

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.16.015

左归丸对激素性骨质疏松大鼠腰椎骨组织 mTORC1 mRNA 表达的影响

黄锦菁¹, 任辉², 沈耿杨¹, 张玉卓¹, 卢永锵¹, 詹玫琦¹, 丘婷¹, 梁德², 杨志东², 江晓兵^{2*}

(1. 广州中医药大学, 广东省广州市机场路 12 号, 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院)

摘要 目的 探讨左归丸防治激素性骨质疏松的可能作用机制。方法 18 只 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、左归丸组, 每组 6 只。模型组、左归丸组皮下注射地塞米松磷酸钠注射液 0.6 mg/kg, 每 3 天注射 1 次, 构建激素性骨质疏松大鼠模型。左归丸组在造模第 1 天开始给予左归丸溶液 1.9 g/(kg·d) 灌胃, 空白组、模型组给予生理盐水灌胃 1 ml/(100 g·d), 连续 8 周。检测大鼠腰椎骨密度、生物力学指标及腰椎骨组织 Runt 相关转录因子 2 (Runx2)、组织蛋白酶 K (CTSK) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1) mRNA 表达, HE 染色观察腰椎形态学改变, 检测大鼠血清碱性磷酸酶 (AKP) 活性。结果 HE 染色显示, 模型组骨小梁内骨细胞数量减少, 骨小梁表面成骨细胞及破骨细胞稀疏; 与模型组比较, 左归丸组骨小梁内骨细胞数量、骨小梁表面成骨细胞及破骨细胞明显增多。与空白组比较, 模型组大鼠骨密度、骨矿物质含量、压缩强度、能量吸收值、mTORC1 mRNA 表达及血清 AKP 活性降低 ($P < 0.05$); 而左归丸组大鼠腰椎骨密度、骨矿物质含量、压缩强度、mTORC1 mRNA 表达及血清 AKP 活性水平高于模型组 ($P < 0.05$)。结论 左归丸能有效改善激素性骨质疏松, mTORC1 可能是其重要靶点。

关键词 激素性骨质疏松; 左归丸; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1; 腰椎; 骨密度; 碱性磷酸酶

随着糖皮质激素在临床上的应用不断增多, 常引发骨量减少, 进而导致激素性骨质疏松 (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP), 其发病率在继发性骨质疏松症中排名第一^[1-2]。既往研究表明, 糖皮质激素可上调体内及体外自噬标记物的表达, 从而诱发自噬的发生^[3], 而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 是自噬的上游抑制因子^[4]。补肾方剂左归丸已被证实在临床上防治骨质疏松具有明显疗效^[5-6], 但其作用机制尚不明确。本研究探讨左归丸对 GIOP 大鼠腰椎 mTORC1 mRNA 表达的影响, 为左归丸防治 GIOP 提供理论依据。

1 材料及方法

1.1 动物

SPF 级雌性 SD 大鼠 18 只, 4 月龄, 体质量 (220 ± 30) g, 实验动物许可证号: SYXK (粤) 2013-0092, 购于广州中医药大学实验动物中心, 12 h 昼夜交替饲养, 自由摄食饮水。

1.2 药物

左归丸由北京同仁堂股份有限公司生产 (国药准字 Z11020735), 主要成分: 枸杞子、龟甲胶、鹿角胶、牛膝、山药、山茱萸、熟地黄、菟丝子等。将左归丸研碎, 用纯水煎煮至浓度为 200 g/L 的左归丸溶液。地塞米松磷酸钠注射液 (湖北天药药业股份有限公司, 5 g/L, 国药准字 H42020019)。

1.3 主要试剂及仪器

碱性磷酸酶 (AKP) 试剂盒 (HE, 批号: 20170112), 南京建成生物工程研究所; RNA 提取试剂盒 (批号: 9767)、逆转录试剂盒 Prime-Script™ RT Master Mix (批号: RR036A)、荧光定量 SYBR® Premix Ex Taq™ II 试剂盒 (批号:

基金项目: 国家自然科学基金 (81503591, 81774338, 81674000); 广东省自然科学基金 (2016A030313645); 广东省省级科技计划 (2016A020226006); 广州中医药大学及第一临床医学院优秀博士论文培育项目 (YB201602); 广州中医药大学第一附属医院青年科研人才培养项目 (2015QN03)

* 通讯作者: spinedrjxb@sina.com

RR820A), 日本 Takara 公司; 苏木精-伊红染液 (批号: G1005), 武汉谷歌生物科技有限公司; 4% 多聚甲醛 (批号: 158127), 美国 Sigma-Aldrich 公司; 10% 水合氯醛 (批号: 20133325), 天津科密欧化学试剂有限公司。

双能 X 线骨密度仪 (型号: QDR2000-plus), 美国 Hologic 公司; 万能材料试验机 (型号: ElectroPuls E1000), Instron 公司; 实时荧光定量 PCR 仪 (型号: CFX96), 美国 Bio-Rad 公司; 全波长酶标仪 (型号: 1510), 美国 Thermo 公司; 多功能自动染色机 (型号: ST5010), 德国 Leica 公司; 全自动组织脱水机 (型号: TP 1020), 德国 Leica 公司; 正置荧光生物显微镜 (型号: BX53), 日本 Olympus 公司; 分光光度计 (型号: ND-2000), 美国 NanoDrop 科技有限公司。

1.4 分组与干预方法

适应性喂养 1 周后, 将大鼠根据体质量按随机数字表法分为空白组、模型组及左归丸组, 每组 6 只。模型组、左归丸组参照文献 [7] 方法构建 GIOP 模型: 皮下注射地塞米松磷酸钠注射液 0.6 mg/kg, 空白组皮下注射等体积 0.9% 氯化钠溶液, 每 3 天注射 1 次。在造模第 1 天开始左归丸组在注射同时给予左归丸溶液 1.9 g/(kg·d) 灌胃, 空白组、模型组给予生理盐水灌胃 1 ml/(100 g·d), 连续 8 周。

1.5 观察指标及方法

1.5.1 血清 AKP 活性 给药结束后, 禁食 12 h, 用 10% 水合氯醛溶液 (0.3 g/kg) 麻醉, 腹主动脉采血, 全血常温下静置 2 h 后, 以 3000 r/min 离心 15 min 后分离血清, -20℃ 冰箱保存备用。按照 AKP 试剂盒加样体系配制反应液, 测定各孔吸光度值, 根据各孔吸光度值计算 AKP 活性。AKP 活性 = (测量孔 - 空白孔) / (标准孔 - 空白孔) × 0.1 mg/ml × 100 ml。

1.5.2 骨密度 大鼠处死后迅速分离腰椎 (L1 - L6), 其中整块 L1 - L3 组织用 4% 多聚甲醛保存, 双能 X 线进行骨密度扫描。将离体大鼠 L1 - L3 平铺放置于骨密度仪平台上, 双能 X 线骨密度仪对各组标本逐个进行扫描, 设定整块 L1 - L3 为感兴趣区域, 应用其自带软件进行逐个分析, 获取 L1 - L3 的骨密度 (BMD)、骨矿物质含量 (BMC)、骨表面积 (AREA) 值。

1.5.3 腰椎组织形态学分析 取 L4 椎体在 4% 多聚甲醛液固定 24 h 以上, 10% EDTA 脱钙液进行

脱钙 4 ~ 6 周, 流水冲洗 24 h 去酸, 全自动组织脱水机进行梯度酒精脱水、透明、浸蜡, 石蜡包埋, 切片 (厚度为 5 μm), 多功能自动染色机进行 HE 染色。光学显微镜下 (4 倍和 40 倍) 观察腰椎骨组织形态学改变。

1.5.4 腰椎 mTORC1、Runx 相关转录因子 2 (Runx2)、组织蛋白酶 K (CTSK) mRNA 检测 采用 RT-qPCR 法检测, 取腰椎 L6 组织, 剔除软组织, 液氮下研磨粉碎, 按 RNA 提取试剂盒说明书提取总 RNA, 分光光度计测量浓度和纯度, Prime-Script™ RT Master Mix 逆转录盒进行逆转录合成 cDNA。应用 Primer Express software v2.0 (Applied Biosystems 公司) 设计 mTORC1、Runx2、CTSK 的引物序列, mTORC1: 上游 CGTCATTCCTCTGTC-CACCA, 下游 CTCAAACACCTCCACCTTCTG, 187bp; Runx2: 上游 CTTCCCAAAGCCAGAGCG, 下游 CAGCGTCAACACCATCATTC, 204bp; CTSK: 上游 TTGACTCTGAAGACGCTTACCC, 下游 AT-AGCCCACCACCAACACG, 266bp。按照试剂说明书配制反应体系, 用荧光定量 PCR 仪进行 RT-PCR 扩增和检测。将标本检测所得的 CT 值除以内参基因 CT 值来进行标准化。

1.5.5 生物力学指标 去除 L2 椎体附件及上、下终板, 确保椎体上下两端成为两个光滑的平行面 (高约 5 mm), 置于万能材料试验机上进行测试, 设置万能材料试验仪器以 1 mm/min 速度进行压缩, 应用自带分析软件 Bluehill 3 (美国 Instron 公司) 分析 L2 椎体最大承受的压缩强度、压缩刚度、压缩位移及能量吸收值。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。计量资料采用均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 各组大鼠血清 AKP 活性比较

表 1 示, 与空白组比较, 模型组大鼠血清 AKP

表 1 各组大鼠血清 AKP 活性水平比较 (U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	血清 AKP 活性水平
空白组	6	43.41 ± 2.63
模型组	6	32.93 ± 3.57*
左归丸组	6	41.53 ± 4.36 [△]

注: AKP, 碱性磷酸酶; 与空白组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

活性水平明显下降 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 左归丸组大鼠血清 AKP 活性水平明显升高 ($P < 0.05$)。

2.2 各组大鼠腰椎骨密度比较

表 2 示, 与空白组比较, 模型组大鼠腰椎 BMD、BMC 降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 左归丸组 BMD、BMC 升高 ($P < 0.05$)。各组 AREA 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 各组大鼠腰椎 BMD、BMC、AREA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	BMD (g/cm ²)	BMC (g)	AREA (cm ²)
空白组	6	0.270 ± 0.012	0.347 ± 0.018	1.287 ± 0.208
模型组	6	0.207 ± 0.009*	0.180 ± 0.021*	0.853 ± 0.245
左归丸组	6	0.264 ± 0.016 [△]	0.327 ± 0.012 [△]	1.247 ± 0.231

注: BMD, 骨密度; BMC, 骨矿物质含量; AREA, 骨表面积; 与空白组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 各组大鼠腰椎骨形态学变化比较

在低倍镜 (4×) 下, 模型组骨小梁损害较为严重, 与空白组比较, 模型组骨小梁数量明显减少、稀疏, 骨小梁断裂、连续性差、排列紊乱, 骨小梁间距明显增宽; 与模型组比较, 左归丸组骨小梁数量明显增多、密集, 骨小梁排列、连续性、完整性明显改善, 骨小梁间距明显变窄。在高倍镜 (40×) 下, 与空白组比较, 模型组骨小梁内骨细胞数量减少, 骨小梁表面成骨细胞、破骨细胞稀疏; 与模型组比较, 左归丸组骨小梁内骨细胞数量, 骨小梁表面成骨细胞、破骨细胞明显增多。

2.4 各组大鼠腰椎骨组织 Runx2、CTSK 及 mTORC1 mRNA 表达比较

表 3 示, 与空白组比较, 模型组大鼠腰椎骨组织

表 3 各组大鼠腰椎骨组织 Runx2、CTSK 及 mTORC1 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	Runx2	CTSK	mTORC1
空白组	6	1.003 ± 0.186	1.001 ± 0.106	1.000 ± 0.228
模型组	6	0.785 ± 0.089	1.535 ± 0.333*	0.524 ± 0.142*
左归丸组	6	0.815 ± 0.133	1.251 ± 0.246	1.344 ± 0.225 [△]

注: Runx2, Runt 相关转录因子 2; CTSK, 组织蛋白酶 K; mTORC1, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1; 与空白组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

织 mTORC1 mRNA 表达下调, CTSK mRNA 表达上调 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 左归丸组大鼠腰椎骨组织 mTORC1 mRNA 表达上调 ($P < 0.05$); 各组大鼠腰椎骨组织 Runx2 mRNA 表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.5 各组大鼠腰椎生物力学指标比较

表 4 示, 与空白组比较, 模型组大鼠腰椎压缩强度、能量吸收值均降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 左归丸组大鼠压缩强度升高 ($P < 0.05$)。各组大鼠腰椎压缩刚度、压缩位移比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

根据 GIOP 的临床表现, 可归属于中医学“骨痿”范畴。中医学认为, 糖皮质激素为外源阳刚之品, 长期过量应用导致阳邪过度亢盛, 虚阳妄动, 灼伤阴精, 久则累及肾精, 肾之阴阳失调, 肾阳失去肾阴的约束则外泄, 加重了肾精亏虚, 进而影响“肾主骨生髓”的生理功能。骨髓生化乏源, 骨失所养发而为痿, 因此 GIOP 的主要病机为肾精亏虚^[8]。研究表明, 补肾法能够有效改善糖皮质激素对骨代谢平衡及骨结构的破坏^[9], 而左归丸为治疗真阴肾水不足之经典方剂^[10]。本研究应用左归丸溶液干预 GIOP 大鼠, 证实了左归丸能够在一定程度上缓解地塞米松对骨密度、骨生物力学性能、骨组织形态学的破坏, 提高骨密度, 改善骨生物力学性能和骨组织形态学。

mTOR 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 调控细胞内基因转录、蛋白质翻译、核糖体合成以及自噬等多种生理活动, 包括 mTORC1 和 mTORC2 两类, 其中 mTORC1 是自噬的重要调控因子^[11]。当 mTORC1 被激活时, Ulk1/2/FIP200/Atg13 复合物磷酸化, 从而抑制自噬^[12]。此外, mTORC1 在骨稳态起着关键的调节作用, 激活 mTORC1 信号可促进成骨细胞分化, 介导骨形成^[13], 并抑制破骨细胞介导的骨吸收及骨细胞的凋亡^[14]。本研究结果显示, 模型组大鼠腰椎骨组织 mTORC1 mRNA 表达显著下调, 骨量、骨强度及骨组织形态结构受

表 4 各组大鼠腰椎生物力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	压缩强度 (N)	压缩刚度 (N/mm)	压缩位移 (mm)	能量吸收值 (J)
空白组	6	260.39 ± 32.62	1101.40 ± 325.37	0.24 ± 0.02	0.054 ± 0.008
模型组	6	151.42 ± 22.10*	143.14 ± 158.83	0.21 ± 0.05	0.036 ± 0.004*
左归丸组	6	254.66 ± 25.80 [△]	1056.02 ± 125.32	0.24 ± 0.02	0.039 ± 0.012

注: 与空白组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

到不同程度破坏;左归丸干预后,大鼠腰椎骨组织 mTORC1 mRNA 表达明显上调,且骨量、骨强度、骨组织形态结构均有不同程度的改善,提示左归丸可激活 mTORC1,调节骨代谢,防治 GIOP。

Runx2 是骨间充质干细胞向成骨细胞分化的特异性转录调节因子,其表达是成骨细胞开始分化的标志^[5]。CTSK 是主要由成熟的破骨细胞特异性表达的组织蛋白酶,与骨吸收水平密切相关^[6]。在本研究中,模型组 CTSK mRNA 的表达显著上调,提示 GIOP 的发病机制以骨吸收为主导,与早期研究报道相一致^[7]。左归丸干预后,虽然 CTSK mRNA 和 Runx2 mRNA 表达与模型组差异无统计学意义,但仍有改善趋势。

AKP 由成骨细胞分泌,是成骨细胞成熟和活性的标志,间接反映骨形成与骨吸收之间的平衡^[8]。本研究发现,左归丸干预后大鼠血清 AKP 活性明显升高,提示左归丸可增加成骨数量及活性,促进骨形成的作用。

综上所述,左归丸可有效提高 GIOP 大鼠骨质量及骨强度,其机制可能是通过上调 mTORC1 的表达,从而抑制自噬,改善骨矿物质含量和骨质量。而左归丸防治 GIOP 机制非常复杂,其与 mTORC1 通路的深层联系、是否通过其他通路及 mTORC1 通路交联作用以及其防治效果与干预剂量之间是否存在量效关系,仍有待进一步深入研究探讨。

参考文献

- [1] WEINSTEIN RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease [J]. N Engl J Med, 2011, 365(1): 62-70.
- [2] LEKAMWASAM S, ADACHI JD, AGNUSDEI D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2012, 23(9): 2257-2276.
- [3] XIA X, KAR R, GLUHAK-HEINRICH J, et al. Glucocorticoid-induced autophagy in osteocytes [J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(11): 2479-2488.
- [4] LIN JF, TSAI TF, LIAO PC, et al. Benzyl isothiocyanate induces protective autophagy in human prostate cancer cells via inhibition of mTOR signaling [J]. Carcinogenesis, 2013, 34(2): 406-414.
- [5] 李鸿泓, 潘贵春, 曹玉华. 左归丸对原发性骨质疏松症 2 年的应时治疗评价 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(7): 160-162.
- [6] 孙湘. 加味左归丸治疗骨质疏松症腰背痛临床疗效观察 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2002, 10(5): 38-39.
- [7] REN H, LIANG D, JIANG X, et al. Variance of spinal osteoporosis induced by dexamethasone and methylprednisolone and its associated mechanism [J]. Steroids, 2015, 102: 65-75. doi: 10.1016/j.steroids.2015.07.006.
- [8] 崔健超, 杨志东, 江晓兵, 等. 糖皮质激素性骨质疏松症的中医证型分布特点 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(2): 217-220.
- [9] LIANG D, REN H, QIU T, et al. Extracts from plastrum testudinis reverse glucocorticoid-induced spinal osteoporosis of rats via targeting osteoblastic and osteoclastic markers [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 82: 151-160. doi: 10.1016/j.biopha.2016.04.068.
- [10] 周敏, 方晓阳. 左归丸及右归丸创方思想的历史考察 [J]. 中医杂志, 2015, 56(11): 901-905.
- [11] DUNLOP EA, HUNT DK, ACOSTA-JAQUEZ HA, et al. ULK1 inhibits mTORC1 signaling, promotes multisite Raptor phosphorylation and hinders substrate binding [J]. Autophagy, 2011, 7(7): 737-747.
- [12] FULLGRABE J, KLIONSKY DJ, JOSEPH B. The return of the nucleus: transcriptional and epigenetic control of autophagy [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(1): 65-74.
- [13] DARCY A, MELTZER M, MILLER J, et al. A novel library screen identifies immunosuppressors that promote osteoblast differentiation [J]. Bone, 2012, 50(6): 1294-1303.
- [14] SHEN G, REN H, QIU T, et al. Mammalian target of rapamycin as a therapeutic target in osteoporosis [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(5): 3929-3944.
- [15] KOMORI T. Runx2, a multifunctional transcription factor in skeletal development [J]. J Cell Biochem, 2002, 87(1): 1-8.
- [16] ASAGIRI M, HIRAI T, KUNIGAMI T, et al. Cathepsin K-dependent toll-like receptor 9 signaling revealed in experimental arthritis [J]. Science, 2008, 319(5863): 624-627.
- [17] REN H, SHEN G, TANG J, et al. Promotion effect of extracts from plastrum testudinis on alendronate against glucocorticoid-induced osteoporosis in rat spine [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10617. doi: 10.1038/s41598-017-10614-5.
- [18] 张萌萌. 骨重建中的骨代谢指标 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(8): 866-873.

Effects of Zuogui Pill (左归丸) on the Expression of mTORC1 mRNA in Lumbar Vertebrae of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

HUANG Jinjing¹, REN Hui², SHEN Gengyang¹, ZHANG Yuzhuo¹, LU Yongqiang¹, ZHAN Meiqi¹, QIU Ting¹, LIANG De², YANG Zhidong², JIANG Xiaobing²

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405; 2. First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore the possible action mechanism of *Zuogui Pill* (左归丸) in prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP). **Methods** A total of 18 SD rats were randomly divided into control group, model group and *Zuogui Pill* group, with 6 in each group. Rats in the model group and *Zuogui Pill* group received subcutaneous injection of dexamethasone, 0.6 mg/kg, 1 time every 3 days, to establish GIOP rats model. *Zuogui Pill* group also received intragastrical administration of aqueous extract from *Zuogui Pills*, 1.9 g/(kg · d). The control group and model group were given intragastrical administration of normal saline 1 ml/(100 g · d) for continuous 8 weeks. The bone mineral density, biomechanical index and the expression of Runt 2, cathepsin K (CTSK) and mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) mRNA in lumbar vertebrae were detected. HE staining was used to observe the morphological changes of the lumbar spine. The serum alkaline phosphatase (AKP) activity in rats was detected. **Results** HE staining showed that the number of bone cells in the trabecular bone of the model group was reduced, and the osteoblasts and osteoclasts on the trabecular bone surface were sparse. Compared with the model group, the number of bone cells in the trabecular bone, osteoblasts and osteoclasts on the trabecular bone surface of the *Zuogui Pill* group were increased significantly. Compared with the control group, the bone density, bone mineral content, compressive strength, energy absorption, mTORC1 mRNA expression and serum AKP activity of the model group were decreased ($P < 0.05$). The lumbar vertebrae bone density, bone mineral content, compressive strength, mTORC1 mRNA expression and serum AKP activity of *Zuogui Pill* group were higher than those in the model group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Zuogui Pill* can improve GIOP, and mTORC1 may be an important target.

Keywords glucocorticoid-induced osteoporosis; *Zuogui Pill*; mammalian target of rapamycin complex 1; lumbar vertebrae; bone density; alkaline phosphatase

(收稿日期: 2018-03-09; 修回日期: 2018-04-24)

编辑: 邓 媛

欢迎订阅 2018 年《中医杂志》

《中医杂志》(ISSN 1001-1668, CN 11-2166/R)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、新中国 60 年有影响力的期刊、中国百强科技期刊、中国百种杰出学术期刊, 荣获第二届、第三届、第四届新闻出版政府奖期刊奖提名奖。

《中医杂志》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, 提供最新学术观点、研究成果与治疗方法, 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。

《中医杂志》为半月刊, 每月 2 日和 17 日出版, 每期定价 20.00 元, 全年 480 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, 010-64089195。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: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。

网址: <http://www.jtcm.net.cn>。

扫一扫 关注

