

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.23.019

实验研究

固本防哮饮对支气管哮喘模型小鼠肺组织炎症因子及 STAT1 蛋白表达的影响

王爱华, 姚 俊, 董盈妹, 刘力维, 凌 昊, 赵 霞*

(南京中医药大学中医儿科学研究所/江苏省儿童呼吸疾病(中医药)重点实验室, 江苏省南京市仙林大道 138 号, 210023)

摘要 目的 探讨固本防哮饮防治支气管哮喘的可能作用机制。方法 将 70 只 BALB/c 小鼠随机分为正常组、模型组、孟鲁司特钠组和固本防哮饮低、中、高剂量组及固本防哮饮预防组, 每组 10 只。除正常组外, 其余各组小鼠采用卵蛋白致敏和激发联合呼吸道合胞病毒感染的方法, 建立支气管哮喘模型。孟鲁司特钠组给予孟鲁司特钠片 1.5 mg/(kg·d), 固本防哮饮低、中、高剂量组分别给予固本防哮饮 13.5、27.0、54.0 g/(kg·d), 以上各组均于造模第 56 天开始灌胃给予相应药物, 每天 1 次, 连续 28 天。固本防哮饮预防组给予固本防哮饮 13.5 g/(kg·d), 于造模第 1 天开始灌胃, 连续 84 天。取各组小鼠右肺中叶进行 HE 染色, 检测肺组织白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) mRNA 的表达及 STAT1 蛋白表达。结果 HE 染色结果显示, 模型组可见肺小叶正常结构破坏, 肺泡壁明显增厚、充血、水肿及炎性细胞浸润, 气道壁增厚, 管腔狭窄; 各药物组小鼠肺组织仅有轻度的炎性病变, 较模型组明显减轻。与正常组比较, 模型组小鼠肺组织 STAT1 蛋白及 IL-6、IL-8、TNF- α mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 孟鲁司特钠组和固本防哮饮低、中、高剂量组及预防组小鼠肺组织中 STAT1 蛋白、IL-6、IL-8 mRNA 表达明显降低 ($P < 0.05$), 孟鲁司特钠组和固本防哮饮中、高剂量组及预防组小鼠肺组织中 TNF- α mRNA 表达明显降低 ($P < 0.01$)。结论 固本防哮饮防治支气管哮喘可能与抑制肺组织中 STAT1 蛋白的活化, 降低 IL-6、IL-8、TNF- α mRNA 的表达有关。

关键词 支气管哮喘; 固本防哮饮; STAT1 蛋白; 气道炎症

支气管哮喘(简称哮喘)是具有气道炎症、气道高反应性和气流受限特征, 但临床表现多样的慢性气道疾病。调查资料显示, 我国城市 0~14 岁儿童哮喘的累计患病率已达 3.02%^[1], 提示目前我国儿童哮喘正处于患病率快速上升的阶段。吸入糖皮质激素是哮喘长期控制治疗的首选药物, 但长期使用糖皮质激素会出现骨骼生长延迟等不良反应^[2]。中医药防治哮喘有一定的优势, 固本防哮饮为我国著名儿科专家江育仁教授的经验方, 具有补肺固表、健脾化痰的功效, 用于儿童哮喘缓解期, 在减少哮喘发作次数、减轻哮喘发作程度等方面安全有效^[3]。本研究建立哮喘小鼠模型并以固本防哮饮进行干预, 以探讨固本防哮饮防治哮喘的

可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与病毒

清洁级雌性 BALB/c 小鼠, 4~6 周龄, 体重 18~20 g, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司, 实验动物许可证号: SCXK(京)2012-0001。呼吸道合胞病毒 A 亚型(Long 株)来源于南京中医药大学中医儿科学研究所。

1.2 实验药物

孟鲁司特钠片: 10 mg/片, 国药准字: J20070058, 由杭州默沙东药业股份有限公司提供。固本防哮饮由炙黄芪 15 g、党参 10 g、白术 10 g、茯苓 10 g、煅牡蛎 15 g、蝉蜕 10 g、陈皮 6 g、防风 6 g、辛夷 6 g、五味子 6 g、甘草 3 g 组成, 制备成含生药 2.16 g/ml 的药液。

基金项目: 国家自然科学基金(81173299)

* 通讯作者: zhaoxiahy@126.com, (025) 86798182

1.3 主要试剂及仪器

卵蛋白 (OVA, 批号: 326A058), 美国 Sigma 公司; RNAiso Plus (批号: 9109)、逆转录试剂盒 (批号: RR037A)、实时荧光定量 PCR 试剂盒 (批号: RR820A), TaKaRa 宝生物工程 (大连) 公司; Envision™ super 免疫组化检测试剂盒 (批号: Kit9902), 福建迈新生物技术有限公司; 兔抗小鼠 STAT1 多克隆抗体 (批号: SC-346), 美国 Santa Cruz 公司; 山羊抗兔多克隆二抗 (批号: ab6721), 美国 Abcam 公司。ABI7500 荧光定量 PCR 仪, 美国 AB 公司; 蛋白核酸分析仪, BioPhotometer 型, 德国 Eppendorf 公司。

1.4 造模方法

哮喘小鼠模型参照文献 [4-5] 造模方法加以改进: 第 1 天给小鼠腹腔注射 OVA 致敏液 0.2 ml 致敏, 第 8 天时再次腹腔注射致敏, 第 15 天将小鼠放入雾化器的有机玻璃盒中, 以 2.5% OVA 的生理盐水溶液雾化吸入 30 min 激发, 每天 1 次, 连续 14 天, 之后在第 32、35、38、41、45、48、51、54 天以同样的方法雾化激发, 共激发 22 次, 同时在第 29、42、55 天用 TCID₅₀ = 10^{-3.425} 的合胞病毒 50 μl/只滴鼻。

1.5 动物分组及给药

按随机数字表法将 70 只小鼠分为正常组、模型组、孟鲁司特钠组 (1.5 mg/kg)、固本防哮饮低剂量组 (13.5 g/kg)、固本防哮饮中剂量组 (27.0 g/kg)、固本防哮饮高剂量组 (54.0 g/kg) 及固本防哮饮预防组 (13.5 g/kg), 每组 10 只。固本防哮饮预防组于造模第 1 天开始灌胃, 连续 83 天; 其余组于第 56 天开始灌胃给予相应药物, 每日 1 次, 连续 28 天。正常组、模型组不作任何干预。

1.6 观察指标及方法

1.6.1 肺组织病理学观察 正常组与模型组于末次滴鼻 24 h 后, 给药各组于末次灌胃 24 h 后, 脱颈椎处死小鼠, 剪开胸腔, 分离出气管, 取出小鼠的右肺中叶, 4% 多聚甲醛固定 24 h, 脱水、包埋、切片。苏木精-伊红 (HE) 染色, 镜下观察病理学炎症改变。取出剩余肺组织, 放置冻存管中, 保存至 -80℃ 冰箱, 备用。

1.6.2 肺组织白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF-α) mRNA 表达检测 Trizol 法从小鼠肺组织中提取总 RNA, 用蛋白核酸分析仪对 RNA 进行质量分析, 按照试剂盒

说明书将总 RNA 反转录成 cDNA, SYBR Green II 实时荧光定量 PCR 法检测肺组织中 IL-6、IL-8、TNF-α mRNA 的转录水平。实时荧光定量 PCR 反应条件 (采用两步法): 95℃ 预变性 15 s, 95℃ 变性 5 s, 60℃ 退火 34 s, 设置 40 个循环, 同时做熔解曲线。以上实验独立重复 3 次。所得实验数据采用 2^{-ΔΔCt} 方法进行计算, ΔΔCt = (Ct 样本 - Ct 内参)_{实验组} - (Ct 样本 - Ct 内参)_{对照组}。实时荧光定量 PCR 引物序列见表 1, 引物由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成。

表 1 小鼠 GAPDH、IL-6、IL-8、TNF-α 引物序列

基因	上游引物 (5'-3')	下游引物 (5'-3')
GAPDH	TCCACTCACGGCAAAT-TCAACG	TAGACTCCACGACATACT-CAGC
IL-6	TGGACATTCCTCACTGTG-GT	CCCAACATTCATATTGT-CAGTTC
IL-8	CAAGGCTGGTCCAT-GCTCC	TGCTATCACTTCCTTTCTGT-TGC
TNF-α	TGGCCTCCCTCTCAT-CAGTT	GCTACAGGCTTGT-CACTCGAATT

1.6.3 肺组织 STAT1 蛋白表达检测 参照 Envision 法进行免疫组化操作。STAT1 一抗, 稀释 1:100, 在 200 倍光学显微镜下观察结果, 拍片, 以淡黄色或棕黄色颗粒染色为阳性表达。每张切片随机选取 5 个视野, 采用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件 (美国 Media Cybernetics 公司) 进行分析, 以平均光密度值 (MD, MD = IOD/Area) 表示各组支气管肺组织中 STAT1 蛋白的相对表达量。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件包分析结果, 正态分布计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 多重比较采用 LSD 法和 Dunnett 法; 偏态分布计量资料以中位数 (M) 和四分位数 (Q1, Q3) 描述, 采用 Mann-Whitney U 或 Kruskal-Wallis H 非参数检验, 以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

实验过程中各组小鼠均死亡一只, 每组 10 只小鼠纳入结果分析。

2.1 各组小鼠肺组织病理变化

HE 染色结果显示, 正常组肺小叶结构正常, 肺泡上皮细胞未见明显变性、坏死和脱落, 肺泡壁无充血、水肿, 肺泡腔及支气管腔内无渗出物, 间质未见炎细胞浸润; 支气管壁完整, 平滑肌厚度正

表 2 各组小鼠肺组织 IL-6、IL-8、TNF- α mRNA 表达比较 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	IL-6	IL-8	TNF- α
正常组	9	1	1	1
模型组	9	6.06 $\pm$ 0.1761*	2.13 $\pm$ 0.3472*	5.45 $\pm$ 0.2726*
孟鲁司特钠组	9	0.83 $\pm$ 0.0373 Δ	1.03 $\pm$ 0.0541 Δ	1.12 $\pm$ 0.0169 Δ
固本防哮饮低剂量组	9	1.01 $\pm$ 0.0498 Δ	1.11 $\pm$ 0.0701 Δ	5.11 $\pm$ 0.2069 Δ
固本防哮饮中剂量组	9	0.79 $\pm$ 0.0311 Δ	0.82 $\pm$ 0.0439 Δ	3.27 $\pm$ 0.1489 Δ
固本防哮饮高剂量组	9	0.92 $\pm$ 0.0283 Δ	1.05 $\pm$ 0.0768 Δ	1.22 $\pm$ 0.0445 Δ
固本防哮饮预防组	9	1.23 $\pm$ 0.0830 Δ	0.73 $\pm$ 0.0956 Δ	2.16 $\pm$ 0.1855 Δ

注: IL-6, 白细胞介素 6; IL-8, 白细胞介素 8; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; 与正常组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$; 与孟鲁司特钠组比较, $\Delta P < 0.05$

常, 细胞排列规整, 管腔内无脱落上皮细胞。模型组可见肺小叶正常结构破坏, 肺泡壁明显增厚、充血、水肿及炎性细胞浸润, 气道壁增厚, 管腔狭窄, 血管及支气管周围有炎性细胞浸润, 主要是淋巴细胞、中性粒细胞及嗜酸性粒细胞, 上皮细胞轻度变性, 纤维结缔组织轻度增生。各药物组小鼠肺组织仅有轻度的炎性病变, 较模型组明显减轻。

2.2 各组小鼠肺组织 IL-6、IL-8、TNF- α mRNA 表达比较

表 2 示, 与正常组比较, 模型组小鼠肺组织 IL-6、IL-8、TNF- α mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 孟鲁司特钠组和固本防哮饮中、高剂量组及预防组小鼠肺组织中 IL-6、IL-8、TNF- α mRNA 表达明显降低, 固本防哮饮低剂量组仅 IL-6、IL-8 mRNA 表达水平降低 ($P < 0.05$)。固本防哮饮低、中剂量组肺组织中 TNF- α mRNA 的表达高于孟鲁司特钠组 ($P < 0.05$), 固本防哮饮预防组肺组织中 IL-6、TNF- α mRNA 表达亦高于孟鲁司特钠组 ($P < 0.05$), IL-8 mRNA 表达比孟鲁司特钠组低 ($P < 0.05$)。

2.3 各组小鼠肺组织 STAT1 蛋白表达比较

表 3 示, 与正常组比较, 模型组小鼠肺组织 STAT1 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 孟鲁司特钠组和固本防哮饮低、中、高剂量组及预防组小鼠肺组织中 STAT1 蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$); 与孟鲁司特钠组比较, 固本防哮饮高剂量组 STAT1 蛋白水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而固本防哮饮低、中剂量组及预防组 STAT1 蛋白水平平均高于孟鲁司特钠组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

支气管哮喘是一种以慢性气道炎症为特征的异质性疾病, 气道炎症、气道高反应性和气道重塑是

表 3 各组小鼠肺组织 STAT1 蛋白表达比较 (MD, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	STAT1
正常组	9	0.112 $\pm$ 0.1065
模型组	9	0.168 $\pm$ 0.0150*
孟鲁司特钠组	9	0.131 $\pm$ 0.0109 Δ
固本防哮饮低剂量组	9	0.144 $\pm$ 0.0139 Δ
固本防哮饮中剂量组	9	0.145 $\pm$ 0.0133 Δ
固本防哮饮高剂量组	9	0.141 $\pm$ 0.0172 Δ
固本防哮饮预防组	9	0.148 $\pm$ 0.0152 Δ

注: 与正常组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$; 与孟鲁司特钠组比较, $\Delta P < 0.05$

其主要病理学特征。慢性气道炎症在哮喘的发生、发展中发挥重要作用, 而目前国内外通用的哮喘诊治方案均强调对气道炎症的控制^[9]。IL-6 主要来源于单核-巨噬细胞, 参与炎症损伤, 同时也是机体免疫-神经-内分泌调控的重要因子。体外实验已证明, IL-6 与新分离的人类 T 淋巴细胞共培养, 可促进 T 淋巴细胞增殖^[9]。IL-8 对中性粒细胞有强烈的趋化作用, 在严重哮喘患者中, IL-8 介导的中性粒细胞跨膜迁移可以导致嗜酸性粒细胞在气道募集^[9]。TNF- α 是主要由单核-巨噬细胞产生的炎症因子, 正常机体内 TNF- α 浓度较低, 但慢性持续释放的 TNF- α 则会引起组织免疫病理性损伤, 可刺激气道内皮细胞产生 IL-6、IL-8 及细胞黏附分子, 导致炎症反应^[9]。STAT1 是 STAT 家族中最早被发现并克隆的成员, 与哮喘密切相关, 在细胞因子调节网络中起着重要作用^[10]。研究发现, 在气道炎症时支气管上皮细胞存在 STAT1 的选择性活化及过度表达, 诱导其合成和分泌许多细胞因子, 如 IL-6、IL-8、TNF- α , 而这些细胞因子又可以反过来活化炎症细胞, 促进炎症细胞的合成及释放炎性介质^[11-12]。

中医学认为哮喘难于根治的原因在于伏痰难祛、外邪难防、异物难明等多方面, 而这些又与素体肺脾肾不足的体质状态密切相关。前期研究发

现,固本防哮饮在改善小儿体质,增强抗病能力,防治哮喘方面有一定的优势,且无明显毒副作用^[3]。方中黄芪为君药,入肺脾二经,一则补肺实卫,固表止汗,二则合党参、白术益气健脾;茯苓、陈皮健脾渗湿化痰;煅牡蛎、五味子敛肺止咳定喘;防风、辛夷、蝉蜕祛风解表。全方具有补肺固表、健脾化痰的功效。本研究发现,模型组小鼠肺组织 HE 染色显示肺泡壁明显增厚、充血、水肿,血管周围及支气管周围有炎性细胞浸润,说明卵蛋白反复刺激会使小鼠出现明显的气道炎症。免疫组化结果,模型组小鼠肺组织中 STAT1 蛋白的表达明显高于正常组,说明支气管上皮细胞 STAT1 的活化及过度表达。PCR 结果显示,模型小鼠肺组织中 IL-6、IL-8、TNF- α mRNA 的表达升高。而固本防哮饮各剂量组及预防组在一定程度上能显著改善小鼠肺组织中炎性细胞的浸润,降低 STAT1 蛋白及 IL-6、IL-8、TNF- α mRNA 的表达,从实验角度证实固本防哮饮能减轻气道炎症,从而为固本防哮饮预防或减轻哮喘的发作提供理论依据。

参考文献

- [1] 全国儿科哮喘协作组,中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次全国城市儿童哮喘流行病学调查 [J]. 中华儿科杂志,2013,51(10):729-735.
- [2] Pedersen S, Agertoft L, Williams-Herman D, et al. Placebo-controlled study of montelukast and budesonide on short-term growth in prepubertal asthmatic children [J]. Pediatr Pulmonol, 2007,42(9):838-843.
- [3] 袁雪晶,孙轶秋,王素梅,等. 固本防哮饮联合穴位敷贴治疗儿童哮喘缓解期 100 例临床研究 [J]. 中华中医药杂志,2010,25(12):2306-2309.
- [4] Ueno-Hio T, Shibakura M, Iio K, et al. Effect of fudosteine, a cysteine derivative, on airway hyperresponsiveness, inflammation, and remodeling in a murine model of asthma [J]. Life Sci, 2013,92(20-21):1015-1023.
- [5] 童黄锦,范欣生,许惠琴,等. 一种病毒性哮喘模型制作方法的建立及评价 [J]. 西安交通大学学报(医学版),2008,29(3):349-352.
- [6] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [EB/OL]. [2015-03-20]. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_August12.pdf.
- [7] Heijink IH, Vellenga E, Borger P, et al. Interleukin-6 promotes the production of interleukin-4 and interleukin-5 by interleukin-2 dependent and independent mechanisms in freshly isolated human T cell [J]. Immunology, 2002, 107(3):316-324.
- [8] Kobayashi T, Takaku Y, Kikuchi I, et al. Eosinophils do not enhance the trans-basement-membrane migration of neutrophils [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2007, 143(Suppl 1):38-43.
- [9] Heffler E, Berry M, Pavord ID. Tumor necrosis factor- α : a promising therapeutic target for asthma? [J]. Bio Drugs, 2007,21(6):345-349.
- [10] O'Shea JJ. Jaks, STATs, cytokine signal transduction, and immunoregulation: are we there yet? [J]. Immunity, 1997,7(1):1-11.
- [11] Barquín N, Chou P, Ramos C, et al. Increased expression of intercellular adhesion molecule 1, CD11/CD18 cell surface adhesion glycoproteins and $\alpha 4 \beta 1$ integrin in a rat model of chronic interstitial lung fibrosis [J]. Pathobiology, 1996, 64(4):187-192.
- [12] Sampath D, Castro M, Look DC, et al. Constitutive activation of an epithelial signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway in asthma. [J]. J Clin Invest, 1999, 103(9):1353-1361.

The Effect of *Guben Fangxiao Yin* (固本防哮饮) on the Expression of Inflammatory Factor and STAT1 Protein in Lung Tissue of Bronchial Asthma Mouse Model

WANG Aihua, YAO Jun, DONG Yingmei, LIU Liwei, LING Hao, ZHAO Xia

(Pediatrics Institution of Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine/Key Laboratory of Children Respiratory Diseases (Chinese medicine) of Jiangsu Province, Nanjing 210023)

ABSTRACT Objective To research the possible mechanism of *Guben Fangxiao Yin* in preventing and treating bronchial asthma. **Methods** Randomly divided 70 BALB/c mice into normal group, model group, Montelukast group, *Guben Fangxiao Yin* low, middle, high dose group, and the *Guben Fangxiao Yin* prevention group, with 10 in each. Mice in other groups except the normal group adopted ovum albumin sensitization and stimulation with respiratory syncytial virus infections method to established bronchial asthma model. The Montelukast group was given Montelukast Sodium Tablets 1.5 mg/ (kg · d). The *Guben Fangxiao Yin* low, middle, high dose group were respectively given *Guben Fangxiao Yin* 13.5, 27.0, 54.0 g/ (kg · d). Above groups were all given corresponding medicine from the 56th day after starting to make model, once per day, for 28 days continuously. The *Guben Fangxiao Yin* prevention

group was given *Guben Fangxiao Yin* 13.5 g/ (kg · d). Began to gavage from the first day of modelling, for 84 days. Used the middle lobe in the mice's right lungs in each group for HE dye. Examined the expression of lung tissue interleukin6 (IL-6), interleukin8 (IL-8), tumor necrosis factor α (TNF- α) mRNA and the expression of STAT1 protein. **Results** HE dye results showed that normal structure of pulmonary lobule in the model group broke, the alveolar wall remarkably thickened, with hyperemia, edema and inflammatory cell infiltration, the airway wall thickened and lumen narrowed. Lung tissue of the mice in each medical groups only had slight inflammation lesion, remarkably decreasing compared with that of the model group. Compared with the normal group, the expression level of STAT1 protein and IL-6, IL-8, TNF- α mRNA of mouse lung tissue in the model group remarkably increased ($P < 0.05$); Compared with the model group, the expression of STAT1 protein and IL-6, IL-8, TNF- α mRNA of mice lung tissue in the Montelukast group, the *Guben Fangxiao Yin* low, middle, high dose group, and the *Guben Fangxiao Yin* prevention group remarkably decreased ($P < 0.05$); The expression of TNF- α mRNA of mice lung tissue in the Montelukast group, the *Guben Fangxiao Yin* middle, high dose group, and the *Guben Fangxiao Yin* prevention group remarkably decreased ($P < 0.01$). **Conclusion** *Guben Fangxiao Yin* could prevent and treat bronchial asthma, which may be related with inhibiting activating STAT1 protein in lung tissue and decreasing the expression of IL-6, IL-8, and TNF- α mRNA.

Keywords bronchial asthma; *Guben Fangxiao Yin* (固本防哮饮); STAT1 protein; airway inflammation

(收稿日期: 2015-03-23; 修回日期: 2015-05-24)

编辑: 邓 媛

欢迎订阅 2016 年《中国针灸》杂志 (月刊) 《针刺研究》杂志 (双月刊)

《中国针灸》杂志和《针刺研究》杂志均为中国针灸学会、中国中医科学院针灸研究所主办的针灸学术权威期刊, 均已成为中国科技核心期刊、中文核心期刊、中国科学引文数据库核心期刊、中国权威学术期刊, 《中国针灸》为中国精品科技期刊。全面报道国内、国外针灸学科的最新研究成果, 《中国针灸》报道以临床为主, 介绍临床有效治疗方法、专家经验、特色疗法等, 提供继续教育培训、技能培训、学术会议、医疗药品器械信息。《针刺研究》报道以基础研究为主, 反映针灸机制探讨最新进展及研究现状。实为针灸科研、医务工作者及针灸爱好者订阅首选之一。

2016 年《中国针灸》杂志每册 18 元, 全年 216 元, 邮发代号: 2-53 《针刺研究》杂志每册 25 元, 全年 150 元, 邮发代号: 82-171。在全国各地邮局均能订阅。

如当地邮局订阅困难者, 请直接与《中国针灸》杂志发行部联系。地址: 北京市东直门内南小街 16 号, 邮编: 100700。电话: 010-84046331, 010-64089349。E-mail: zhenjiuguangfa@aliyun.com

欢迎订阅 2016 年《世界中西医结合杂志》

《世界中西医结合杂志》[ISSN 1673-6613, CN 11-5511/R] 是由中国科学技术协会主管, 中华中医药学会主办, 国内外公开发行人。由中国科学院吴孟超院士任名誉主编, 首届国医大师、中国中医科学院资深研究员路志正教授任主编。本刊为中国科技核心期刊, 连续两届获得中国科协精品科技期刊示范项目资助, 2012 年获得国家中医药管理局优秀期刊二等奖, 中华中医药学会中医药标志文化 (徽标) 一等奖, 2013 年获中国知网“中国国际影响力优秀学术期刊”奖中国科协精品科技期刊, 影响因子也在逐年提升。本刊辟有国医传承、博士论坛、文献研究、实验研究、药物研究、临床研究、思路与方法、海外中医药、综述等栏目。及时报道中医及中西医结合在临床、科研等方面的新理论、新技术、新思路、新成果, 探讨中西医结合的思路和方法, 介绍相关学术领域的国内外新进展, 开展学术讨论。

本刊为月刊, 大 16 开本, 每期 144 页, 每月 28 日出版。每期定价 14 元, 168 元/年。欢迎订阅!

订阅方式: 1. 可在全国各地邮局订阅, 国内邮发代号: 80-538; 2. 编辑部代订: 1) 现场交现金, 填写订购人信息表; 2) 邮局汇款: 100101, 北京市朝阳区北四环东路 115 号院 6 号楼 109 室, 《世界中西医结合杂志》编辑部收, 电话/传真: 010-64822253, 网址: <http://www.zhongxi.org>, E-mail: sjzxyjh@126.com