

· 实验研究 ·

补肾强脊颗粒对细胞因子诱导下强直性脊柱炎成纤维细胞增殖、周期及凋亡的影响

贾春蓉¹ 冯兴华^{2*} 刘宏潇² 李敏² 吴志奎²

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院中医科, 北京市东城区天坛西里 6 号, 100050;

2. 中国中医科学院广安门医院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30472277)

*通讯作者: fengxinghua888@163.com, (010) 88001132

[摘要] 目的 探讨补肾强脊颗粒对强直性脊柱炎(AS)的作用机制。方法 以体外培养的 AS 髋关节囊组织的成纤维细胞为实验对象,分正常组,AS 对照组,AS 诱导组,兔空白血清组,补肾强脊颗粒小、中、大剂量组和 SASP 对照组。在细胞因子骨形态发生蛋白(BMP)与转化生长因子- β (TGF- β)的诱导刺激下,观察补肾强脊颗粒对细胞因子诱导后的 AS 成纤维细胞增殖(样本 5 个,采用酸性磷酸酶法)、细胞周期(样本 3 个,采用 PI 法流式细胞术)及细胞凋亡率(样本 3 个,采用 Annexin V 法流式细胞术)的影响。结果 补肾强脊颗粒含药血清作用后,对细胞因子诱导下的 AS 成纤维细胞增殖有明显的抑制作用($P < 0.01$);使细胞因子诱导下的 AS 成纤维细胞 G₀/G₁ 期细胞比例显著增加($P < 0.05$),S 期的细胞比例降低($P < 0.01$);促使细胞因子诱导下的 AS 成纤维细胞早期凋亡率、晚期凋亡率均有不同程度的增加($P < 0.01$)。结论 补肾强脊颗粒可以通过抑制细胞因子对成纤维细胞增殖、细胞周期及凋亡的影响而达到抑制成纤维细胞进一步向成骨型的分化。

[关键词] 强直性脊柱炎;补肾强脊颗粒;细胞因子;细胞增殖;细胞周期;细胞凋亡;成纤维细胞

Effect of Bushen Qiangji Granules on Fibroblast Proliferation, Cycle, and Apoptosis Induced by Cell Factors in Ankylosing Spondylitis

JIA Chunrong¹, FENG Xinghua², LIU Hongxiao², LI Min², WU Zhikui²

(1. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT **Objective** To explore the effect and mechanism of Bushen Qiangji Granules (Granules for reinforcing the kidney to strengthen the spine) on ankylosing spondylitis (AS). **Methods** The fibroblasts of AS hip-joint capsule cultured in vitro, as the experimental subjects, were divided into normal group, AS control group, AS cell factor induction group (AS induction group), AS rabbit blank serum group, Bushen Qiangji Granules small-dose, medium-dose, and large-dose groups, and salicylazosulfapyridine (SASP) control group. Through the induction of bone morphogenetic protein (BMP) and transformation growth factor- β (TGF- β), the effect of Bushen Qiangji Granules on fibroblast proliferation (5 samples, acid phosphatase staining), period (3 samples, PI flow cytometry), and apoptosis rate (3 samples, Annexin V flow cytometry) induced by cell factors was observed. **Results** Affected by the Bushen Qiangji medicinal serum, the proliferation of fibroblasts in AS induced by cell factors was significantly inhibited ($P < 0.01$). The ratio of G₀/G₁ stage of fibroblasts was significantly increased ($P < 0.05$). The ratio of S stage of fibroblasts was decreased ($P < 0.01$). And the early and late apoptosis rates of fibroblasts were all increased to different degrees ($P < 0.01$). **Conclusion** Through inhibiting the effect of cell factors on the proliferation, period, and apoptosis of fibroblasts, Bushen Qiangji Granules can control the further differentiation of fibroblasts to osteoblasts.

Key Words ankylosing spondylitis; Bushen Qiangji Granules (Granules for reinforcing the kidney to strengthen the spine); cell factor; cell proliferation; cell cycle; cell apoptosis; fibroblast

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种以中轴关节慢性炎症为主的自身免疫性疾病,现代医学缺乏特异有效的治疗方法,补肾强脊颗粒是中国中医科学院广安门医院风湿免疫科依据补肾活血的原则研制的治疗 AS 的中药制剂,临床验证

具有良好的治疗效果。本研究以体外培养的 AS 髋关节囊组织的成纤维细胞为实验对象,在细胞因子骨形态发生蛋白(BMP)与转化生长因子- β (TGF- β)的诱导刺激下,观察 AS 成纤维细胞增殖、周期及凋亡的变化,以及补肾强脊颗粒作用后对这些变化

的影响,从而进一步探讨补肾强脊颗粒治疗 AS 的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器

细胞培养基(DMEM)、PBS(Gibco,美国);优级胎牛血清(Hyclone, Gibco, 美国);胰蛋白酶、羟乙基哌嗪乙硫磺酸(HEPES)、硝基苯磷酸盐、碘化丙啶(propidine iodine, PI)、Triton-100(Fluka, 美国);Annexin V-异硫氰酸荧光素(FTTC)凋亡检测试剂盒(BD Biosciences Pharmingen, 美国);TGF- β 1、BMP-2(Sigma, 美国)。

1.2 组织取材

选取北京大学人民医院矫形外科全髋关节置换手术住院患者 10 例,男性,22~43 岁,其中 AS 组 5 例,正常组 5 例(选取因外伤致股骨颈骨折需做全髋关节置换术者,入院检查排除全身免疫性疾病和结缔组织增生性疾病)。无菌矫形外科手术中,用锐刀切除患者髋关节囊组织 2~3 块,立即置于 DMEM 培养液(含青霉素 100IU/ml、链霉素 100mg/ml)中,转入细胞培养室。

1.3 成纤维细胞的体外培养

髋关节囊成纤维细胞的原代培养,采用组织块贴壁培养法。用无菌 0.01MPBS(pH 7.4)浸洗组织块数遍,剪除关节囊内层的滑膜组织及术中烧灼的部位,将组织块浸入 DMEM 中,并剪成 1mm³ 小块,自然沉降法 DMEM 浸洗 3 遍,将组织块接种于 100ml 的培养瓶底壁,加入含 20% 胎牛血清的 DMEM 培养液 3ml,使瓶底朝上,置二氧化碳培养箱(5%CO₂、95%空气,100%湿度,37℃恒温)孵育 3h,使组织块贴壁;翻转培养瓶,使培养液与组织块接触,继续培养。实验过程中培养基均选用含 20% 胎牛血清的 DMEM 液。当从组织块中游出的细胞铺满瓶底约 80%时,用 0.25% 的胰蛋白酶消化,第一代传代比例为 1:1,以后按 1:21:3 传代。自细胞传代后,培养基换为 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液,第 3 代对数生长期的 AS 及正常成纤维细胞用于细胞实验。

1.4 实验动物、药物及含药血清制备

补肾强脊颗粒由淫羊藿 15g、熟地黄 10g、牛膝 10g、当归 10g、赤芍 10g、细辛 3g 等组成(由中国中医科学院广安门医院制剂室提供,批号:20051211)。

柳氮磺胺吡啶(SASP):上海三维制药有限公司生产,批号:200508C05。

取成年日本大耳白兔 15 只,雌雄不限,体重(2.5±0.5)kg,由广安门医院实验动物中心提供,实验动物许可证号:SCXK(京)2006-2009。按随机数字表法分为 5 组,空白组、对照组、补肾强脊颗粒小、中、大剂量组,每组 3 只。

空白组予以生理盐水灌胃,每次 20ml;对照组予以 SASP 溶液(0.015g/ml,生理盐水配制)灌胃,每次 20ml;补肾大、中、小剂量组,分别给予补肾强脊颗粒溶液(0.3g/ml、0.15g/ml、0.075g/ml,生理盐水配制)灌胃,每次 20ml。每天 2 次,共 7d,末次给药 2 次,间隔 1h,末次给药前 12h,动物禁食不禁水,于最后 1 次灌胃后 1h 于清醒状态下心脏穿刺采血,3000r/min 离心 15min,分离血清。将制备好的含药血清经 56℃、30min 灭活,于超净台中,用 0.45 μ m 微孔膜过滤除菌,分装后-80℃冻存备用。

1.5 实验分组与给药

补肾活血方药实验分为 8 组,分别为正常组,AS 对照组,AS 细胞因子诱导组(AS 诱导组),兔空白血清组,补肾强脊颗粒小、中、大剂量组和 SASP 对照组。除正常组为正常成纤维细胞,其余各组均以 AS 成纤维细胞为实验对象。除正常组、AS 对照组以外,其余 6 组均添加细胞因子 BMP-2 7ng/ml 和 TGF- β 1 5ng/ml,并加入含 10% 相应血清的 DMEM 培养液。分组给药如下:正常组、AS 对照组、AS 诱导组加入胎牛血清;兔空白血清组加入兔空白血清;补肾强脊颗粒小、中、大剂量组分别加入补肾强脊颗粒小、中、大剂量含药血清;SASP 对照组加入 SASP 含药血清。

1.6 观察指标及方法

1.6.1 酸性磷酸酶法检测细胞增殖 取第三代正常与 AS 成纤维细胞,制备单细胞悬液,以 1.5×10⁴/ml 的细胞密度接种于 96 孔板,每孔 200 μ l,每组设 5 个复孔。次日细胞贴壁后,按实验分组方法分组添加细胞因子与给药,置 37℃、5%CO₂ 培养箱内培养 48h。进行酸性磷酸酶法检测^[1]。

1.6.2 PI 法流式细胞术分析细胞周期 取第三代正常与 AS 成纤维细胞,按实验分组方法分组添加细胞因子与给药,每组设 3 个复瓶,置 37℃、5%CO₂ 培养箱内培养 48h。采用 PI 法流式细胞术分析细胞周期^[1]。

1.6.3 Annexin V 法流式细胞术分析细胞凋亡 取第三代正常与 AS 成纤维细胞,按实验分组方法分组添加细胞因子与给药,每组设 3 个复瓶,置

37℃、5%CO₂ 培养箱内培养 48h。采用 AnnexinV 法流式细胞术分析细胞凋亡^[1]。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计分析软件处理, 计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较用单因素方差分析。

2 结果

2.1 补肾强脊颗粒对细胞因子诱导下的 AS 成纤维细胞增殖的影响

表 1 示, 细胞因子诱导后, AS 成纤维细胞的增殖与正常组与 AS 对照组相比明显增强($P < 0.01$); 补肾强脊颗粒大、中、小剂量含药血清对细胞因子诱导下的 AS 成纤维细胞的增殖有明显的抑制作用,

表 1 补肾强脊颗粒对细胞因子诱导下 AS 成纤维细胞增殖的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	样本数	OD 值
正常组	5	0.139±0.010
AS 对照组	5	0.218±0.012 *
AS 诱导组	5	0.289±0.008 *△
兔空白血清组	5	0.293±0.004 *△
补肾强脊颗粒小剂量组	5	0.267±0.007 *△▲
补肾强脊颗粒中剂量组	5	0.243±0.006 *△▲▲
补肾强脊颗粒大剂量组	5	0.231±0.011 *▲▲
SASP 对照组	5	0.281±0.004 *△

注: 与正常组比较, ** $P < 0.01$; 与 AS 对照组比较, △ $P < 0.01$; 与 AS 诱导组比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$

表 2 补肾强脊颗粒对细胞因子诱导下 AS 成纤维细胞周期的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	样本数	G ₀ /G ₁	S 期	G ₂ /M
正常组	3	82.14±3.47	4.67±0.35	12.61±0.57
AS 对照组	3	70.56±2.49 *	11.95±1.37 *	15.47±2.01
AS 诱导组	3	64.78±3.41 *△	19.78±2.76 *△△	15.03±1.01
兔空白血清组	3	66.88±2.67 *	17.32±1.53 *△	15.81±2.71
补肾强脊颗粒小剂量组	3	65.74±1.54 *	18.12±1.96 *△△	16.11±1.67
补肾强脊颗粒中剂量组	3	68.59±2.22 *	16.41±1.82 *	14.28±1.14
补肾强脊颗粒大剂量组	3	71.12±0.76 ▲	13.65±1.14 *▲▲	14.72±1.23
SASP 对照组	3	66.19±1.78 *	17.77±1.19 *	15.61±2.26

注: 与正常组比较, * $P < 0.01$; 与 AS 对照组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$; 与 AS 诱导组比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$

表 3 补肾强脊颗粒对细胞因子诱导下 AS 成纤维细胞凋亡的影响(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	样本数	早期凋亡率	晚期凋亡率	总凋亡率
正常组	3	4.49±0.47	4.43±0.41	8.64±0.53
AS 对照组	3	2.61±0.38 *	2.75±0.16 *	5.42±0.28 *
AS 诱导组	3	0.95±0.07 *△	1.03±0.06 *△	2.00±0.11 *△
兔空白血清组	3	0.81±0.05 *△	1.12±0.14 *△	1.93±0.19 *△
补肾强脊颗粒小剂量组	3	0.89±0.09 *△	1.09±0.10 *△	2.01±0.16 *△
补肾强脊颗粒中剂量组	3	1.32±0.12 *△	1.31±0.27 *△	2.54±0.25 *△
补肾强脊颗粒大剂量组	3	2.24±0.14 *▲	2.46±0.19 *▲	4.67±0.40 *▲
SASP 对照组	3	1.12±0.08 *△	0.91±0.04 *△	2.05±0.06 *△

注: 与正常组比较, * $P < 0.01$; 与 AS 对照组比较, △ $P < 0.01$; 与 AS 诱导组比较, ▲ $P < 0.01$

尤其是补肾强脊颗粒大剂量组($P < 0.01$), 与未添加细胞因子的 AS 对照组无统计学差异($P > 0.05$), 但与正常组则差异较大($P < 0.01$); 而兔空白血清组、SASP 对照组则作用不明显($P > 0.05$)。

2.2 补肾强脊颗粒对细胞因子诱导下的 AS 成纤维细胞周期的影响

表 2 示, 细胞因子作用后, AS 成纤维细胞 G₀/G₁ 期细胞明显低于正常组与 AS 对照组, S 期的细胞比例显著增加, G₂/M 期细胞比例减少不明显, 细胞增殖活跃($P < 0.01$); 药物作用后, 补肾强脊颗粒大剂量组可使细胞因子诱导下的 AS 成纤维细胞 G₀/G₁ 期细胞比例显著增加($P < 0.05$), S 期的细胞比例降低($P < 0.01$); 而兔空白血清组、补肾强脊颗粒中、小剂量组、SASP 对照组则作用不明显($P > 0.05$)。

2.3 补肾强脊颗粒对细胞因子诱导下的 AS 成纤维细胞凋亡的影响

表 3 示, 细胞因子诱导后, AS 成纤维细胞的早期凋亡率、晚期凋亡率明显低于正常组与 AS 对照组($P < 0.01$)。补肾强脊颗粒大剂量组使细胞因子诱导下的 AS 成纤维细胞早期凋亡率、晚期凋亡率均有不同程度的增加($P < 0.01$); 而兔空白血清组、补肾强脊颗粒中、小剂量组、SASP 对照组则作用不明显($P > 0.05$)。

3 讨论

AS属中医学“骨痹”范畴,《黄帝内经》云:“骨痹者,尻以代踵,脊以代头。”这与AS患者脊柱强直、行动不便、驼背畸形等临床表现极为相似。《黄帝内经·素问》强调“风寒湿三气杂至,合而为痹”的外在致病机制。《医学衷中参西录》云:“凡人之腰痛,皆脊处作痛,此实督脉主之。……肾虚者,其督脉必虚,是以腰痛。”指出了肾虚阳气不足是腰背关节屈伸不利的重要原因。《类证治裁·痹证》云:“诸痹,……良由营卫气虚,腠理不密,风寒湿乘虚内袭,正气为邪所阻,不能宣行,因而流滞,气血凝涩,久而成痹。……久痹,必有湿痰、败血,瘀滞经络。”说明“痹证有瘀血”。总之,AS病机为禀赋不足,肾气虚衰,风寒湿外邪侵袭,痰瘀、湿浊着于督脉,阻于经络,流经脊柱,充塞关节,深入骨骱骨髓,由浅入深,从轻到重,终致脊柱强直,驼背以成。因此,AS的病因病机从根本上可以概括为“肾虚督滞”,肾亏精虚是本,督脉阻滞是标。治疗当以标本兼顾,扶正固本,在补肾强督的同时,也重视活血化瘀、通利关节之品的运用。

补肾可以坚骨,骨坚则邪痹可祛;肝肾同源,补肾亦能养肝荣筋,肾气旺精血足,则髓生骨健,筋脉得以荣养,阴足阳旺自可驱邪外出,又可御邪不致再侵。孙思邈《备急千金要方》中首次将补肾方药应用于腰痛及痹证的治疗中,“腰背痛者,皆由肾气虚弱,卧冷湿地,当风所得也,不时速治,喜流入腰膝,为偏枯,冷痹,缓弱疼重,若有腰痛牵脚重痹,急宜服独活寄生汤”。明代张景岳提出了痹证“阳非有余”、“真阴不足”、“人体虚多实少”等论点,形成了他在治疗上注重补益真阴元阳,慎用寒凉及攻伐之品的风格。当代医家亦将补肾列为AS治疗中的根本大法之一,并取得较好的临床疗效^[2-3]。现代药理研究表明,补肾药起到神经—内分泌—免疫调节,维持整个网络功能状态协调平衡的作用。可见补肾药物在治疗AS疾病中的重要地位。在补肾药中加用活血药,可使补而不滞。该病病程较长,多见瘀血。正如《医林改错》所指出:“痛久必有瘀血”,因此,活血化瘀药在治疗中应用较多。现代药理证实,活血化瘀药可扩张血管口径,加速血流,血流量增加而改善血液循环,降低血液黏度,增加氧运,消除水肿,消除渗出物,改善疼痛等。同时活血化瘀药物能够通过成纤维细胞等细胞成分,酸性黏多糖等基质成分,胶原纤维成分的影响及促进胶原的分解,抑制胶原的合

成等作用,促使局部结缔组织发生改变,使发生透明样变的胶质纤维发生松化和恢复正常^[4]。补肾活血方能恢复软骨蛋白聚糖和II型胶原的含量^[5]。延缓关节软骨退变,对骨关节炎的软骨有保护和促进修复作用^[6]。而且一些医家运用补肾活血蠲痹法为主治疗AS已经取得较好疗效^[7-9]。单纯用补肾药效果不及补肾活血药同用的效果。

补肾强脊颗粒方中淫羊藿补肾阳,强筋骨,祛风湿为君;熟地黄补肝肾,养精血,牛膝补肝肾,强筋骨,散瘀血为臣;当归、赤芍养血活血,化瘀通络,同时赤芍还具有凉血之功,可清除邪气瘀滞于内所形成的郁热,二者为佐;细辛为使,辛温走窜,乃督脉引经之品,具有良好的祛风、散寒、止痛之功。诸药相合,阴阳同补,肝肾兼调。

现代研究已证明成纤维细胞具有成骨潜能,参与修复并形成骨组织。刘迅等^[10]研究表明,AS患者的结缔组织的纤维钙化,是通过成纤维细胞过度增殖分泌而逐渐骨化的。故成纤维细胞的增殖在AS的发病过程中作用不容忽视。细胞因子BMP则具有可使成具骨潜能的间充质细胞向骨及软骨细胞分化的作用,TGF- β 则对已成熟的骨和软骨细胞具有增殖作用,二者协同可以促进成骨细胞的大量增殖。本实验研究也表明,细胞因子BMP-2与TGF- β 1的联合作用下,AS成纤维细胞异常增殖,凋亡受到抑制,成纤维细胞数目大量增加,说明细胞因子对已经开启了骨化变异机制的AS成纤维细胞在增殖、周期及凋亡方面具有诱导刺激作用,导致成纤维细胞的大量增殖,从而为成纤维细胞的骨化创造了条件。补肾强脊颗粒含药血清作用后可使这种变化受到抑制,使G₀/G₁期细胞比例增高,S期细胞比例降低,大量细胞停留于复杂的生物合成变化阶段而不再向DNA复制、生成转化,从而使成纤维细胞的增殖受到抑制,同时实验还表明补肾强脊颗粒可以诱导AS成纤维细胞的早期及晚期凋亡,这可能是通过补肾强脊颗粒干预了细胞因子对AS细胞自身内部机制,最终激活DNA内切酶而发生的细胞程序性自然死亡的影响而发挥效力的。上述二者的结果可导致大量增殖的成纤维细胞大大降低,从而抑制了成纤维细胞的骨化。因此,补肾强脊颗粒通过抑制细胞因子BMP-2与TGF- β 1的促细胞增殖等作用,而达到抗成纤维细胞骨化的目的。然而本研究仅从细胞因子方面进行,其有关成纤维细胞骨化的因素有待进一步研究。

参考文献

[1] 刘宏潇, 冯兴华, 李丽, 等. 强直性脊柱炎成纤维细胞增殖细胞周期及凋亡的初步研究[J] . 中华风湿病学杂志, 2005, 12(9) : 758—760.

[2] 焦树德. 大 倭 (强直性脊柱炎) 病因病机辨证论治探讨 [J] . 江苏中医药, 2003, 24(1) : 1.

[3] 王为兰. 中医治疗强直性脊柱炎[M] . 北京: 人民卫生出版社, 1999: 44—58.

[4] 刘杰文, 齐淑玲. 血瘀证实质和活血化瘀药物作用机理的研究[J] . 中医药通报, 2003, 2(1) : 2—9.

[5] 潘伟军, 梁祖建. 补肾活血方对骨关节炎关节软骨保护作用的临床研究[J] . 福建中医学院学报, 2007, 17(3) : 44.

[6] 梁祖建, 韩清民, 张还添. 补肾活血方对骨关节炎关节软骨保护的效应与机制研究[J] . 江苏中医药, 2009, 41(3) : 33—34.

[7] 畅金剑, 王增慰, 黄巧智. 强督通痹汤联合益肾蠲痹丸治疗强直性脊柱炎 35 例[J] . 中医研究, 2011, 24(3) : 29—31.

[8] 许敬人, 张春燕, 茅惠明, 等. 补肾通督方治疗强直性脊椎炎临床研究[J] . 上海中医药杂志, 2008, 42(9) : 38—40.

[9] 金笛儿, 阎小萍. 补肾舒脊颗粒治疗强直性脊柱炎肾虚督寒证的临床研究[J] . 中国临床医生杂志, 2008, 36(5) : 366—369.

[10] 刘迅, 高根德, 程春葵, 等. 通痹灵胶囊对体外培养的强直性脊柱炎成纤维细胞的影响[J] . 中医正骨, 2002, 14(2) : 3—7.

(收稿日期: 2011—01—13; 修回日期: 2011—05—25)

[编辑: 行 之]

欢迎订阅 2012 年《中国中医药信息杂志》

《中国中医药信息杂志》是由国家中医药管理局主管、中国中医科学院中医药信息研究所主办的中医药学术期刊。本刊立足于行业报道的前沿, 关注相关的政策动态, 跟踪报道中医药重大课题, 及时分析报道中医药的新政策、新技术、新发明、新成果、新疗法, 努力使信息的选择与表达方式能够充分体现中医药发展水平, 为广大读者提供一流的信息服务。

《中国中医药信息杂志》1994 年创刊, 2002 年, 被中国科学技术信息研究所的“中国科技论文统计源期刊”收录, 成为中国科技核心期刊。随着期刊影响力的不断提升, 已被波兰《哥白尼索引》、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、《世界卫生组织西太平洋地区医学索引》及英国《农业与生物科学研究中心文摘》、英国《全球健康》等国际检索系统收录。

《中国中医药信息杂志》为月刊, 大 16 开国际开本, 112 页, 国内外公开发行, 每册定价 10 元, 全年 120 元。国内邮发代号: 82—670; 国外代号: M4564。也可直接汇款至本刊编辑部订阅。地址: 北京市东直门内南小街 16 号《中国中医药信息杂志》编辑部 邮编: 100700 电话: 010—64058131 E-mail: Lxx@mail.cintcm.ac.cn

欢迎订阅《中国针灸》杂志(月刊),《针刺研究》杂志(双月刊),《世界针灸杂志》(全英文版,季刊)

权威针灸学术期刊, 中国科技核心期刊, 中国医学专业核心期刊, 全国中医药优秀期刊, 中国科学引文数据库来源期刊; 全面报道国内、国外针灸学科的最新研究成果; 介绍临床有效治疗方法; 提供继续教育培训、技能培训、学术会议、医疗药品器械信息。实为医务工作者、针灸爱好者订阅之首选。广告经营许可证: 京东工商广字 0030 号。

2012 年《中国针灸》杂志每册 13 元, 全年 156 元, 邮发代号: 2—53;《针刺研究》杂志每册 20 元, 全年 120 元, 邮发代号: 82—171;《世界针灸杂志》每册 20 元, 全年 80 元, 邮发代号: 80—679。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《世界针灸杂志》有限公司发行部联系。地址: 北京东直门内南小街 16 号, 邮编: 100700。电话/传真: 010—84046331。E-mail: zhenjiugf@yahoo.com.cn

欢迎订阅 2012 年《世界中西医结合杂志》

《世界中西医结合杂志》(CN 11—5511/R, ISSN 1673—6613)由

中国科学技术协会主管, 中华中医药学会主办, 面向国内外公开发 行, 为中国科技核心期刊, 中国科协精品科技期刊示范项目。由中国科学院院士、著名医学家、国家最高科技奖获得者吴孟超任名誉主 编, 著名中医学家、中国中医科学院资深研究员路志正教授任主编。辟有述评、国医传承、博士论坛、文献研究、临床研究、实验研究、思路 与方法、临证经验、药物研究、医案医话、医技与护理、教育学研究、海 外中医药动态、综述、政策研究、标准规范指南等栏目。现已被《中国 科技论文统计源期刊》、《中国学术期刊综合评价数据库统计源期 刊》、《中国期刊全文数据库全文收录期刊》、《中文科技期刊数据库》、《中国学术期刊(光盘版)》、波兰《哥白尼索引》IC 源期刊、美国《乌利 希期刊指南》收录。

《世界中西医结合杂志》为月刊, 大 16 开本, 每期 96 页, 每月 28 日出版。每期定价 10 元, 120 元/年。《世界中西医结合杂志》采用 邮发和自办发行两种发行方式。全国各地邮局均可订阅, 国内邮发 代号 80—538; 国外向中国国际图书贸易总公司订阅, 代号 M 7968。 亦可直接向本刊编辑部订阅。邮局汇款: 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。邮编: 100101; 电话: 010—64822253, 64822337; 传真: 010—64822253; 网 址: <http://www.zhongxi.org>; E-mail: sjzxyjh@126.com

旨可平®降脂通络软胶囊
有奖征文通知

神威药业旨可平®降脂通络软胶囊是国家食品药品监督管理局批准用于治疗高脂血症的国家级新药, 也是目前临床上 确证具有肝脏保护作用的调脂药。自 2004 年上市以来, 其 确切的疗效及良好的完全性, 获得了临床医生和患者的一致 认可。为了促进临床用药经验交流, 神威药业于 2011 年 7 —12 月面向全国临床医生征集旨可平®临床研究和临床观察的 论文, 篇幅 2000 字以上。获奖者名单将刊登于 2012 年第 1 期《中华 心血管病杂志》。奖项设定如下: 一等奖: 1 名, 奖金 5000 元; 二等 奖: 2 名, 奖金 3000 元; 三等奖: 5 名, 奖金 2000 元; 优秀奖: 50 名, 价 值 500 元礼品 1 份; 参与奖: 名额不限, 价值 150 元礼品 1 份(凡投寄 论文者均可获此奖)。

请将论文电子版发至: zhikeping@126.com, 有奖征文热线: 010 —85860066 转 6230

欢迎广大医生积极参与, 踊跃投稿!