

· 学术探讨 ·

从 Toll 样受体/核因子- κ B 信号通路 探讨中药免疫调节作用机制

周红光 陈海彬 吴勉华

摘要 许多中药从整体水平发挥了显著的免疫调节作用,近年来也从细胞、分子、基因等不同水平对其机理进行了大量的探索。本文在中药既往研究成果的基础上,结合 Toll 样受体/核因子- κ B (TLRs/NF- κ B) 信号通路,对两者的关系进行了简要介绍,指出中药免疫调节作用与 TLRs/NF- κ B 信号通路密切相关,这不仅对进一步深化中药免疫调节药理认识具有重要理论价值,而且对提高中药治疗疾病的疗效和中药新药开发,都具有重要的现实意义。

关键词 中药; Toll 样受体/核因子- κ B 信号通路; 免疫调节

Viewing from the Toll-like Receptor/Nuclear Factor- κ B Signaling Pathway to Explore the Immunomodulatory Mechanism of Chinese Drugs ZHOU Hong-guang, CHEN Hai-bin, and WU Mian-hua *Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210029)*

ABSTRACT Many Chinese drugs (CHD) have showed their significant effects of integral immuno-regulation, and lots of researches have conducted in recent years for exploring their mechanism from different levels, like cytological, molecular and genetic levels. In this paper, the relation between immuno-regulation of CHD and Toll-like receptors/nuclear factor- κ B (TLRs/NF- κ B) signaling pathway was introduced in brief based upon the achievements of previous researches. It was pointed out that the two are closely related, to explore mechanism of CHD in this way is meaningful not only for further deepening the theoretical understanding of CHD's pharmacological immunoregulation, but also be practically facilitate for enhancing therapeutic efficacy of CHD and developing new CHD.

KEYWORDS Chinese drug; Toll like receptor/nuclear factor- κ B signaling pathway; immunoregulation

中药是大自然赐予人类的无价瑰宝,中药免疫学大量研究结果表明,中药及其复方可增强、恢复及调节机体免疫功能,可用于恶性肿瘤,免疫功能低下,免疫缺陷和过敏症等疾病的防治,并在大量临床实践中证实能发挥免疫调节剂样的作用。Toll 样受体/核因子- κ B (Toll-like receptor / nuclear factor- κ B, TLRs / NF- κ B) 信号通路的发现及其丰富生物学功能的进一步揭示^[1],为探讨中药免疫调节作用机制开启了新的思路与方法。

1 Toll 样受体

Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 最早由

Medzhitov RP 等^[2]于 1997 年在果蝇体内发现,是存在于生物机体中的一大类非常重要的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs)。TLRs 家族是 I 型跨膜蛋白受体,属于白细胞介素-1 受体 (interleukin-1 receptor, IL-1R) 超家族成员,其一级结构具有相似性:均由胞外区、跨膜区和胞内区组成。胞外区由信号肽和富含亮氨酸的重复域组成,与识别配体/病原分子有关;胞内区则含有 Toll/IL-1R (TIR) 域,与激活下游信号转导有关,且胞内部分具有显著的同源性^[3]。TLRs 广泛分布于免疫细胞以及上皮细胞表面,是先天性免疫模式识别的主要受体,通过识别不同病原微生物上的保守序列病原相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs),激活先天性免疫系统产生亲炎症细胞因子,向位于抵御外来入侵第一道防线的树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 发出警报,从而启动后天性免疫系统。因此,TLRs 介导机体的天然免疫,在机体抵抗外来病原生物入侵上起关键

基金项目:国家自然科学基金项目 (No. 30973742/C190201); 江苏省高校自然科学研究面上项目 (No. 09KJB360003); 江苏省普通高校研究生科研创新项目 (No. CX09S_037Z); 江苏省中医药管理局科技项目 (No. LB09032)

作者单位:南京中医药大学(南京 210029)

通讯作者:吴勉华, Tel:13813813788, E-mail:sannyhb@126.com

的作用,同时在机体获得性免疫中也发挥重要作用,TLRs 控制着由先天性免疫向后天性免疫的转变,被视为联系天然免疫与获得性免疫之间的桥梁^[4]。到目前为止已有 11 种人类 TLRs 被发现,研究的较为详尽和清楚的是 TLR1-TLR9^[5]。

2 核因子- κ B

核因子- κ B(NF- κ B)是 Sen 和 Baltimore 于 1986 年首先从成熟 B 细胞核提取物中检测到的一种能与免疫球蛋白 κ 轻链基因增强子 κ B 序列 5-GGGRNNYY-CC-3 特异结合的核蛋白,通常以 NF- κ B/Rel 家族组成的同源或异源复合物的形式存在,其中 p65/p50 异二聚体是最常见的活性形式。NF- κ B 是真核细胞中普遍存在的一种转录因子,在正常情况下,NF- κ B 与其抑制物抑制性 κ B(I κ B)结合,存在于细胞质中,I κ B 遮蔽着 NF- κ B 的基因定位序列,NF- κ B 的生物学活性不表现出来。当细胞受炎症介质、病毒感染、氧化应激等一系列刺激因子刺激时,I κ B 将发生磷酸化并迅速降解,NF- κ B 从静息状态受 I κ B 结合所处的抑制状态解除,游离的 NF- κ B 转移到胞核,与一系列靶基因,如细胞因子、生长因子、细胞黏附分子、急性相反应蛋白等的增强子位点结合,增强靶基因的转录,包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α),IL-1、6、8、12 等。因此 NF- κ B 在调节免疫应答、炎症反应、细胞增殖、分化及凋亡等方面起关键作用^[6]。

3 Toll 样受体/核因子- κ B 信号通路及其介导的免疫调节作用

TLRs 介导免疫的信号转导途径中的 TLRs/NF- κ B 信号通路已基本阐明,此通路在免疫调节中发挥着极其重要的作用。TLRs 家族的信号转导通路 with IL-1R 家族的信号转导通路具有高度的相似性,其特征是依赖于胞内区的接头蛋白分子和激酶进行信号转导。根据接头蛋白的不同,TLRs 信号转导通路可以分为髓样分化蛋白 88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)依赖性和非依赖性途径,前者主要激活 NF- κ B 和蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs),后者主要激活 NF- κ B 和干扰素调节因子-3(IFN regulatory factors, IRF-3)。MyD88 依赖性 TLRs 信号转导通路为多数病原相关分子模式[如革兰氏阴性杆菌的内毒素脂多糖(LPS)、革兰氏阳性菌的肽聚糖(PCN)和脂磷壁(LTA)等]所利用,其基本过程是:TLRs 通过胞膜外区的富含亮氨酸的重复序列(LRR)识别配体后,再过 TIR-TIR 同源结构域间相互作用与接头分子 MyD88 结合,MyD88 通过其死亡结构域(DD)募集激酶分子具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激

酶活性的 IL 受体相关激酶家族成员(IL receptor-associated kinase, IRAK),包括 IRAK1 和 IRAK4,IRAK 结合到 MyD88 上后迅速被磷酸化活化,活化后的 IRAK 离开受体复合物与下游的接头分子肿瘤坏死因子受体相关因子-6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)结合并诱导其活化,活化的 TRAF6 通过一系列反应,导致 I κ B 激酶活化,然后通过泛素-蛋白酶体途径降解,从而释放出 NF- κ B,激活的 NF- κ B 进入细胞核内,与特定的启动子结合,调控各种基因的表达,最终激活特异性免疫系统,发挥调节免疫、调节细胞增殖、分化及凋亡的作用。

4 中药免疫调节作用与 TLRs/NF- κ B 信号通路紧密相关

中药具有多组分的物质基础和多环节、多靶点的作用特性,虽然大多由植物化学成分组成的中药一般难以改变核酸与蛋白质的化学结构,但是中药所富含的许多小分子化合物,进入体内后可与这些生物大分子的活性部位发生结合,进而影响信号传递过程及其生物学效应。许多中药对于免疫系统具有良好的刺激活性和调节作用,如多数中药可以通过促进巨噬细胞、中性粒细胞的吞噬功能和杀菌能力、调节巨噬细胞分泌 TNF- α 、增强 NK 细胞活性及刺激 NK 细胞的增殖等发挥免疫调节作用。近年的研究发现,这些作用与 TLRs/NF- κ B 信号通路密切相关。研究发现桔梗根多糖可通过 TLR4 激活巨噬细胞^[7];红花多糖可通过 TLR4 激活转录因子 NF- κ B,诱导巨噬细胞合成细胞因子^[8];而刺五加多糖可通过 TLR 激活 B 细胞和巨噬细胞^[9];邝枣园等^[10]研究发现,在体外培养人脐静脉内皮细胞时,黄芩苷对肺炎衣原体刺激组的 TLR2 高表达具有显著抑制作用;张弛等^[11]以 LPS 刺激人脐静脉内皮细胞,TLR4 表达上调同时 NF- κ B p65 活性增加,中药制剂参附注射液可降低 NF- κ B 活性,从而抑制了脂多糖 LPS 介导的炎症反应;周婷等^[12]研究发现黄芪甲苷和大黄素可抑制 IFN- γ 诱导的 TLR4 mRNA 表达,而姜黄素、柚皮苷和栀子苷则对 TLR4 mRNA 表达无显著影响,得出大黄素抗炎细胞分子机制可能与其能抑制 IFN- γ 诱导的 HT-29 细胞 TLR4 mRNA 表达和 IFN- γ 加 LPS 诱导的 IL-8 分泌有关;程方平等^[13]研究发现甘露消毒丹对温病湿热证大鼠肝巨噬细胞 TLR4 mRNA 及 NF- κ B p65 表达具有较好的干预调控作用,能中止炎症介质的转录,限制急性炎症反应;赵丽芸等^[14]实验研究结果中药参苏饮可通过明显上调外周血单核细胞 TLR4、TLR2 mRNA 的表达,降低严重脓毒症患者的病死率;张代娟等^[15]研究发现中药

秃毛冬青叶中有效成分青心酮在 RAW264.7 巨噬细胞炎症反应可上调 TLR4 mRNA 及蛋白表达、减少 TNF- α 分泌,从而能有效抑制炎症反应;张培等^[16]研究发现青蒿琥酯能明显降低内毒素信号转导通路上白细胞分化抗原 14(CD14)和 TLR4 的表达,减少 TNF- α 的产生;赵保胜等^[17,18]对经方参苏饮对小鼠巨噬细胞 TLRs 及其下游信号通路的影响进行了大量的研究,通过研究发现参苏饮含药血清对 POLY I:C 刺激的 TLR3 及其下游通路的 MyD88 和 TRAM 有抑制作用,对 LPS 刺激的 TLR4 的病理性升高无抑制作用,但对 TLR4 下游通路 TRAM 和 TRIF mRNA 的表达有明显的抑制作用,以上综合作用引起炎症因子 TNF- α 和 IFN- γ 的降低,从而认为参苏饮清热解毒的药效学作用可能与抑制 TLR3、MyD88、TRAM 和 TRIF 等细胞因子的表达有关。

令人激动的是,在对 TLRs/NF- κ B 信号通路研究时发现,此通路与肿瘤细胞的生长转移、免疫逃逸、凋亡及化疗耐药等有关^[19]。因此近年来,TLRs/NF- κ B 信号通路与肿瘤发生、发展的关系以及中药对恶性肿瘤的治疗与此通路的关系都已逐渐成为研究的热点。如紫杉醇(红豆杉的分离提取液)是一种常用的抗肿瘤药物,是上皮性卵巢肿瘤化疗中的一线药物,近年来人们发现,紫杉醇能够被 TLR4 识别,在巨噬细胞上显示出免疫刺激活性,类似 LPS 的活性,最终激活 NF- κ B,产生多种细胞因子,紫杉醇的抗肿瘤效应可能就是这些细胞因子作用的结果^[20]。这也提示我们,TLRs 除了识别 LPS,它还能识别一些非 PAMPs 的配体,中药可以作为 TLRs 的配体直接激活下游免疫基因表达,从而发挥免疫调节作用。三氧化二砷(As_2O_3)俗称砒霜,是临床上主要用于治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)的药物,目前发现它对其他淋巴、血液系统肿瘤以及一些实体瘤均有较好的抗癌作用,其效应发挥与诱导肿瘤细胞凋亡有密切关系^[21,22]。由于 NF- κ B 在肿瘤细胞中发挥着重要的抗凋亡作用,因此抑制肿瘤细胞 NF- κ B 的活性将引起肿瘤细胞的凋亡。Mahieux R 等^[23]研究表明, As_2O_3 可通过某些作用使 NF- κ B 不能进入细胞核中,进一步的研究表明^[24], As_2O_3 可因浓度和接触的时间不同对同一细胞的 NF- κ B 活性起双重作用。许晓巍等^[25]证实低浓度 As_2O_3 上调 NF- κ B 活性,高浓度 As_2O_3 抑制 NF- κ B 活性。因此探讨不同浓度 As_2O_3 在肿瘤细胞凋亡过程中对 NF- κ B 信号通路的影响,将对明确 As_2O_3 信号传导机制和指导临床用药有重要意义。

以上研究表明,中药免疫调节作用与 TLRs/NF-

κ B 信号通路紧密相关。

5 问题与展望

中药是我国特有的医药资源,种类繁多,临床应用广泛,用于治疗许多西医难治之症,如恶性肿瘤、难治性肠病、病毒性感染性疾病等疗效显著^[26-28],它不仅有良好的免疫药理调节作用,而且具有作用温和、不良反应小、不易造成残留且资源丰富、价格低廉等优点,但很多中药的免疫调节机理还不清楚。近年来随着对 TLRs/NF- κ B 信号通路的发现及其作用机制的部分阐明,为中药免疫调节机理研究提供了新的策略和方向。目前关于中药与 TLRs/NF- κ B 信号通路关系的研究尚处于起步阶段,且此通路本身具有两面刃性:如一方面通过刺激抗原递呈细胞增强宿主免疫而发挥抗肿瘤作用,另一方面,TLRs/NF- κ B 信号通路可导致肿瘤细胞逃脱免疫监视,保护肿瘤细胞对来自宿主的免疫,促进肿瘤细胞增长^[29]。笔者认为有必要从三个方面着手加强这一领域的研究:一是更广泛地有意识地考察各种中药提取物、中药单体、单味中药和复方中药对 TLRs/NF- κ B 信号通路的调节作用,明确一批对 TLRs/NF- κ B 信号通路具有确切调节作用的中药,建立这方面的中药库;二是更深入地研究某些疗效典型的中药,尤其是中药复方对 TLRs/NF- κ B 信号通路调节的确切机制及可能的药物作用靶点。如中药是作为 TLRs 的配体直接激活下游免疫基因表达,还是通过化学小分子结合 TLRs 的活性部位而对其识别配体与活化产生促进或抑制作用,或者是通过影响 TLRs 活化所需的辅助分子如 CD14 的表达与分泌,进而调节机体免疫防御能力;三加强从中药中筛选对 TLRs/NF- κ B 信号通路调节药物的新方法、新技术的研究,建立不同实验间可进行结果比较、相互佐证的统一的研究方法。

参 考 文 献

- [1] Doyle S L, O'Neil L A J. Toll-like receptors: from the discovery of NF- κ B to new insights into transcriptional regulations in innate immunology[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, (72):1102-1113.
- [2] Medzhitov RP, Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the drosophila Toll protein signal activation of adaptive immunity[J]. *Nature*, 1997, 388(6640):394-397.
- [3] Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2001, 1(2):135-145.
- [4] Takeda K, Akira S. Roles of Toll-like receptors in innate immune responses[J]. *Genes Cells*, 2001, 6(9):733-742.

- [5] Takeda K, Akira S. Toll-like receptors innnate immunity [J]. *Int Immunol*, 2005, 17(1):1-14.
- [6] Chen R, Alvero AB, Silasi DA, et al. Inflammation, cancer and chemoresistance: taking advantage of the toll-like receptor signaling pathway [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2007, 57(2):93-107.
- [7] Yoon YD, Han SB, Kang JS, et al. Toll-like receptor 4 dependent activation of macrophages by polysaecharide isolated from the radix of platycodon grandiflomm [J]. *Int Immunopharmacol*, 2003, 3(13-14):1873-1882.
- [8] Ando I, Tsukumo Y, Wakabayashi T, et al. Safflower polysaccharides activate the transcription factor NF-kappa B via Toll-like receptor 4 and induce cytokine production by macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2002, 2(8):1155-1162.
- [9] Han SB, Yoon YD, Ahn HJ, et al. Toll-like receptor mediated activation of B cells and macmphages by polysaecharide isolated from cell culture of *Acanthopanax senticosus* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2003, 3(9):1301-1312.
- [10] 邝枣园, 富林春, 罗海燕, 等. 从受体角度探讨黄芩苷对肺炎衣原体感染细胞的干预机理 [J]. *广州中医药大学学报*, 2005, 22(3):210-212.
Kuang ZY, Fu LC, Luo HY, et al. Exploring the mechanism of baicalin in influencing cells infected with chlamydia pneumoniae by observing its effect on rsreceptors [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2005, 22(3):210-212.
- [11] 张弛, 范建军. 参附注射液对脐静脉内皮细胞 Toll 样受体 4/NF- κ B 途径的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2006, 35(9):777-779.
Zhang C, Fan JJ. Effects of Shenfu Injection on lipopolysaccharide-induce Toll-like receptor-(NF- κ B) signal in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Shanxi Med J*, 2006, 35(9):777-779.
- [12] 周婷, 王青, 周联, 等. 多种中药单体对人结肠癌 HT-29 细胞株 TLR4 mRNA 表达和 IL-8 分泌的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2007, 24(2):148-151.
Zhou T, Wang Q, Zhou L, et al. Effect of Chinese herbal active ingredients on TLR4 mRNA expression and IL-8 secretion in HT-29 cell line [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2007, 24(2):148-151.
- [13] 程方平, 周洁, 陈娟, 等. 甘露消毒丹对温病湿热证大鼠 TLR4 mRNA、NF- κ Bp65 表达的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2007, 26(4):478-482.
Cheng FP, Zhou J, Chen J, et al. Influence of Ganlu Xiaodu Dan on expression of Toll-like receptor 4 mRNA and nuclear factor κ B p65 in rats with damp-heat syndrome of seasonal febrile disease [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2007, 26(4):478-482.
- [14] 赵丽芸, 罗小星, 陈镜合. 中药参苏饮对严重脓毒症患者外周血单核细胞 TLR2、TLR4 基因表达的影响 [J]. *内蒙古中医药*, 2007, 21(5):52-54.
Zhao LY, Luo XX, Chen JH. The effect of shensuyin Capsule on the expression of Toll-like receptor-2 and 4 mRNA in peripheral blood monocytes of severe sepsis patients [J]. *Nei Mongol J Tradit Chin Med*, 2007, 21(5):52-54.
- [15] 张代娟, 武少杰, 刘同美, 等. 青心酮对 RAW264.7 细胞可溶性 Toll 样受体 4 表达及炎症相关因子的影响 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(11):120-122.
Zhang DJ, Wu SJ, Liu TM, et al. Effects of dihydroxyacetone on expression of soluble Toll-like receptor 4 and inflammation factors in RAW264.7 cell line [J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2006, 10(11):120-122.
- [16] 张培, 陈雪梅, 罗炳德, 等. 青蒿琥酯对中暑内毒素血症小鼠腹腔巨噬细胞内 CD14 和 Toll 样受体 4 的影响 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2006, 24(4):226-228.
Zhang P, Chen XM, Luo BD, et al. Effects of artesunate on CD14 and toll-like receptor 4 in peritoneal macrophages of mice with heat stroke endotoxemia diseases [J]. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, 2006, 24(4):226-228.
- [17] 赵保胜, 李兰芳, 马悦颖, 等. 参苏饮含药血清对小鼠巨噬细胞 Toll 样受体及其下游信号转导通路的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(4):327-332.
Zhao BS, Li LF, Ma YY, et al. Effect of Shensuyin on the expression of toll-like receptors and the downstream signaling components on RAW 264.7 cells [J]. *China J Chin Materia Med*, 2007, 32(4):327-332.
- [18] 赵保胜, 刘洪斌, 马悦颖, 等. 黄连解毒汤含药血清对 Toll 样受体 3、4 型及其下游信号转导通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2007, 13(5):15-20.
Zhao BS, Liu HB, Ma YY, et al. Effects of Huanglianjiadu Decoction drug serum on the expression of Toll-like receptors and downstream signaling components in RAW 264.7 Cells [J]. *China J Exp Tradit Med Formul*, 2007, 13(5):15-20.
- [19] Huang B, Zhao J, Unkeless JC, et al. TLR signaling by tumor and immune cells: a double edged sword [J]. *Oncogene*, 2008, 27(2):218-224.
- [20] Wang TH, Chan YH, Chen CW, et al. Paclitaxel (Taxol) upregulates expression of functional interleukin-6 in human ovarian cancer cells through multiple signaling pathways [J]. *Oncogene*, 2006, 25(35):4857-4866.
- [21] 陈正徐, 章尧, 陈昌杰. 三氧化二砷诱导肿瘤细胞凋亡的机制及信号传导 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2008, 33(1):116-118.
Chen ZX, Zhang Y, Chen CJ. The mechanism and signal

- transduction of arsenic trioxide induced apoptosis in carcinoma cell line [J]. J Bengbu Med Coll, 2008, 33(1): 116-118.
- [22] 张靖宇, 刘宝刚. 三氧化二砷在抗肝癌中的研究进展 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2008, 22(2): 192-194.
- Zhang JY, Liu BG. Review of arsenic trioxide effect on human hepatocarcinoma [J]. J Pract Oncol, 2008, 22(2): 192-194.
- [23] Mahieux R, Masison PC, Gessain A, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis in human T cell leukemia virus type 1 and type 2 infected cells by a caspase-3 dependent mechanism involving Bcl-2 cleavage [J]. Blood, 2001, 98(13): 3762-3769.
- [24] Sun QM, Matta H, Preet MC. The human herpes virus 8. encoded viral FLICE inhibitory protein protects against growth factor withdrawal-induced apoptosis via NF- κ B activation [J]. Blood, 2003, 101(5): 1956-1961.
- [25] 许晓巍, 许小平, 易克, 等. 地塞米松对三氧化二砷诱导淋巴瘤细胞凋亡与 NF- κ B 活化及相关基因表达的影响 [J]. 中华血液学杂志, 2005, 26(4): 227-231.
- Xu XW, Xu XP, Yi K, et al. Effects of dexamethasone on arsenic trioxide induced apoptosis, NF- κ B activation and gene expression in lymphoma cell line [J]. Chin J Hematol, 2005, 26(4): 227-231.
- [26] 周岱翰. 中药抗肿瘤研究的评析与前景 [J]. 新中医, 2008, 40(11): 1-3.
- Zhou DH. Evaluation and prospects in study on antitumor mechanism of traditional Chinese medicine [J]. New J Tradit Chin Med, 2008, 40(11): 1-3.
- [27] 陈治水, 贾丹兵, 李春雷, 等. 自制健脾灵片治疗老年慢性溃疡性结肠炎 85 例 [J]. 中医杂志, 2010, 51(2): 145-146.
- Chen ZS, Jia DB, Li CL, et al. Treatment of Jianpilingpian on 85 cases of senile chronic ulcerative colitis [J]. J Tradit Chin Med, 2010, 51(2): 145-146.
- [28] 王彦芳, 秦林, 王焱, 等. 中药抗病毒作用研究进展 [J]. 医学综述, 2008, 14(22): 3488-3490.
- Wang YF, Qin L, Wang Y, et al. Research progress in antiviral effects of traditional Chinese medicine [J]. Med Recapitulate, 2008, 14(22): 3488-3490.
- [29] Chen R, Alvero AB, Silasi DA, et al. Inflammation, cancer and chemoresistance: taking advantage of the toll-like receptor signaling pathway [J]. Am J Reprod Immunol, 2007, 57(2): 93-107.

(收稿: 2009-11-27 修回: 2010-05-15)

欢迎订阅 2011 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》(ISSN 1003-5370; CN 11-2787/R), 是由中国科学技术协会主管, 中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的、全国性中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊, 由中国科学院院士陈可冀教授担任总编辑。本刊主要栏目设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、实验研究、博士之窗、临床经验、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、继续教育园地、病例报告、中医英译、临床报道、会议纪要等。2001 年被新闻出版总署评为“双效期刊”, 列入中国期刊方阵; 2002—2009 年连续 8 年被评为“百种中国杰出学术期刊”; 连续 3 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助 (2003—2008 年); 2006、2007、2008、2010 年获“中国科协精品科技期刊工程项目资助期刊”。并被美国《医学索引》(Index Medicus/Medline)、美国《化学文摘》(Chemical Abstract, CA)、俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ, VINITI)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希国际期刊指南》(Ulrich's International Periodicals Directory)、波兰《哥白尼索引》(Index of Copernicus, IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(Center for Agriculture and Bioscience International, CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引 (WPRIMW) 等多种国际检索系统收录。为中国科技核心期刊, 每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中名列前茅。

本刊为月刊, 大 16 开, 2011 年版面扩大至 144 页, 铜版纸印刷, 每月 20 日出版, 国内定价为 20.00 元/期, 全年定价 240.00 元; 国内外公开发售。国内读者在全国各地邮局均可订阅, 邮发代号: 2-52。国外代号: M640, 由中国国际图书贸易总公司 (北京 339 信箱) 发行。亦可直接汇款本社邮购, 地址: 北京市西苑操场 1 号, 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091。电话: 010-62886827, 6287759; 传真: 010-62874291; E-mail: cjm@cjm.cn; 网址: http://www.cjm.cn