

• 综 述 •

调理脾胃法防治肿瘤的理论基础及分子机制

刘 瑞^{1,2} 花宝金^{1*}

(1. 中国中医科学院广安门医院,北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号,100053;

2. 北京中医药大学)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81273718)

* 通讯作者:huabaojin@sohu.com

[摘 要] 气、血、痰、瘀、毒、虚是肿瘤的病因病机,而正气不足与气机升降失司是导致肿瘤产生的基本病机。其中气机的升降失调是产生痰、湿、瘀、毒等病理因素的基础。脾胃居中焦,主运化,是气机升降之枢纽,为气血生化之源,其在滋养元气及调控全身气机方面起着重要的作用。调理脾胃法防治肿瘤的分子机制主要与重塑免疫编辑、抑制肿瘤转移的相关因子、调控基因功能等相关。调理脾胃法是协调脏腑功能之间平衡的基础,而调控宿主—肿瘤微环境的平衡是今后抗肿瘤作用机制研究的方向。

[关键词] 调理脾胃;恶性肿瘤;气机;分子机制

纵观古今文献可以看出,内伤七情、饮食失调、酒色过度等多种致病因素共同导致脾胃亏损,进而引起正气亏虚及各种病理产物(湿浊、痰、瘀、毒)的生成,从而参与肿瘤的发生、发展及转归。脾胃居中焦,主运化,为气血生化之源,主升清,为气机升降之枢纽。其运化和升清的功能正常与否决定着正气强弱和全身脏腑气机升降条畅的正常与否。正如《脾胃论》所说:“元气之充足,皆由脾胃之气无所伤,而后能滋养元气。”《格致余论》言:“脾居坤静之德,而有乾健之运,故能使心肺之阳降,肾肝之阴升,而成天地之交泰,是为无病之人。”说明了脾胃滋养与调节其他脏腑的重要作用。

1 调理脾胃治疗恶性肿瘤的理论基础

近几十年来,在“正气存内,邪不可干”;“积之成也,正气不足而邪气踞之”等经典理论的基础上提出的肿瘤“正虚”病机及其建立的扶正培本治则的研究在肿瘤综合治疗中越来越显示出强大的生命力,并为国内外学者所瞩目。

1.1 正气亏虚是肿瘤的基本病机之一,与脾胃密切相关

中医学认为,脾胃为后天之本,气血生化之源,是人体赖以生存的重要脏腑,其功能的正常与否,与正气的盛衰有着密切的联系。脾胃气强则气血充足,正气得以补养,脾胃气弱则化源不足,气血虚弱,正气易受其损害,脾胃病变可影响其他脏腑功能,脏

腑的正常活动,有赖于脾胃化生的水谷精微的营养,正如《脾胃论》“内伤脾胃,百病由生”,并提出“养生当实元气,欲实元气,当调脾胃”的观点。

临床上恶性肿瘤患者多见脾气虚证,脾虚则运化不健,痰浊内生,阻碍气机运行,最终形成气滞、痰凝、血瘀的肿瘤病理特点。历代医家对此有详细的论述,如《诸病源候论》中指出:“凡脾胃不足,虚弱失调之人,多有积聚之病”;李梴《医学入门》曰:“积聚癥瘕痞满,皆太阴湿土之气”;《医学统旨》记载:“酒面炙博,……损伤脾胃,渐成痞满吞酸,甚则为噎膈反胃”;张元素在《活法机要》提到“壮人无积,虚人有之。脾胃怯弱,气血两衰,四时有感,皆能成积”;宋代陈自明《妇人良方大全》中指出:“妇人癥瘕,由饮食失节,脾胃亏损,邪正相搏,积于腹中”;《证治汇补》言:“积之始生,因起居不时,忧患过度,饮食失节,脾胃亏损,邪正相搏,结于腹中”。这些论述充分说明了脾胃虚弱与肿瘤形成的相关性,因此调理脾胃法在肿瘤治疗中具有重要的临床价值。

1.2 气机升降失司是肿瘤形成的基本原因,调理脾胃则为调气机升降之基础

中医、中西医结合工作者在肿瘤治疗方面提出了正虚邪实是肿瘤的基本病机,虚、痰、毒、瘀是肿瘤发生的基本病因元素,放疗为热毒,扶正培本法是肿瘤治疗的基本法则,扶正祛邪乃是治疗肿瘤的总纲,应贯穿肿瘤治疗的始终^[1]。转移学说的不断创新,

如癌毒传舍是恶性肿瘤复发转移的基本病理过程,而正气亏虚、余毒未尽、伏邪流注经络脏腑则是其病因病机。虽然提出了诸多肿瘤病机学说,但对于肿瘤形成的本质仍旧未得以揭示阐明。

气机升降失司是肿瘤形成的基本原因,气是构成人体的本源,并将其分为既对立又统一的阴阳二气,如《黄帝内经》言:“生之本,本于阴阳”;“天地合气,命之曰人”;“升降出入,无器不有”等。这些论述说明了气是构成和维持人体及其生命活动最基本的物质。气的升降出入的运动称为气机,气的升降出入贯穿于人体乃至宇宙万事万物生命活动的全过程。若气机升降失司,当升不升,当降不降等都可成为致病因素而引起发病。气机升降失司严重者,则会出现阴阳离决,精气乃绝,生机化灭。正如《黄帝内经》所言:“出入废则神机化灭,升降息则气立孤危”。恶性肿瘤的病因病机复杂,大致可概括为气、血、痰、瘀、毒、虚六个方面。其中气机的升降失调是产生痰、湿、瘀、毒等病理因素的基础,病理因素产生蓄积又进一步加重气机运行不畅,如此恶性循环从而参与着肿瘤的发生及发展。

脾胃位居中央,其升降功能是人体气机活动的枢纽。如肝之升发,肺之肃降,心火之下行,肾水之上升,其升降均需要脾胃的配合,升则赖脾之左旋,降则赖胃土之右旋也,故曰:“善治病者,唯在调和脾胃,治脾胃即所以安五脏”。脾胃作为气机升降之枢纽,出入之要道,国医大师路志正^[2]也指出:“纳化常为调升降之基础”的观点。脾胃又具有“冲和”之德,因此,脾胃又具有调节、平衡作用,以维持各脏本身及脏腑之间升降运动的相对平衡,防止其脏腑气的过与不及,以达到“以平为期”,“阴平阳秘”的生理要求,这就是脾胃为枢的调整作用,是维持肿瘤机体及肿瘤微环境相对平衡的重要调节机制。

2 调理脾胃法防治肿瘤的机制研究

目前调理脾胃的防治肿瘤实验研究主要集中在以健脾法则为基础的实验研究,其主要作用机制表现在调节机体免疫、抑制肿瘤细胞生长、调控基因及蛋白表达、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤转移等方面,而对于整体调节肿瘤微环境方面仍未见相关研究。

2.1 健脾法在重塑免疫编辑调节中发挥着重要作用

肿瘤免疫编辑的提出为中医药免疫调节的作用提供了新的理论依据,包括3个过程:清除期(肿瘤的免疫监视过程)、平衡(免疫重塑期)和逃逸期。我

们前期与美国国立癌症研究所(NCI)进行的中药对荷瘤机体免疫调节的细胞和分子机制合作研究中已经证明,部分扶正中药可以明显降低荷瘤小鼠体内的髓系衍生的抑制性细胞(MDSC)的聚集,显示了中药具有重塑肿瘤免疫编辑过程的作用^[3]。

2.1.1 健脾中药具有恢复T细胞平衡的作用 近年来的研究显示,健脾方药及以健脾为基础的方药可通过恢复T细胞免疫平衡以调整免疫功能,从而发挥免疫监视作用,而免疫监视作用是肿瘤免疫编辑过程重塑的重要前提。恶性肿瘤脾虚证患者免疫调节异常主要表现为T淋巴细胞为中心的细胞免疫功能低下,在Th1(CD4⁺)或Th2(CD8⁺)生理条件下,机体Th1细胞和Th2细胞处于“阴阳消长”的动态平衡状态^[4],若是平衡失调将引起Th1/Th2的偏移现象,晚期消化道肿瘤脾虚证患者CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺显著降低,CD8⁺活性显著升高,CD4⁺、CD8⁺发生了偏移,而通过健脾理气中药(黄芪、人参、白术、茯苓、陈皮、升麻、柴胡、当归)治疗后,CD4⁺细胞增加,CD8⁺细胞降低,并且明显改善CD4⁺/CD8⁺细胞的失衡状态,表明健脾理气方药可能通过恢复免疫平衡作用,从而发挥抗肿瘤的作用^[5]。

2.1.2 健脾中药可能具有双向调节及逆转巨噬细胞表型的作用 多年来,人们一直在关注巨噬细胞杀伤肿瘤的作用,如四君子汤、疏肝健脾方药(柴胡、白术、枳实、炙黄芪、白芍、党参、炙甘草)、益气补肾方药(由金匱肾气方加人参、黄芪)可有不同程度的正性调节小鼠腹腔巨噬细胞活性的作用^[6-8],而实际上活化的巨噬细胞具有抑制肿瘤和促进肿瘤的双重作用,其表型主要分为两大类极化类型:经典活化的巨噬细胞(caMphi)即M1,其具有抗肿瘤的作用;替代性活化的巨噬细胞(aaMphi)即M2,其具有促进肿瘤的作用^[9]。巨噬细胞表型活化是处于一种连续的、多种多样的平衡状态,M1和M2仅代表着整个巨噬细胞功能活化谱的两个极端^[10]。肿瘤的生长转移提示,巨噬细胞这种平衡已经被打破,而中医治疗疾病的最大特点是双向调节机体以达到“阴平阳秘”状态,从目前扶正中药正调节巨噬细胞的研究来看,健脾中药可能具有逆转M2向M1转型的作用^[11]。

2.1.3 激活天然杀伤(NK)细胞活性 NK细胞是一类在肿瘤发生早期起作用的效应细胞,其不需要致敏,不受MHC的限制,即可杀伤多种肿瘤细胞。

健脾中药在此方面也有一定的研究,廖世新等^[12]通过建立小鼠脾虚(包括脾气虚证、脾阳虚证和脾阴虚证)荷瘤模型,观察健脾扶正法对脾虚荷瘤模型小鼠化疗后脾细胞 NK 及白细胞介素 2(IL-2)活性的影响。结果表明,化疗配合健脾扶正方药各组 NK、IL-2 活性明显高于单纯化疗各组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。另外,自然杀伤 T(NKT)细胞是近年来发现的新的免疫应答调节分子,其既表达 T 细胞表型标记,又表达 NK 细胞表型标记,肿瘤患者外周血中的 NKT 细胞水平和健康人相比常常降低,而且肿瘤微环境中的 NKT 细胞数与癌栓等侵袭特性呈负相关,说明了 NKT 细胞对肿瘤的侵袭转移具有抑制作用^[13]。健脾中药在双向调节免疫力方面显示了其优势,NKT 细胞在此方面仍未涉及研究,应该积极地探索以期为中医药靶点治疗肿瘤提供有力的科学依据。

中医认为,正气虚弱是肿瘤发生的基础,尤其以脾气虚为最主要表现,而免疫系统与免疫功能的改变是脾气虚的特征性指标。健脾中药抗肿瘤免疫机制研究可以借鉴脾虚免疫机制研究的成果,主要表现在脾虚与免疫器官、细胞和体液免疫功能、细胞因子、神经内分泌免疫功能及免疫活性分子功能等方面的脾虚免疫机制研究。

2.2 健脾法具有抑制肿瘤转移的作用

中医学者根据对肿瘤转移病机的认识,提出了扶正培本法、活血化瘀法、清热解毒法、软坚散结法、以毒攻毒法等相应的治则,由于肿瘤转移的病因病机复杂,常常将上述治法相互配合应用,其中扶正培本法是基础,而健脾益气是扶正培本法的重点之一。转移是恶性肿瘤的重要特征,现代医学认为,血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMPs)及微血管密度(MVD)均与肿瘤转移有关。有学者^[14]则提出了“有瘤必体虚,有虚首健脾”的观点,并验证了健脾益气中药(健脾复方胃肠安:黄芪、党参、炒白术、茯苓、炙甘草、半夏等)具有阻断恶性肿瘤成因多阶段学说中的起始与启动阶段的作用,并通过 BALB/C 裸小鼠建立人大肠癌原位移植瘤模型,观察健脾复方胃肠安的抗肿瘤转移机制,认为健脾复方的抗肿瘤转移机制与显著降低大肠癌组织 VEGF mRNA、MMP2 mRNA、MVD 的表达以及下调 COX-2 的表达和其上游因子 NF- κ B 相关。

2.3 健脾理气药具有调控基因及蛋白表达的作用

生命科学已跨入了以基因组全序为基础的后基

因组时代(功能基因组学),研究重心已经转移到分子整体功能水平上,中医在治疗上注重的是人体功能的恢复和新平衡的建立,在基因方面其优势在于调节基因的表达和基因产物的功能,而不是改变与纠正基因的结构。

基因的表达差异是中医证候产生的内在机理,p53、bcl2 基因可能是脾虚证的物质基础之一,研究表明,胃癌脾虚组患者 p53、bcl2 蛋白的阳性表达率及表达水平显著高于非脾虚组($P < 0.05$)^[15]。杨传标等通过选择中晚期大肠癌脾虚证患者 45 例,分为对照组(西医支持治疗)和治疗组[健脾康复汤(党参、白术、茯苓、仙鹤草等)并给予西医支持治疗],经过中药健脾康复汤治疗后,bcl2 基因表达阳性率显著下降($P < 0.05$)^[16],而通过建立荷瘤小鼠模型,显示健脾理气方药(黄芪、人参、白术、茯苓、陈皮等)具有抑制肿瘤细胞突变型 p53、Bcl-2、C-myc 蛋白表达的作用,可以明显增强 p16、p21 基因 mRNA 的表达,降低 C-myc、K-ras 基因 mRNA 及降低肝癌组织中 p53、Survivin 蛋白的表达^[4,17]。

中医药具有整体调节基因功能的优势。沈自尹院士^[18]认为,疾病(包括肿瘤)是不同层次的基因群或基因网络的失衡。在肿瘤发生过程中,基因不可能单独发生作用,基因的活动涉及基因组中一群基因的协同作用、程序化表达,从而使生命活动有条不紊地进行。中医药治疗肿瘤的作用优势在于整体调节,从人体整个系统去调节,可通过对功能对立的基因(p53 基因)及促凋亡基因与抗凋亡基因(如上述)进行功能的修饰和协同性调节,以达到宏观的平衡,这正是其优势所在。

2.4 健脾为基础的方药可诱导细胞凋亡及抑制端粒酶活性

诱导肿瘤细胞凋亡是目前中医药抗肿瘤机制研究中的一个热点。从细胞水平来讲,中医认为,细胞增殖属阳,细胞凋亡属阴,细胞增殖与细胞凋亡在生物体内受基因的有序调控,形成动态平衡,是机体稳态的要素,肿瘤的产生则是增殖与凋亡平衡失调的结果。近年来有关健脾益气方药调控细胞凋亡有了一定的研究,如邢晓静等^[19]通过采用 MTT 法、激光共聚焦法及流式细胞术分别检测,经健脾益气方含药血清培养的人胃癌细胞 MKN-28 细胞的增殖抑制率、细胞形态和细胞周期变化,结果为健脾益气方含药血清可显著抑制 MKN-28 增殖,且抑制率与含药血清浓度及其作用时间呈正相关;含药血清可

改变 MKN-28 细胞周期,诱导其凋亡。

研究发现,约 90% 的恶性肿瘤组织和细胞均有较高水平的端粒酶活性,正常组织和良性肿瘤不表达,端粒的变短是引起细胞衰老、死亡的原因之一^[20],因而抑制端粒酶活性亦是诱导细胞凋亡的重要机制。已有研究表明,健脾中药(四君子汤、健脾复康丸)均可以抑制肿瘤细胞端粒酶活性^[21-22],而且健脾中药也可通过调节上述的 bcl-2、p53、C-myc、Survivin 等基因表达,共同调控细胞的增殖与凋亡。

2.5 调理脾胃防治肿瘤机制研究的方向:调控宿主—肿瘤微环境

进入 21 世纪以来,肿瘤治疗的理念已经从最大限度杀灭肿瘤,开始转向注重从改善机体内环境方面协调机体与肿瘤之间的平衡(内环境稳态)关系,从而达到改善患者生存质量和延长生存期的目的。分子生物学技术的迅猛发展,也使肿瘤工作者的研究重点不再局限于以单个靶基因为基础研制药物,而是转向相互联系的多个靶基因以及肿瘤微环境进行深入研究,这与中医药提倡的多靶点、多环节、综合性、整体性、系统性治疗肿瘤理念相一致。

2.5.1 肿瘤—宿主微环境的相互作用存在于肿瘤发生发展全过程

肿瘤—宿主微环境主要由基质细胞及其分泌的细胞因子构成,其中基质细胞包括成纤维细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、血管内皮细胞等,其与肿瘤细胞相互作用,相互改造,不断修饰着肿瘤微环境。以肿瘤相关巨噬细胞(TAM)为例,TAM 与肿瘤细胞相互作用,TAM 一方面通过自分泌和旁分泌的细胞因子来诱导肿瘤细胞凋亡或生长,并不断修饰着肿瘤微环境;另一方面,肿瘤细胞及其分泌的细胞因子使 TAM 朝向肿瘤细胞相似的表型发展,这种关系存在于肿瘤的发生与转移的全过程。

2.5.2 调理脾胃中药具有整体调节宿主—肿瘤微环境的作用

整体性是中医治疗疾病的基本理念之一,人(宿主)是中医治疗疾病的重点。从肿瘤微环境的成分及功能组成多样性、动态变化的不平衡性与中药组分的多样性、复方组成的灵活性是相对应的。从宿主微环境角度来讲,中医注重患者的体质改变、证候的阴阳变化。李卫东等^[23]从理论层面对中医药通过调控肿瘤微环境“稳态”,从而发挥防止肿瘤转移的机制进行了探讨,主要包括扶助正气调控宿主—肿瘤免疫微环境和活血化瘀为主中医药调控肿瘤微环境,影响肿瘤血管新生;熊露等^[24]则结

合文献的基础,理论性地阐述了扶正培本治则方药调节肿瘤微环境免疫与血管正常化,这些理论阐述了扶正培本法调节肿瘤微环境的作用机制,并且可为调理脾胃法防治肿瘤发生及转移提供借鉴。本文论述的健脾法重塑免疫编辑、防治肿瘤转移的机制、诱导细胞凋亡、调控基因功能平衡等均是通过与肿瘤微环境的相互作用,调节环境中的各个组分、细胞、因子等的平衡,从而达到调控宿主—肿瘤微环境平衡稳态的作用。

3 小结

大量的临床实践表明,运用调理脾胃法治疗恶性肿瘤每每收到了良好的临床疗效,脾胃功能旺盛,则不易受到病邪的侵袭,因而临床上强调调理脾胃在治疗疾病和养生方面的重要性。调理脾胃法在平衡分子、细胞、基因等功能方面显示了其优势作用,而细胞、分子、基因之间存在的网络作用可能是抗肿瘤药物的最终靶点。肿瘤的发生发展一直伴随着分子、细胞与宿主—肿瘤微环境的相互修饰,中医药具有整体调节机体环境的作用,因而可以认为,中医药改善调节宿主—肿瘤微环境的作用,可能是其抗肿瘤的最终作用机制。

参考文献

- [1]李杰,林洪生,侯炜,等. 中医药治疗肿瘤理念及策略[J]. 中国肿瘤,2010,19(11):735-738.
- [2]张维骏,刘喜明,刘润兰,等. 路志正“调升降”学术思想探源[J]. 中医杂志,2012,53(22):1905-1908.
- [3]李杰,林洪生,王晓瞳,等. 中医药对肿瘤免疫编辑过程重塑的分子机制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2009,11(5):747-752.
- [4]刘瑞,李杰,张玉人. 疏肝理气法防治肿瘤转移的作用及分子机制探讨[J]. 中医杂志,2012,53(10):886-890.
- [5]吉利,蔡玉文. 健脾理气方药对荷瘤小鼠外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 辽宁中医杂志,2009,36(6):1041-1042.
- [6]李传刚,舒晓宏,刘用楫. 四君子汤对小鼠膀胱癌化疗的减毒增效作用[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(4):354-357.
- [7]李杰,韩丽枝. 益气补肾方药对化疗荷瘤小鼠免疫功能的影响[J]. 中国实验动物学报,2004,12(3):26-29.
- [8]彭桂英,王庆国. 疏肝健脾方药对肝郁脾虚证荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞功能的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2003,10(2):29-31.
- [9]Fukuda K, Kobayashi A, Watabe K. The role of tumor-associated macrophage in tumor progression[J]. Front Biosci(Schol Ed),2012,1(4):787-798.

- [10] Sica A, Larghi P, Mancino A, et al. Macrophage polarization in tumour progression[J]. Semin Cancer Biol, 2008, 18(5): 349-355.
- [11] 刘瑞, 张玉人, 李杰. 肿瘤相关巨噬细胞的免疫重塑: 中药抗肿瘤治疗的新靶点[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(4): 470-473.
- [12] 廖世新, 王晓红, 李德新. 健脾扶正法对脾虚荷瘤化疗鼠 NK、IL-2 活性的影响[J]. 辽宁中医杂志, 1996, 23(5): 235-237.
- [13] Pilonis KA, Aryankalayil J, Demaria S. Invariant NKT cells as novel targets for immunotherapy in solid tumors[J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012/720803. Epub 2012 Oct 17.
- [14] 刘静, 史勤, 吕祥, 等. 健脾复方对人大肠癌移植瘤裸小鼠 COX-2、NF- κ B 和 AP-1 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(7): 1932-1934.
- [15] 周冬枝, 刘永惠, 谢宏. 胃癌中医证型与 p53、bcl-2、bax 基因蛋白表达关系的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(2): 56-59.
- [16] 杨传标, 殷平善, 徐克成. 大肠癌脾虚证 bcl-2 基因表达与健脾康复汤的调节作用[J]. 第一军医大学学报, 2005, 25(10): 1268-1269.
- [17] 吉利, 蔡玉文. 健脾理气方药对 Hca-F 荷瘤小鼠肿瘤细胞突变型 P53 Bcl-2 C-myc 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(4): 747-749.
- [18] 沈自尹. 中医药在调节基因平衡上的优势[J]. 中西医结合学报, 2003, 1(1): 3-4.
- [19] 邢晓静, 谷小虎, 赵岩, 等. 健脾益气方含药血清对人胃癌细胞株 MKN-28 凋亡的影响[J]. 山东医药, 2011, 51(26): 32-33.
- [20] Holt SE, Wright WE, Shay JW. Multiple pathways for the regulation of telomerase activity[J]. Eur J Cancer, 1997, 33(5): 761-766.
- [21] 张德春, 王小花, 杨传标, 等. 健脾康复丸对大鼠大肠癌端粒酶活性影响的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(2): 106-107.
- [22] 聂克, 李昕. 不同治则代表方药对胃癌 BGC 细胞株细胞凋亡及端粒酶活性的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2007, 31(4): 329-331, 345.
- [23] 李卫东, 花宝金. 中医药调控肿瘤微环境“稳态”影响肿瘤复发转移的机制初探[J]. 中医杂志, 2011, 52(22): 1891-1894.
- [24] 熊露, 田少霞. 扶正培本治则方药调节肿瘤微环境免疫与血管正常化的思路研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(2): 201-204.

(收稿日期: 2013-03-22; 修回日期: 2013-04-19)

[编辑: 黄 健]

CHINA NEWS OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE



中国中医药报

中国中医药报社主办



- 转型时期, 中医药改革发展向何处去
为您指引趋势和方向
- 中医机构, 面对纷繁现象、困难挑战
为您提供思路和经验
- 学术临床, 如何突出特色、融合中西
为您提供发展动向
- 养生热了, 但往往众说纷纭莫衷一是
给您权威养生保健知识

欢迎
订阅

2014

中国中医药报 周一、三、四、五出版 请速到当地邮局订阅
邮发代号: 1-140 定价: 1.00元/份 半年: 97.5元 全年: 195元
地址: 北京市朝阳区甲4号 邮编: 100192 征订咨询热线: 010-64854538