发生变化。

SIRT1 是哺乳动物 Sirtuin 家族的重要成员, 广泛表达于哺乳动物的肌肉、肝脏、脂肪等多种组织器官中。SIRT1 与胰岛素抵抗的多个病理环节关系密切^[7], 它参与糖代谢和胰岛素的分泌过程。SIRT1 表达下降或它的活性改变可能与 IR 相关性疾病的发病相关^[8], 增加 SIRT1 的表达尤其是在 IR 的情况下, 能够直接增加脂肪、骨骼肌和肝脏中的胰岛素敏感性, 促进胰岛素分泌, 增加这些组织中糖的利用^[8], 降低血浆葡萄糖的含量, 从而改善 IR。本研究结果显示, 模型对照组大鼠股四头肌 SIRT1 蛋白表达水平较正常对照组降低 ($P < 0.05$), 说明 IR 大鼠骨骼肌 SIRT1 蛋白表达减少; 通过标本配穴电针刺激后, 电针刺激组大鼠股四头肌 SIRT1 蛋白表达水平较模型对照组升高 ($P < 0.01$), 说明标本配穴电针能显著提高 IR 大鼠股四头肌 SIRT1 蛋白表达水平, 这可能是标本配穴电针改善 IR 的可能作用机制之一。

参考文献

- [1] Liang F, Koya D. Acupuncture: is it effective for treatment of insulin resistance? [J]. Diabetes Obes Metab, 2010, 12(7): 555-569.
- [2] 梁凤霞, 陈瑞, 王华. 针灸防治胰岛素抵抗及其相关性疾病的临床研究思路探讨 [J]. 中国针灸, 2012, 32(7): 639-642.
- [3] Yang T, Fu M, Pestell R, et al. SIRT1 and endocrine signaling [J]. Trends Endocrinol Metab, 2006, 17(5): 186-191.
- [4] Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α [J]. Cell, 2006, 127(6): 1109-1122.
- [5] Zecchin HG, Priviero FB, Souza CT, et al. Defective insulin and acetylcholine induction of endothelial cell-nitric oxide synthase through insulin receptor substrate/Akt signaling pathway in aorta of obese rats [J]. Diabetes, 2007, 56(4): 1014-1024.
- [6] 高宇, 宋光耀, 周宇, 等. 高糖、高脂饮食诱导胰岛素抵抗大鼠内皮依赖性血管舒张功能减弱的研究 [J]. 基础

医学与临床, 2006, 26(3): 275-279.

- [7] Kraegen EW, James DE, Bennett SP, et al. In vivo insulin sensitivity in the rat determined by euglycemic clamp [J]. Am J Physiol, 1983, 245(1): 1-7.
- [8] Ishizaki N, Okushi N, Yano T, et al. Improvement in glucose tolerance as a result of enhanced insulin sensitivity during electroacupuncture in spontaneously diabetic Goto-Kakizaki rats [J]. Metabolism, 2009, 58(10): 1372-1378.
- [9] Manneras L, Jonsdottir IH, Holmäng A, et al. Low-frequency electro-acupuncture and physical exercise improve metabolic disturbances and modulate gene expression in adipose tissue in rats with dihydrotestosterone-induced polycystic ovary syndrome [J]. Endocrinology, 2008, 149(7): 3559-3568.
- [10] Sreejayan N, Dong F, Kandadi MR, et al. Chromium alleviates glucose intolerance, insulin resistance, and hepatic ER stress in obese mice [J]. Obesity (Silver Spring), 2008, 16(6): 1331-1337.
- [11] Akinmokun A, Selby PL, Ramiya K, et al. The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with the euglycaemic clamp [J]. Diabet Med, 1992, 9(5): 432-437.
- [12] Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes [J]. Nature, 2006, 444(7121): 840-846.
- [13] 张智龙, 薛莉, 吉学群, 等. 针刺对 2 型糖尿病胰岛素抵抗影响的临床研究 [J]. 中国针灸, 2002, 22(11): 723-725.
- [14] Chang SL, Lin KJ, Lin RT, et al. Enhanced insulin sensitivity using electroacupuncture on bilateral Zusanli acupoints (ST 36) in rats [J]. Life Sci, 2006, 79(10): 967-971.
- [15] 王华, 梁凤霞. 腧穴配伍研究思路和展望 [J]. 中国针灸, 2012, 32(4): 359-363.
- [16] Higashimura Y, Shimoju R, Maruyama H, et al. Electroacupuncture improves responsiveness to insulin via excitation of somatic afferent fibers in diabetic rats [J]. Auton Neurosci, 2009, 150(1-2): 100-103.
- [17] Liang F, Kume S, Koya D. SIRT1 and insulin resistance [J]. Nat Rev Endocrinol, 2009, 5(7): 367-373.
- [18] Milne JC, Lambert PD, Schenk S, et al. Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes [J]. Nature, 2007, 450(7170): 712-716.

Effects of Root-Tip Points Combination Electro-Acupuncture on Insulin Sensitivity and the Expression of SIRT1 Protein in Skeletal Muscle of Rats with Insulin Resistance

XU Fen¹, LIANG Fengxia¹, CHEN Rui², CHEN Zebin¹, TANG Hongtu¹, LIU Jianmin¹, WU Song¹, WANG Qian¹, YUAN Fang¹, LI Jia¹, WU Hongyang^{1,3}

(1. Hubei University of Chinese Medicine, Hubei Province 430061; 2. Union Hospital Tongji Medical College Huazhong University of Science and Technology; 3. Wuhan Integrative Medicine Hospital)

ABSTRACT Objective To observe the effects of root-tip points combination electro-acupuncture (EA) on the insulin sensitivity and the expression of SIRT1 protein in skeletal muscle of rats with insulin resistance (IR). **Methods** Forty Wistar rats were randomized into the normal diet group (16) and high-fat diet group (24), and the latter was given high-fat diet to establish IR models. The IR rats were then randomized again into the model control group and EA group, with 8 in each. The EA group was given electro-acupuncture at points Guanyuan (BL 26), Zusanli (ST 36), Zhongwan (RN 12), and Fenglong (ST 40) once daily, five times a week, for 8 weeks. Another eight rats fed with normal diet were chosen as the normal control group. The intraperitoneal glucose tolerance (IPGT) and intraperitoneal insulin tolerance (IPIT) was detected after 6-week and 7-week EA. The rats were weighed and the expression of SIRT1 protein in quadriceps was detected with Western Blot after 8-week EA. **Results** Comparing with the normal control group, IPIT was abnormal and the expression of SIRT1 protein was significantly decreased in the model control group ($P < 0.05$). Comparing with the model control group, the body weight of rats was decreased, IPIT was improved and the expression of SIRT1 protein was increased significantly in the EA group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** The root-tip points combination EA can improve IR by decreasing the body weight of IR rats, enhancing insulin sensitivity and increasing the expression level of SIRT1 protein in quadriceps.

Keywords insulin resistance; SIRT1; root-tip points combination electro-acupuncture

(收稿日期: 2013-08-10; 修回日期: 2013-10-20)

编辑: 洪 涛

欢迎订阅 2014 年《中医杂志》

《中医杂志》是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主，兼顾普及”的办刊方针，是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一，是中国中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊。2009 年被中国期刊协会评为“新中国 60 年有影响力的期刊”。2011 年获国家新闻出版政府奖期刊奖提名奖，并且是唯一获此荣誉的中医类期刊。2013 年被国家新闻出版总署评为“中国百强科技期刊”。

本刊主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验；临床研究、临床报道介绍中医药治疗的新方法、新成果。学术探讨、思路与方法、专家论坛、病例讨论、综述、百家园等栏目，提供最新信息与治疗方法，成为学习中医药、研究中医药，不断提高临床及研究水平的良师益友。2014 年《中医杂志》从内容、版式、纸张多方面进行调整以更好地满足读者的需要。

《中医杂志》为半月刊，2014 年改为国际标准大 16 开本，每月 2 日和 17 日出版，每期 15.00 元。读者可以到全国各地邮局办理订阅手续（邮发代号：2-698），也可以与本刊读者服务部联系邮购，邮购免邮费。电话：010-64035632。国外发行：中国国际图书贸易总公司（北京 399 信箱，邮编：100044，代号：M140）。本社地址：北京市东直门内南小街 16 号，邮编：100700，网址：<http://www.jtcm.net.cn>。