

· 实验研究 ·

六味地黄汤对快速老化模型小鼠下丘脑—垂体—卵巢轴的调节作用及机理研究

马 渊 周文霞 程军平 张永祥

摘要 **目的** 研究快速老化模型小鼠(senescence accelerated mice, SAM)增龄过程中下丘脑—垂体—卵巢(HPO)轴功能的变化及六味地黄汤(LW)的调节作用。**方法** 采用阴道涂片法确定动物的动情周期,放射免疫分析法检测血清雌二醇(E_2)水平及下丘脑 β -内啡肽(β -EP)和 P 物质(SP)含量;蛋白免疫印迹法(Western blotting 法)检测垂体促黄体生成素(LH)、垂体及卵巢雌激素受体 α ($ER\alpha$)水平。**结果** 在增龄过程中 SAM 快速老化亚系 SAM-prone/8 (SAMP8)的动情周期和动情间期均较同龄抗快速老化系 SAM-resistance/1 (SAMR1)明显延长,血清 E_2 水平显著降低、垂体 LH 水平显著升高,下丘脑 β -EP 含量随增龄逐渐下降,SP 含量一过性升高后又下降,卵巢 $ER\alpha$ 表达量明显低下。LW 能显著缩短 SAMP8 动情间期,增加卵巢重量,升高血清 E_2 水平,明显降低垂体 LH 水平,并能升高下丘脑 β -EP 含量,提高卵巢 $ER\alpha$ 的表达量,但却明显降低下丘脑 SP 含量。口服雌激素能显著提高 SAMP8 血清 E_2 水平,降低垂体 LH 水平,升高下丘脑 β -EP 及 SP 含量,并增加垂体 $ER\alpha$ 表达量,但明显降低卵巢重量及 $ER\alpha$ 水平。**结论** SAMP8 在衰老过程中所表现的进行性 HPO 轴功能紊乱与下丘脑肽类神经递质含量及卵巢 $ER\alpha$ 水平的变化具有密切关系。LW 对 SAMP8 HPO 轴功能紊乱具有改善或调节作用。

关键词 快速老化模型小鼠;下丘脑—垂体—卵巢轴;六味地黄汤;促黄体生成素;雌二醇

Study on Effect and Mechanism of Liuwei Dihuang Decoction in Modulating Hypothalamus-Pituitary-Ovary Axis in Senescence Accelerated Mice Model MA Yuan, ZHOU Wen-xia, CHENG Jun-ping, et al *Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, Chinese Academy of Military Medicine, Beijing (100850)*

Objective To study the changes of hypothalamus-pituitary-ovary (HPO) axis of senescence accelerated mice (SAM) model in their aging process and the modulatory effect of Liuwei Dihuang decoction (LW) on the changes. **Methods** Using vaginal smear to test the estrous cycle of animal; using radioimmunoassay to determine serum levels of estradiol (E_2), and β -endorphin (β -EP) and substance P (SP) in hypothalamus; and the western blotting technique was adopted to quantify the level of luteinizing hormone (LH) in pituitary and estradiol receptor α ($ER\alpha$) in pituitary and ovary. **Results** The estrous cycle and diestrus were significantly prolonged as SAMP8 aged, the concentration of serum E_2 was lower, pituitary LH was higher in the SAMP8 than those in SAMR1. Content of β -EP and SP in hypothalamus gradually lowered during aging, SP content lowered after a transient increasing, and $ER\alpha$ expression lowered significantly. LW could significantly shorten the diestrus, increase weight of ovary, elevate serum E_2 level, significantly reduce the LH level in pituitary, increase β -EP content in hypothalamus and $ER\alpha$ expression in ovary, but significantly lower SP content in hypothalamus. Oral administration of estrogen could increase serum E_2 , β -EP and SP content in hypothalamus and $ER\alpha$ expression in pituitary, but lower LH level in pituitary, weight of ovary and $ER\alpha$ level in ovary. **Conclusion** SAMP8, in the aging process, develops a progressive HPO axis functional disturbance, it is closely related with the change of levels of peptide neuro-mediator in hypothalamus and change of $ER\alpha$ level in ovary. LW could improve or modulate the HPO axis functional disturbance in SAMP8.

基金项目 国家重点基础研究发展规划项目 (No. G1999054401)

作者单位 军事医学科学院毒物药物研究所 (北京 100850)

通讯作者 张永祥 Tel 010-66931018, E-mail zhangyx@nic.bmi.ac.cn

Key words senescence accelerated mouse; hypothalamus-pituitary-ovary axis; Liuwei Dihuang decoction; luteinizing hormone; estradiol

六味地黄汤(LW)是中医学滋补肾阴的经典代表名方,由熟地、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮及茯苓所组成,用于滋补肾阴、填补肾精,主治肝肾阴虚、腰膝酸软、头晕目眩、耳鸣耳聋、遗精、消渴、盗汗、骨蒸潮热、小便淋沥等肾阴不足之证。在近代临床医疗实践中,LW 仍被广泛用于神经衰弱、糖尿病、系统性红斑狼疮、肾炎、更年期综合征、前列腺炎、男性不育、支气管哮喘等多系统、上百种疾病的治疗,其依据是上述疾病均表现有肾阴虚证候。不难看出,上述疾病几乎均与神经内分泌免疫调节(NIM)网络平衡失调有关。因此,我们对 LW 的研究思路是将中医学“肾”的概念与现代医学 NIM 网络理论相联系,肾虚则可能与 NIM 网络平衡失调具有相似的病理生理学过程。因此,补肾方剂的基本药理作用可能在于调节和恢复 NIM 网络的平衡。近年来我室围绕 NIM 网络对 LW 的现代药理作用、作用机理及物质基础进行了较为系统的研究,获得了大量实验结果^[1]。我们研究发现,LW 对多种原因引起的下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴平衡失调具有调节或纠正作用,该作用是 LW 调节 NIM 网络平衡的重要基础之一^[2]。下丘脑-垂体-性腺(HPG)轴是介导 NIM 网络相互作用与调节的另一重要环节。为研究 LW 对 HPG 轴的作用,本研究选用快速老化模型小鼠(senescence accelerated mice, SAM),观察了 LW 对衰老时下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴平衡紊乱的调节作用,并对其作用机理进行了初步探讨。

材料与方法

1 动物 SAM 包括快速老化亚系 SAMP8 及抗快速老化亚系 SAMR1,于 1994 年由日本京都大学引进,在我院动物实验室普通清洁环境下饲养繁殖。

2 药物 六味地黄汤按本所植物化学室制定的标准制备方法制备。熟地、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮和茯苓的饮片购自北京同仁堂药店,经生药学鉴定为合格药材。将上述 6 味中药的饮片按 8:4:4:3:3:3 的比例混合,6 倍沸水煎煮 2 次,每次 2h。每次煎煮后用 6 层纱布,内加一层脱脂棉过滤,合并两次滤液,并浓缩至浓度为 1g 生药/ml,高压灭菌后 4℃ 保存备用。

3 试剂 雌二醇(E_2)、 β -内啡肽(β -EP)和 P 物质(SP)检测试剂盒均为天津协和生物技术研究产品。结合型雌激素为 Wyeth-Ayerst 公司产品;山羊抗

鼠促黄体生成素(LH)多克隆抗体及兔抗鼠雌激素受体 α (ER α)多克隆抗体均购自美国 Santa cruz 公司,辣根过氧化物酶标记的兔抗山羊 IgG 及羊抗兔 IgG 购自北京中山生物技术有限公司。

4 动物分组及给药 本研究使用 3、5、7、9、11 月龄处于动情间期的雌性 SAM 用于研究 HPO 轴的增龄性变化,每组 15 只。选择 9 月龄 SAM 用于药理学实验。实验时 SAM 随机分为 5 组,每组 15 只,即 SAMP8 对照组、雌激素给药组(0.7mg/kg)、LW 给药组(5、10、15g/kg)。雌激素及 LW 均采用灌胃给药,每天给药 1 次,连续 20 天,对照组给予等体积蒸馏水,给药结束后选取处于动情间期的动物处死取材。

5 检测指标及方法

5.1 动情周期的测定 用消毒棉签插入小鼠阴道约 0.5cm,轻轻转动后取出,将棉签上的阴道脱落细胞均匀涂于洁净的载玻片上,待涂片自然风干后用碱性美蓝溶液染色 5min,然后用蒸馏水冲洗,自然风干后镜检,观察细胞形态,确定动情周期。

5.2 E_2 、 β -EP 和 SP 检测 用放射免疫法检测 E_2 、 β -EP 及 SP 含量,均按试剂盒的操作说明进行。

5.3 LH 及 ER α 测定 采用蛋白免疫印迹(Western blotting)法测定垂体 LH、垂体及卵巢 ER α 水平。将动物垂体或卵巢称重后裂解,以 800 μ g/孔上样量于 15%聚丙烯酰胺凝胶中电泳(电压 60/100V),以 1.8mA/cm² 半干转印 1h,5%脱脂奶粉封闭,一抗 1:400,二抗 1:600,化学发光法(ECL)显色,底片曝光后扫描测定。

6 统计学处理 数据处理使用 SPSS 软件,多组间比较用 Oneway-ANOVA,两组间比较用 Dunnett T 检验。

结 果

1 SAMP8 增龄过程中 HPO 轴的变化 见表 1,图 1。与同龄 SAMR1 比较,5、7、9 月龄 SAMP8 的动情周期、动情间期时间明显延长,动情间期占动情周期百分率明显增加($P < 0.01$)。血清 E_2 和垂体 LH 测定结果表明,在增龄过程中 SAMP8 血清 E_2 水平明显下降,垂体 LH 水平则明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与同龄 SAMR1 比较,SAMP8 在增龄过程中下丘脑 β -EP 含量逐渐下降,SP 含量一过性升高后又下降,垂体及卵巢 ER α 水平明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 1 SAMR1 与 SAMP8 增龄过程中动情周期变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠龄 (月)	n	动情周期 (d)	动情期		动情间期	
				持续时间(d)	构成比(%)	持续时间(d)	构成比(%)
SAMR1	3	15	5.6±0.9	2.2±0.7	40±8	2.0±0.5	36±8
	5	15	5.1±0.4	1.9±0.4	37±7	2.1±0.4	41±4
	7	15	6.5±1.2	2.9±1.1	44±12	1.9±0.6	28±8
	9	15	7.0±1.9	2.7±0.5	38±7	2.8±0.8	41±12
	11	15	11.3±2.9**	1.8±1.2	17±12**	7.5±3.3**	64±15**
SAMP8	3	15	5.0±0.6	1.5±0.5	30±9	1.8±0.4	36±6
	5	15	9.0±2.8*△△	1.0±1.1	11±11△△	6.2±2.4**△△	68±11**△△
	7	15	10.2±3.0**△	2.7±1.8	30±16	5.7±3.4*△	51±18△△
	9	15	11.8±2.6**△△	2.3±1.0	20±7	8.2±2.5**△△	70±7**△△
	11	15	12.3±1.6**	1.7±1.2	14±9	8.8±1.3**	72±5**

注 :与同亚系 3 月龄组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与 SAMR1 同月龄组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

表 2 LW 及雌激素对 SAMP8 动情周期的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	n	动情周期 (d)	动情期		动情间期	
				持续时间(d)	构成比(%)	持续时间(d)	构成比(%)
对照	—	15	11.2±1.9	2.0±0.8	18±8	7.4±1.8	67±12
雌激素给药	7×10^{-4}	15	12.1±1.7	9.4±1.2**	78±6**	2.3±0.9**	19±7**
LW 给药	5	15	11.4±1.6	2.5±0.5	23±5	6.3±1.4	56±12
	10	15	9.9±2.5	2.8±1.2	28±11	5.4±1.2**	57±15
	15	15	8.5±1.2*	2.7±0.9	32±9**	5.1±1.1**	60±12

注 :与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

2 六味地黄汤对 SAMP8 动情周期及卵巢重量的影响 见表 2、3。灌胃给予雌激素(0.7mg/(kg·d), 20 天)使 9 月龄 SAMP8 的动情期时间及其占动情周期的百分率明显增加($P<0.01$),动情间期时间及其占动情周期百分率显著下降($P<0.01$)。给予 LW 能缩短 SAMP8 动情周期及动情间期时间,使动情期在动情周期所占百分率增加,其中,LW 15g/kg 组作用最为显著,与对照组比较,差异有显著性($P<0.01$)。雌激素给药组 SAMP8 双侧卵巢重量显著下降($P<0.01$),给予不同剂量 LW(5、10、15g/kg)则使 SAMP8 卵巢重量明显升高($P<0.05$, $P<0.01$)。

3 六味地黄汤对 SAMP8 血清 E₂ 及垂体 LH 水平的影响 见图 2。给予雌激素使 SAMP8 血清 E₂ 浓度明显升高($P<0.01$),灌服 LW 亦能升高 SAMP8 血清 E₂ 浓度,但与对照组比较,差异无显著性($P>0.05$)。给予雌激素 0.7mg/(kg·d)及不同剂量 LW 均能明显降低 SAMP8 垂体 LH 水平($P<0.01$),其中,雌激素和 LW 5g/kg 组垂体 LH 降低的幅度较大。

4 六味地黄汤对 SAMP8 下丘脑 β-EP 及 SP 水平的影响 见图 2。雌激素能显著升高 SAMP8 下丘脑 β-EP 含量($P<0.05$),给予 LW 亦能剂量依赖地升高 SAMP8 下丘脑 β-EP 含量,在剂量为 10、15g/kg 时作用最为明显($P<0.01$)。雌激素处理使 SAMP8 下丘脑 SP 含量明显提高($P<0.01$),但 LW 对 SP 的影响与其剂量有关,5g/kg 时能明显降低 SAMP8 下丘脑

SP 含量($P<0.01$),而在 15g/kg 时则使之表现为升高的趋势。

5 六味地黄汤对 SAMP8 垂体及卵巢 ER α 水平的影响 见图 2。雌激素给药组 SAMP8 垂体 ER α 表达量明显增高($P<0.05$),但 LW 对此则无明显影响。雌激素能使 SAMP8 卵巢 ER α 表达量明显降低($P<0.05$),LW 在 5、10g/kg 剂量时对 SAMP8 卵巢 ER α 表达量无明显影响,在大剂量(15g/kg)则使卵巢 ER α 的表达量明显增高($P<0.05$)。

表 3 LW 及雌激素对 SAMP8 卵巢重量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	n	卵巢重(mg)
对照	—	7	10.6±0.9
雌激素给药	7×10^{-4}	9	7.2±1.4**
LW 给药	5	9	13.7±1.7**
	10	9	13.6±1.6*
	15	7	13.6±2.5**

注 :与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

讨 论

衰老是导致 HPO 轴功能紊乱的重要原因,研究衰老所致 HPG 轴紊乱发生发展规律及药物对其调节作用已成为了国内外医药研究领域的热点之一。快速老化模型小鼠 SAM 由日本京都大学竹田教授培育成功,包括快速老化的 P 系 SAMP 和抗快速老化的 R 系 SAMR 两大系,其中 SAMP8 亚系出生后

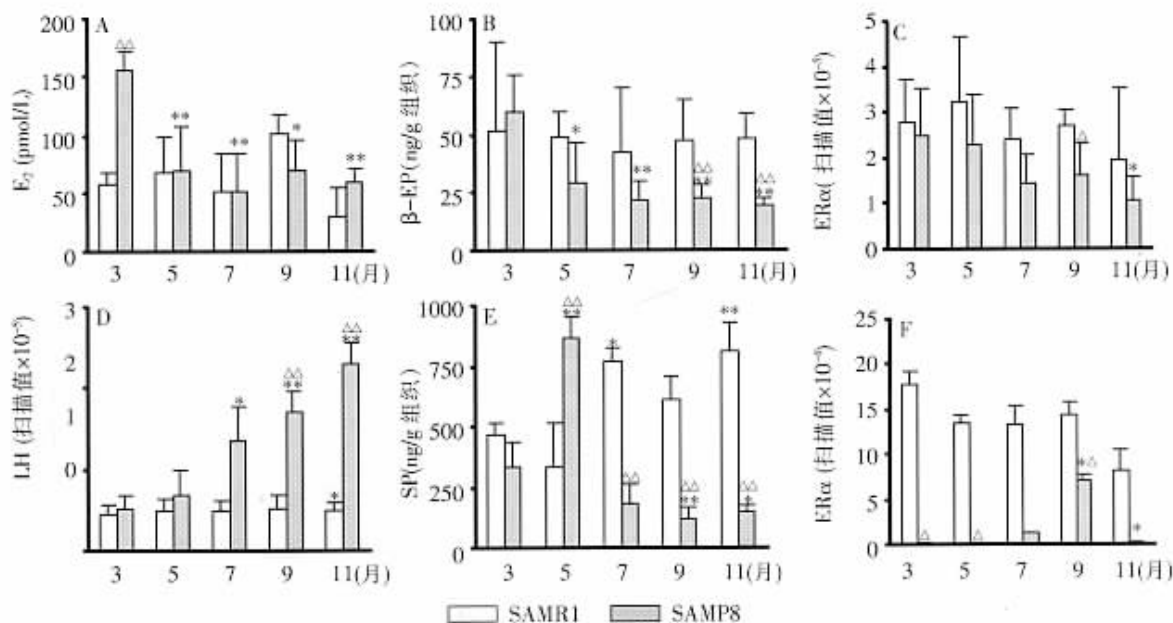


图 1 SAMR1 及 SAMP8 增龄过程 HPO 轴功能的变化

注:A:血清 E_2 浓度;B:下丘脑 β -EP 含量;C:垂体 $ER\alpha$ 水平;D:垂体 LH 水平;E:下丘脑 SP 含量;F:卵巢 $ER\alpha$ 水平,与同亚系 3 月龄组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与同龄 SAMR1 组比较, Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$

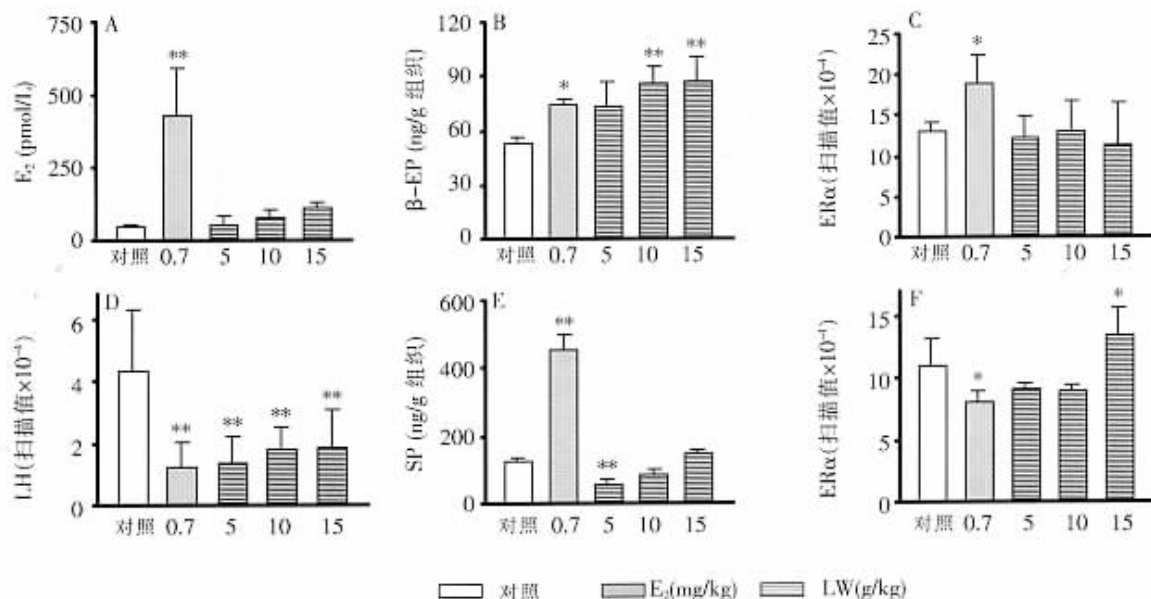


图 2 LW 及雌激素对 SAMP8 HPO 轴激素水平的影响

注:A:血清 E_2 浓度;B:下丘脑 β -EP 含量;C:垂体 $ER\alpha$ 水平;D:垂体 LH 水平;E:下丘脑 SP 含量;F:卵巢 $ER\alpha$ 水平,与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

随增龄表现为以中枢学习记忆功能衰退为主要特征的快速进行性全身性衰老^[3],但有关 SAMP8 增龄过程中 HPO 轴功能是否存在明显地增龄性变化或紊乱尚

未见报道。

本研究发现,5 月龄 SAMP8 动情周期即明显延长,而其对照 SAMR1 增龄至 11 月龄时动情周期才明

显延长 5~9 月龄 SAMP8 的动情周期与同龄 SAMR1 比较,明显延长,说明 SAMP8 出现性周期紊乱的时间明显早于 SAMR1。观察并比较 SAMP8 和 SAMR1 HPO 轴激素的增龄性变化的结果表明,增龄过程中 SAMR1 血清 E_2 及垂体 LH 水平无明显变化,而 SAMP8 血清 E_2 水平随增龄明显降低,垂体 LH 水平随增龄明显升高,说明 SAMP8 存在明显的增龄性 HPO 轴功能紊乱,提示其随增龄而发生的性周期紊乱与其 HPO 轴功能紊乱具有密切关系。

随着机体的衰老,性腺功能逐渐下降,性激素水平的进行性降低使其对性腺轴上层中枢的负反馈抑制减弱,导致促性腺激素水平升高^[4-6]。然而性腺功能的改变并不是性腺轴平衡机能衰退的唯一原因。大量研究表明中枢调节能力的改变也参与了性腺轴功能的增龄性下降过程。研究表明,衰老过程中脑内肽类和单胺类神经递质平衡被破坏^[7]。Adashi 等发现下丘脑 β -EP 含量随机体衰老逐渐下降,SP 含量升高,性腺功能减退及衰老会造成脑内 NE、DA 水平逐渐下降,5-HT 含量升高^[8,9]。我室以往的研究也发现 SAMP8 增龄过程中脑内单胺类神经递质含量逐渐增高,且多高于同龄 SAMR1 对照,提示单胺类神经递质与 SAMP8 的老化过程有关。

本研究发现,SAMP8 下丘脑 β -EP 含量随增龄进行性下降,SP 含量除在 5 月龄时一过性升高外,7 月龄后持续下降。此结果与 Adashi 等^[8]的报道基本一致。目前认为, β -EP 含量的下降一方面减弱了其性腺轴上层中枢的抑制,导致促性腺激素水平的持续升高,另一方面使阿片肽受体介导的欣快、镇痛等作用减弱,导致老年人群更容易产生自卑、焦虑、抑郁等不良心理倾向,并使老年人对疾病(如慢性纤维肌痛、类风湿等)的抵抗能力减弱。Vermeulen 和 Coiro 发现阿片受体阻断剂纳络酮可以使青年及老年受试者促性腺激素释放增加^[10,11],而性激素和一些中药活性物质可以使衰老大鼠下丘脑 β -EP 含量升高,同时降低已升高的促性腺激素水平。上述研究提示 β -EP 和 SP 对促性腺激素的释放具有抑制作用。提示本实验所观察到的 SAMP8 衰老过程中垂体 LH 水平的进行性升高可能也与下丘脑 β -EP 和 SP 含量下降,导致垂体促性腺激素释放受到的抑制作用减弱有关。据此我们认为,下丘脑 β -EP 和 SP 参与了 SAMP8 增龄过程中 HPO 轴的紊乱。

与同龄 SAMR1 比较,9 月龄 SAMP8 血清 E_2 水平稍低,但垂体 LH 水平明显升高,提示此月龄 SAMP8 可能处于不规则动情周期(IE)或无排卵持续

动情期(PE),其卵巢功能并未完全衰退,对生殖内分泌系统具有调节或改善作用的药物尚有发挥药理作用的可能。因此,本实验选用 9 月龄 SAMP8 观察了 LW 对其 HPO 轴紊乱的调节作用。结果表明,口服 LW 能明显缩短 9 月龄 SAMP8 动情周期及动情间期时间,使动情期时间略有增加,并能剂量依赖性地提高动情期占动情周期的比率,同时增加 SAMP8 卵巢重量,提示 LW 对 SAMP8 动情周期的紊乱具有明显调节作用。进一步观察 LW 对 HPO 轴激素变化的影响,发现 LW 可剂量依赖性地使 SAMP8 血清 E_2 水平升高,对垂体 LH 水平的升高具有明显降低作用,提示 LW 对 SAMP8 衰老性 HPO 轴紊乱具有明显纠正作用。

由于性腺分泌性激素能力的降低是衰老过程中生殖内分泌功能紊乱的重要原因之一,因此我们认为雌激素替代对衰老性 HPO 轴紊乱可能具有纠正作用。因此,在本实验中我们观察了雌激素的作用。结果表明,口服雌激素能明显延长 9 月龄 SAMP8 的动情期及其在动情周期中所占的百分率,但其卵巢重量却具有降低作用。同时发现,雌激素能明显升高 SAMP8 血清 E_2 水平,明显降低垂体 LH 水平,提示雌激素对 SAMP8 HPO 轴的功能紊乱具有调节作用。

将雌激素和 LW 对 HPO 轴的调节作用进行比较发现,它们的相同之处在于都能降低垂体 LH 的水平;不同之处有 3 点,一是口服雌激素后血清 E_2 水平明显提高,是补充外源性雌激素的结果,而口服 LW 后血清雌激素水平仅有轻度升高;二是雌激素是通过延长动情期时间及其占动情周期的百分率来调节动情周期的,使整个动情周期的时间有所延长,而 LW 则是通过缩短动情间期来调节动情周期的,它能明显缩短整个动情周期的时间;三是雌激素使卵巢重量明显减轻,可能是反馈调节的结果,而 LW 使卵巢重量明显增加。提示雌激素和 LW 对 SAMP8 HPO 轴紊乱的调节作用不同,发挥调节作用的环节或机理也不同。本研究还发现,外源雌激素可提高 SAMP8 下丘脑 β -EP 及 SP 含量,升高垂体 $ER\alpha$ 水平,而使卵巢 $ER\alpha$ 表达量进一步下降;LW 虽可升高下丘脑 β -EP 含量,但却降低 SP 含量,提高卵巢 $ER\alpha$ 水平,从而证实雌激素和 LW 对 SAMP8 HPO 轴紊乱发挥调节作用环节上的差异。

参 考 文 献

- 1 张永祥. 六味地黄汤现代药理学及化学的初步研究. 基础医学与临床 2000 20(5):15-19.
Zhang YX. Modern pharmacological and chemical studies of Liuwei Dihuang decoction. Basic Med Sci Clin 2000 20(5):

- 15—19.
- 2 聂伟,张永祥.六味地黄方的现代药理研究进展.中药药理与临床 1998 ;14(5):41—44.
- Nie W, Zhang YX. Modern pharmacological studies of Liuwei Dihuang decoction. Pharmacol Clin Chin Materia Medica 1998 ;14(5):41—44.
- 3 Takeda T. Senescence accelerated mouse (SAM): a biogerontological resource in aging research. Neurobiol Aging 1999 ;20(2):105—110.
- 4 曾纘孙.绝经妇女的病理生理变化.中国实用妇科与产科杂志 1999 ;15(2):81—83.
- Zeng ZS. Pathophysiological changes in menopausal women. Chin J Gynecol Obst 1999 ;15(2):81—83.
- 5 刘晓媛,陈伟珍,金毓翠.绝经期及绝经后妇女卵泡刺激素、黄体生成素和雌二醇的变化.生殖医学杂志 2000 ;9(5):300—301.
- Liu XY, Chen WZ, Jin YC. Changes of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and estradiol in menopausal and postmenopausal women. J Reprod Med 2000 ;9(5):300—301.
- 6 张春萍,袁济民,张亚琴,等.健康绝经期与育龄妇女生殖激素测定值比较.老年医学与保健 1998 ;4(4):25—27.
- Zhang CP, Yuan JM, Zhang YQ, et al. Comparison of sex

- hormone values between healthy postmenopausal women and women with childbearing age. Geriatr Health Care 1998 ;4(4):25—27.
- 7 Gerhardt G, Cass W, Yi A, et al. Changes in somatodendritic but not terminal dopamine regulation in aged rhesus monkeys. J Neurochem 2002 ;80(1):168—177.
- 8 Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven and androgen production gland. Fertil Steril 1994 ;62:20—26.
- 9 俞瑾,李超荆.更年期治疗更年期综合征的临床和药理研究—对神经生殖内分泌免疫网络的调节.生殖医学杂志 2000 ;9(5):266—271.
- Yu J, Li CJ. The clinical and experimental study of herbal formula—Gengnianchung in treating perimenopausal syndrome: regulation of neuroendocrine and immune network. J Reproduct Med 2000 ;9(5):266—271.
- 10 Vermeulen A, Deslypere J, Kaufman J. Influence of antiopioids on luteinizing hormone pulsatility in aging men. J Clin Endocrinol Metab 1989 ;68:68—72.
- 11 Coiro V, Passeri M, Volpi R, et al. Different effects of aging on the opioid mechanisms controlling gonadotropin and cortisol secretion in man. Horm Res 1989 ;32:119—123.
- (收稿 2003—11—19 修回 2004—01—25)

第五次全国中西医结合中青年学术研讨会征文通知

中国中西医结合学会青年工作委员会定于 2004 年 7 月中旬在贵阳举办第五次全国中西医结合中青年学术研讨会暨青年工作委员会工作会议,现将会议征文有关事宜通知如下。

征文内容 (1)中西医结合理论研究;(2)中西医结合临床研究及进展;(3)中西医结合基础及实验研究;(4)中西医结合临床、基础研究思路与方法;(5)中药新药研究与开发;(6)其他与中西医结合相关内容;(7)全国中西医结合临床与药学研究学术研讨会征文仍然有效,并继续征文。

征文要求 (1)来稿请寄全文(3 000 字以内)和摘要(800~1 000 字)各 1 份。无摘要的论文恕不受理。(2)来稿请打印,并附软盘。稿件须加盖单位公章。并请自留底稿,会议征文不退稿。(3)来稿务必请注明作者姓名、单位、邮政编码,如属国家或省部级课题者请注明。(4)来稿请寄:北京市海淀区西苑医院 宋军收,邮政编码:100091,信封请注明“中青年学术会议征文”;也可发送电子邮件,E-mail:junsong86@sohu.com。

截稿日期 2004 年 5 月 30 日(以邮戳为准)。本次会议可授予国家级继续教育学分,会议具体时间及地点另行通知。

全国中西医结合防治肺部感染性疾病 学术研讨会征文通知

由中国中西医结合学会呼吸病专业委员会主办的“全国中西医结合防治肺部感染性疾病学术研讨会”拟于 2004 年 10 月
万方数据

中旬在上海举行。现将征文具体事宜通知如下。

征文内容 (1)中西医结合防治 SARS 临床、实验、科研课题小结,文献研究,流行病学调查和 SARS 的多学科研究;(2)SARS 病例追踪观察(包括后遗症、药物不良反应、体质研究等);(3)中西医结合治疗间质性肺炎的基础理论、临床及实验研究;(4)中医药干预肺纤维化的实验研究;(5)中西医结合治疗肺炎的临床及实验总结;(6)中药抗感染静脉注射剂对急性呼吸系统感染的临床和实验;(7)中医理论对呼吸系统疾病的认识;(8)中西医结合研究和诊治呼吸系统疾病思路与方法探索;(9)慢性肺源性心脏病、慢性心衰的诊治经验和实验研究;(10)中西医结合治疗肺部肿瘤的临床及实验研究;(11)中西医结合应用机械呼吸设备指征、方法、经验和改进;(12)肺部感染性疾病的少见病种、典型病例、个案报告;(13)中医、中西医结合治疗肺部感染性疾病的临床误诊或教训总结。

征文要求 3 000 字左右全文以及 600 字左右摘要各 1 份。来稿请用 A4 纸打印,1.5 倍行距,论文请加盖单位公章。

截稿日期 2004 年 6 月 30 日(以邮戳为准) 来稿请寄:上海宛平南路 725 号龙华医院吴银根教授或张惠勇主任收,邮政编码 200032 联系人及电话:吴银根 021—64385700 转 3416;张惠勇 021—64385700 转 1903;传真 021—64871761(自动);E-mail:wuyingensh@hotmail.com

论文被录用并参加会议者,可获得论文证书及 II 类继续教育学分。参加学习班可获得 I 类继续教育学分。