

新风胶囊对佐剂性关节炎大鼠心肌纤维化的影响及机制研究

汪元 刘健 朱艳

摘要 **目的** 探讨益气健脾通络中药复方新风胶囊对佐剂性关节炎(AA)大鼠心肌纤维化的影响及其作用机制。**方法** 60只Wistar雄性大鼠随机分为正常对照组(12只)和模型组(48只),除正常对照(NC)组外,每只大鼠右足跖皮内注射弗氏完全佐剂(CFA)0.1 mL致炎,制备AA大鼠模型。致炎后第19天将AA模型大鼠组随机分为4组:新风胶囊(XFC)组、甲氨喋呤(MTX)组、雷公藤多甙片(TPT)组和模型对照(MC)组,并分组给药30天后处死,采用透射电镜观察各组大鼠心肌组织超微结构;反转录酶-聚合酶链锁反应(RT-PCR)法及Western blot法测定各组大鼠心肌组织基质金属蛋白酶(MMP9)、基质金属蛋白酶组织抑制因子1(TIMP1)mRNA及蛋白表达水平。**结果** (1)电镜观察结果显示,AA大鼠心肌细胞间胶原纤维增生明显,呈现心肌纤维化趋势。MTX、TPT、XFC组均能有效改善心肌超微结构变化,而3组间比较,XFC组大鼠心肌细胞形态完整,细胞核清晰,细胞间仅有少量胶原纤维,明显好于其他两组。(2)与NC组比较,MC组大鼠心肌组织MMP9 mRNA及蛋白表达水平明显上调,而TIMP1 mRNA和蛋白表达水平明显下调($P < 0.01$);与MC组比较,XFC组MMP9 mRNA及蛋白表达水平均下降,TIMP1 mRNA及蛋白表达水平明显上升,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 益气健脾通络中药复方新风胶囊可以有效抑制AA大鼠心肌纤维化,其机制可能与降低心肌组织MMP9 mRNA及蛋白表达,提高心肌组织TIMP1 mRNA及蛋白表达水平,调节MMP9/TIMP1平衡,改善心肌细胞外基质代谢有关。

关键词 新风胶囊;佐剂性关节炎;心肌纤维化;基质金属蛋白酶;基质金属蛋白酶组织抑制因子

Effects of Xinfeng Capsule on Myocardial Fibrosis in Adjuvant Arthritis Rats and Its Mechanism Research WANG Yuan, LIU Jian, and ZHU Yan Department of Rheumatology, Anhui Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hefei (230038), China

ABSTRACT **Objective** To study effects of Xinfeng Capsule (XFC, a Chinese herbal compound for benefiting qi, invigorating Pi, and dredging collaterals) on myocardial fibrosis in adjuvant arthritis (AA) rats and its mechanism study. **Methods** Sixty male Wistar rats were randomly divided into the normal control (NC) group ($n=12$) and the model control (MC) group ($n=48$). Except rats in the NC group, Freund's complete adjuvant (0.1 mL) was intracutaneously injected from the right hind limb to prepare the AA rat model. On the 19th day of inflammation rats in the AA model group were randomly divided into four groups, i.e., the XFC group, the methotrexate (MTX) group, the Tripterygium wilfordii polycoride Tablet (TPT) group, and the MC group, 12 in each group. Rats were sacrificed after 30-day medication. The myocardial ultrastructure was observed under transmission electron microscope. The mRNA and protein expression levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) were detected using RT-PCR and Western blot respectively. **Results** (1) Results under electron microscope showed obvious hyperplasia of collagen fibers in myocardial cells of AA rats, which indicated the trend of myocardial fibrosis. The myocardial ultrastructural changes could be effectively improved in the MTX group, the TPT group, and the XFC group. The morphology of myocardial cells in the XFC group was

基金项目:国家中医药重点学科中医痹病学建设项目(No. 国中医药发[2009]30号);安徽高校省级自然科学研究重点项目(No. KJ2010A218);安徽省“115”新安医药研究与开发产业创新团队;安徽中医学院科技创新团队项目(No. 2010TD005);安徽中医内科应用基础与开发研究省级实验室项目(No. 科条[2008]150号)

作者单位:安徽省中医院风湿病科(合肥 230038)

通讯作者:汪元, Tel: 0551-62850102, E-mail: echowang0268@yahoo.com.cn

contact, with clear nucleus, and little collagen fibers, which was better than the other groups. (2) Compared with the NC group, the mRNA and protein expression levels of MMP-9 in the myocardial tissue of the MC group were obviously up-regulated, while the mRNA and protein expression levels of TIMP-1 were obviously down-regulated ($P < 0.01$). The mRNA and protein expression levels of MMP-9 decreased, and the mRNA and protein expression levels of TIMP-1 obviously increased in the XFC group, showing statistical difference when compared with the MC group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusions XFC could effectively inhibit the myocardial fibrosis of AA rats. Its mechanisms might be correlated with inhibiting the mRNA and protein expression levels of MMP-9, improving the mRNA and protein expression levels of TIMP-1, adjusting the balance of MMP-9/TIMP-1, and improving the metabolism of myocardial extracellular matrix.

KEYWORDS Xinfeng Capsule; adjuvant arthritis; myocardial fibrosis; matrix metalloproteinase; tissue inhibitor of matrix metalloproteinase

类风湿关节炎(RA)是以对称性多关节炎为主要临床表现的慢性自身免疫性疾病,主要侵犯关节滑膜,造成关节骨破坏、功能障碍,预后不良,随着病情的进展可累及全身多脏器,由于心脏富含结缔组织,故易出现不同程度的心脏受累表现。本研究组前期研究发现佐剂性关节炎(adjuvant arthritis, AA)大鼠存在不同程度的心功能下降,且大鼠心肌细胞间胶原纤维明显增生,呈现心肌纤维化趋势^[1]。近年来,人们认识到细胞外基质成分合成与降解失衡与心肌纤维化形成关系密切,其中基质金属蛋白酶(MMP)与基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)的调节起着重要的作用^[2]。AA是免疫性关节炎最为经典的动物造模方法,是研究类风湿关节炎最常选用的动物模型之一^[3]。本实验通过观察益气健脾通络中药复方新风胶囊对AA大鼠心肌细胞超微结构及心肌细胞MMP9、TIMP1 mRNA及蛋白表达的影响,探讨其作用机制。

材料与方法

1 动物 清洁级雄性Wistar大鼠60只,鼠龄5~6个月,体重(200.0 ± 10.7)g,由安徽省医学科学研究所动物房提供。

2 药物 新风胶囊(XFC):由安徽中医学院第一附属医院制剂中心提供,药物组成主要有薏苡仁、黄芪、蜈蚣、雷公藤等,每粒胶囊含生药浸出物0.5g,批号:20081129;雷公藤多甙片(TPT):10mg/片,上海医科大学红旗制药厂生产,批号:20081102;甲氨蝶呤(MTX):2.5mg/片,上海医药集团信谊药厂生产,批号:20090104。

3 试剂及仪器 弗氏完全佐剂(FCA):由美国Sigma公司出品;羊抗MMP9、TIMP1多克隆抗体购自美国Santa Cruz公司(se-6840);Trizol试剂盒由TIANGEN Biotech公司提供;超薄切片机(瑞典LKB

公司);HITACHI H 600型透射电镜(日本HITACHI公司);Penguin-600 CL-Olympus BX51图像分析系统(美国BIOPAC公司);紫外可见分光光度计(日本SHIMADZU公司,型号:UV2401PC);PCR扩增仪(德国Biometra公司,型号:T1-Thermoblock, T-Gradient Thermoblock);电泳仪(美国Amersham公司,型号:EPS-301);凝胶图像分析仪(美国Bio-RAD公司,型号:Gel Doc XR)。

4 方法

4.1 造模方法 将60只Wistar雄性大鼠适应性喂养1周后,随机分为正常对照(NC, 12只)组和模型组(MC, 48只)组,除NC组外,每只大鼠右足跖皮内注射FCA 0.1 mL致炎,制备AA大鼠模型^[4]。致炎后第19天将AA模型大鼠随机分为4组:XFC组、MTX组、TPT组及MC组,每组12只。

4.2 给药方法 致炎后第19天开始分组给药,剂量相当于临床用量的10倍。XFC组:将XFC混悬液按1 mL/100 g的剂量灌胃,每天1次;MTX组:将MTX研成细末,加生理盐水制成混悬液(每毫升含MTX 0.3 mg),按1 mL/100 g的剂量灌胃,每周1次,未给药的实验日,给予生理盐水灌胃,1 mL/100 g,每天1次;TPT组:将TPT研成细末,加生理盐水制成混悬液(每mL含TPT 1mg),按1 mL/100 g的剂量灌胃,每天1次;NC组及MC组均予生理盐水灌胃,1 mL/100 g,每天1次。连续给药30天,造模第49天,各组大鼠留取标本以待检测。

4.3 观察指标及检测方法

4.3.1 心肌细胞超微结构观察 参考文献[5], 3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)腹腔注射麻醉动物,开胸取左心室游离壁中层心肌组织,于冰上迅速切为1 mm³大小,立即置于戊二醛缓冲液中4℃前固定2 h,磷酸缓冲液浸洗30 min,1%锇酸固定1 h,磷酸缓冲液再次浸洗

后乙醇梯度脱水,环氧树脂 Epon 812 浸透、包埋,美兰染色后光学显微镜下定位,超薄切片机制作超薄切片,醋酸铀、柠檬酸铅染色后,于 HITACHI H 600 型透射电镜下观察、拍照,观察心肌组织超微结构。

4.3.2 大鼠心脏组织 MMP9、TIMP1 mRNA 的表达 采用 RT-PCR 测定。各组大鼠处死后,取左心室靠近心尖处组织 100 mg 于去酶的冷冻管中,立即置于液氮中固定,然后转入低温冰箱 -80 ℃ 保存,备用。MMP9、TIMP1 及 GAPDH 引物序列采用 Primer 5.0 软件设计,由上海生工生物工程技术有限公司合成。

MMP 9 mRNA 引物序列为:上游: 5'-CGTGGATC-CGACGACGTGAATGG CA-3' 下游: 5'-TGCGAAT-TCACGTCGAACCTCCAGAGG-3' (扩增片段长度为 613 bp); TIMP1 引物序列:上游: 5'-CCCAACCCAC-CCACAGACAGC-3', 下游: 5'-AACGGCCCGCGAT-GAGAACT-3' (扩增片段长度为 254bp); 内参照 GAPDH 引物序列为:上游: 5'-TCCACCACCCTGTTGCTG-TAG-3'; 下游: 5'-CCACAG TCCATG CCATCACT-3', 扩增片段长度为 450bp。

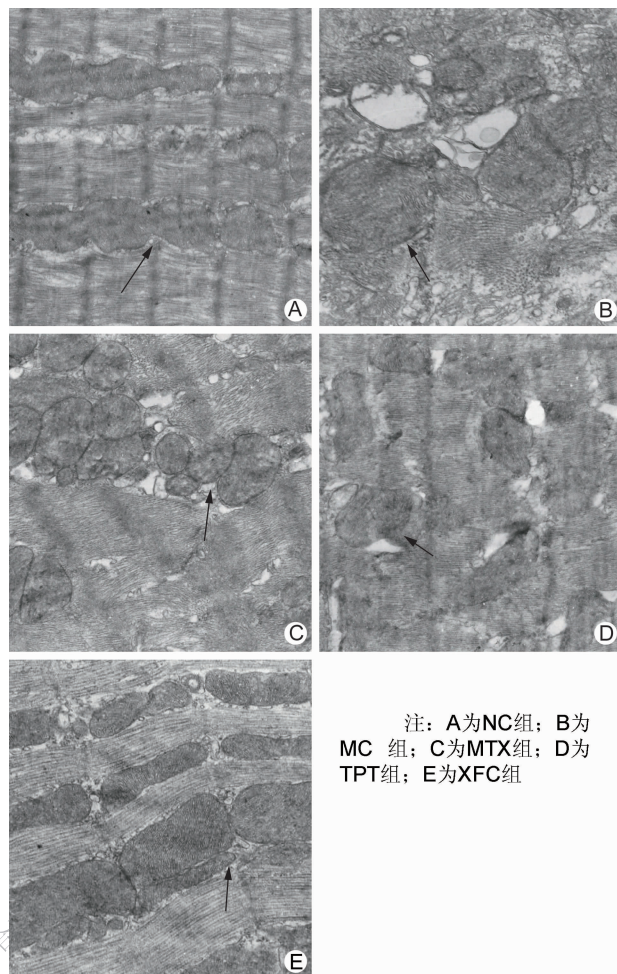
按 Trizol 试剂盒抽提纯化操作方法提取心肌细胞总 RNA,取适量 RNA 溶液经 1% 琼脂糖凝胶电泳和紫外分光光度计定性和定量。在 PCR 仪上进行逆转录反应,体系为 20 μL,反应参数 70 ℃ 5 min, 42 ℃ 50 min, 95 ℃ 5 min。以 GAPDH 为内对照,PCR 反应正义引物 (10 μmol/L) 0.5 μL、反义引物 (10 μmol/L) 0.5 μL、Premix 12.5 μL、Cdna 1.5 μL、灭菌水 10 μL。PCR 反应参数为 94 ℃ 变性 1.5 min, 56 ℃ 退火 1 min, 72 ℃ 延伸 1 min, 循环 35 次。最后在 72 ℃ 延伸 10 min。反应结束后,取 PCR 产物 5 μL 进行 1% 琼脂糖凝胶电泳,经溴化乙啶 (EB) 染色后在紫外分析仪下根据相对分子质量的大小进行结果判断,用 Quantity One 软件对特异性电泳条带进行分析,计算电泳条带的累计光密度 (IOD),以 MMP9/GAPDH、TIMP1/GAPDH 的 IOD 比值作为心脏组织 MMP9 mRNA、TIMP1 mRNA 表达的相对含量。

4.3.3 大鼠心脏组织 MMP9、TIMP1 蛋白表达水平 采用 Western blot 法检测。参照文献 [6],用单去污剂裂解液提取心肌细胞蛋白质,考马斯亮蓝测定蛋白浓度,用 Western blot 法检测 MMP9、TIMP1 蛋白表达,用 BANDSCAN 软件测定凝胶各条带的积分吸光度 (integrated absorbance, IA) 值,以 β-actin 为内参照,以 MMP9/β-actin、TIMP1/β-actin 比值表示 MMP9、TIMP1 蛋白表达水平。

4.4 统计学方法 采用 SPSS 11.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠心肌超微结构变化 (图 1 A-E) 透射电镜显示:NC 组大鼠心肌细胞形态完整,线粒体呈椭圆形排列在肌丝之间,线粒体嵴呈同心圆或纵行排列,嵴密集,细胞核清晰,细胞间有少量胶原纤维。MC 组大鼠心肌细胞肿胀,肌丝排列紊乱,Z 线模糊,肌纤维溶解、断裂,线粒体增生肿胀,嵴稀疏,部分空泡化,细胞核染色质边集,细胞间胶原纤维增生明显。MTX 组大鼠心肌细胞形态完整,肌节各带较模糊,肌丝排列基本规则,线粒体成圆形或椭圆形排列在肌丝之间,部分线粒体肿胀有空泡化,细胞核清晰,细胞间有较多胶原纤维。TPT 组大鼠心肌细胞形态模糊,Z 线模糊,肌丝排列紊乱,线粒体成圆形或椭圆形排列在肌丝之间,部分线粒体肿胀有空泡化,细胞核清晰,细



注: A为NC组; B为MC组; C为MTX组; D为TPT组; E为XFC组

图 1 各组大鼠心肌组织超微结构 (醋酸铀加柠檬酸铅染色, $\times 15\ 000$)

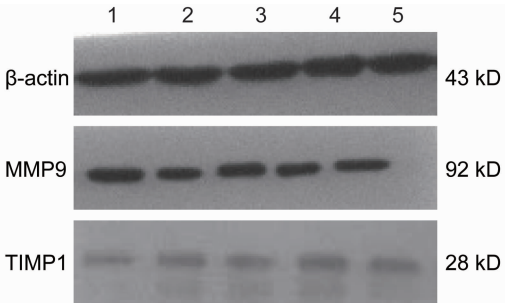
表 1 各组大鼠心肌组织 MMP9、TIMP1 mRNA 及蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMP9 mRNA	MMP9 蛋白表达	TIMP1 mRNA	TIMP1 蛋白表达
NC	12	0.21 ± 0.02	0.58 ± 0.05	0.53 ± 0.12	0.45 ± 0.09
MC	12	0.47 ± 0.08 **	0.84 ± 0.09 **	0.25 ± 0.05 **	0.30 ± 0.06 **
MTX	12	0.26 ± 0.03 Δ	0.80 ± 0.01	0.42 ± 0.08 Δ	0.35 ± 0.13 Δ
TPT	12	0.36 ± 0.08 Δ	0.61 ± 0.09 Δ	0.51 ± 0.08 $\Delta\Delta$	0.42 ± 0.09 $\Delta\Delta$
XFC	12	0.25 ± 0.10 Δ	0.68 ± 0.08 $\Delta\bigcirc$	0.50 ± 0.08 $\Delta\Delta$	0.39 ± 0.07 $\Delta\Delta\bigcirc$

注:与 NC 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 MC 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与 TPT 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与 MTX 组比较, $\bigcirc P < 0.05$, $\bigcirc\bigcirc P < 0.01$

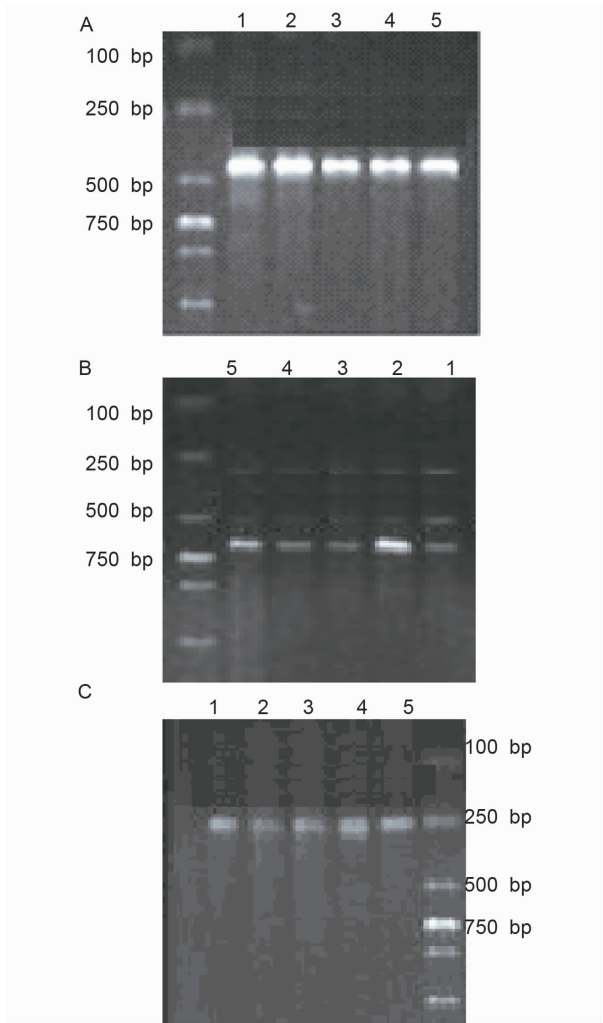
胞间有较多胶原纤维。XFC 组大鼠心肌细胞形态完整,肌节各带清晰,肌丝排列规则,线粒体成圆形或椭圆形排列在肌丝之间,部分略微肿胀,线粒体嵴呈同心圆或纵行排列,嵴密集,细胞核清晰,细胞间有少量胶原纤维。

2 各组大鼠心肌组织 MMP9、TIMP1 mRNA 及蛋白表达水平的变化(表 1,图 2、3) 与 NC 比较,MC 组



注:1 为 MC 组;2 为 NC 组;3 为 MTX 组;4 为 TPT 组;5 为 XFC 组

图 3 各组大鼠心脏组织 MMP9、TIMP1 蛋白电泳图



注: 1 为 NC 组;2 为 MC 组;3 为 TPT 组;4 为 XFC 组;5 为 MTX 组; A 为 GAPDH mRNA; B 为 MMP9 mRNA; C 为 TIMP1 mRNA

图 2 各组大鼠心脏组织 MMP9、TIMP1 mRNA 电泳图

的 MMP9 mRNA 及蛋白的表达水平均明显上调 ($P < 0.01$),TIMP1 mRNA 及蛋白表达的水平明显下调 ($P < 0.01$);与 MC 组比较,MTX 组 MMP9 mRNA 的表达水平下调 ($P < 0.05$),TIMP1 mRNA 及蛋白表达的水平均明显上调 ($P < 0.05$);TPT 组和 XFC 组 MMP9 mRNA 及蛋白的表达水平均明显下调 ($P < 0.05$),TIMP1 mRNA 及蛋白表达明显上调 ($P < 0.01$);与 TPT 组比较,XFC 组 TIMP1 蛋白表达水平下调 ($P < 0.05$);与 MTX 组比较,XFC 组 MMP9 蛋白的表达水平均明显下调 ($P < 0.05$),TIMP1 蛋白表达的水平上调 ($P < 0.05$)。

讨 论

RA 是以慢性、进行性、破坏性关节滑膜炎症为主要表现的自身免疫性疾病,本病除累及四肢大小关节外,还常伴有关节外脏器病变,甚至可引起重要脏器的血管炎而危及生命。心脏因含有丰富的结缔组织和血管而更易受累,最新的 Meta 分析结果显示^[7]:RA 患者伴发心血管病变的风险增加了 48%,心肌梗死和脑血管意外的发生风险分别增高了 68% 和 41%,充血性心力衰竭的风险也显著增加。RA 心血管事件的发生率为普通人群的 3.96 倍,其作为心血管疾病一种独立的危险因素和糖尿病相当^[8]。因此,对 RA 心脏病变的研究越来越受到风湿学界的重视。

本研究组前期研究发现^[9],AA 大鼠的心率、心脏指数、左室收缩末压、左室舒张末压显著升高,左室内压上升/下降最大速率显著下降,心功能降低。心功能改变的重要环节是左室重构,心肌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成或降解异常是引起左室重构的重要原因,心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是心肌间质重构的具体表现,也是导致心功能不全进展的重要因素之一。心肌纤维化过程中心脏成纤维细胞增殖并向肌成纤维细胞表型转化,合成过量胶原等 ECM 成分,同时 ECM 降解减少。而 MMPs 是参与降解细胞外基质的最重要酶系, MMPs 被丝氨酸蛋白酶、纤溶酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶、激肽及组织蛋白酶 G 等激活后降解基质胶原,使心肌失去基质胶原支持并出现排列紊乱。血清及心肌 MMPs 活性增加与心室重构、左心室扩大有相关性^[10]。TIMPs 是 MMPs 的内源性特异性抑制物,分为 TIMP1、TIMP2、TIMP3、TIMP4。其中 TIMP1 能抑制大多数 MMPs 的活性从而抑制左室扩张。MMPs 与 TIMPs 共同调节 ECM 的代谢, MMPs/TIMPs 的失衡是导致心肌纤维化的主要机制之一^[11]。

本课题组在文献研究及长期临床实践的基础上提出了 RA“从脾论治”的观点,认为 RA 的中医病机是脾虚湿盛,气血亏虚,痰瘀互结,在临床上多呈现虚实夹杂,痰瘀互结的特征,提出“益气健脾通络”的治疗方法,并且创制了中药制剂“新风胶囊”,应用于临床数年,疗效显著。前期临床研究^[12]结果新风胶囊在明显改善 RA 患者关节病变的同时,还能明显改善患者心功能,降低非风湿因子、C 反应蛋白、 α 1-酸性糖蛋白、血沉、免疫球蛋白等炎症因子水平,减轻免疫炎症对心肌的损伤。

中医学认为,心脾两脏在生理上相互滋生,病理上相互影响。心与脾乃母子关系,若子盗母气或子病及母,均可因脾之失调而波及于心。两脏在经脉上相互联系,心脾之间依靠经筋、支脉之间的紧密联系,达到经气互通,相互影响。且血液循环行脉中有赖心气推动,也离不开脾之统摄。若脾胃运化无权,则宗气匮乏,引起推动无力,重者可致“宗气不下,则脉中之血凝而留止也”,则胸闷、胸痛等症随之而起。血液维持正常循环的基础是心血的充盈,但心血又离不开脾胃的供给,若胃纳脾运,心血充盈,在宗气的推动下血液运行全身,若脾胃功能失调,化源不足,血不养心,则导致心脉不利,出现惊悸、怔忡以致心痛、胸痹等病症。因此,脾气亏虚,心血不足是 RA 患者心脏病变的基本病机。

中药复方 XFC 具有益气健脾通络之功,主要成分为黄芪、薏苡仁、雷公藤、蜈蚣等,方中药物都具有不同程度的抗炎镇痛作用,且现代药理研究表明,黄芪能改善心肌能量代谢,保护细胞结构特别是线粒体结构,提高细胞内超氧化物歧化酶活性,减轻氧自由基对心肌细胞膜的损伤,从而增强心肌收缩力,改善心肌缺血^[13]。雷公藤具有免疫抑制作用,可抑制 RA 患者体内异常免疫反应,抑制血管内膜增生,雷公藤甲素可以通过抑制血管紧张素 II 诱导的心肌成纤维细胞增殖和 α 1 型前胶原合成从而抑制心肌纤维化^[14]。蜈蚣中含有的蜈蚣酸性蛋白(centipede acidic protein, CAP)能使心肌细胞的变性坏死明显改善,从而改善心肌的收缩功能^[15]。薏苡仁健脾利湿、舒筋除痹,能够降低心肌炎小鼠的血清心肌酶,提高细胞内超氧化物歧化酶活性的含量,抑制心肌细胞的免疫病理损伤^[16]。

本研究结果提示,益气健脾通络中药复方新风胶囊可能通过降低心肌组织 MMP9 mRNA 及蛋白表达,提高心肌组织 TIMP1 mRNA 及蛋白表达水平,调节 MMP9/TIMP1 平衡,改善 ECM 的代谢,延缓 AA 大鼠心肌纤维化进程,改善 AA 大鼠心功能。

心肌纤维化是一个复杂的病理过程,与机体免疫系统及多种细胞因子有关,炎症、细胞凋亡、细胞信号调节等均与其发生有关。MMPs/TIMPs 在心肌纤维化的发生发展过程中发挥重要作用,但 MMPs/TIMPs 又受到多种因素不同环节的调节。目前有关 MMPs/TIMPs 在心肌纤维化发展过程中的具体作用途径及中药干预机制仍有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 朱艳,刘健,曹云祥. 佐剂关节炎大鼠心功能变化与细胞因子、调节 T 细胞和 Foxp3 表达的相关性[J]. 中国康复, 2011, 26(1): 6-9.
- [2] Mchomvu EF, Cheng YZ. Matrix metalloproteinases and their effects in myocardial fibrosis[J]. J Hunan Normal Univ(Med Sci), 2006, 3(3): 75-81.
- [3] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991: 305.
- [4] 徐叔云, 卞如谦, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 719-720.
- [5] 孟建中, 彭侃夫, 耿明. 尿毒症大鼠心肌超微结构和细胞内钙离子代谢的变化[J]. 解放军医学杂志, 2002, 27(1): 969-970.
- [6] Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat[J]. Circ Res, 1985, 57: 84-95.

- [7] Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(9): 1524-1529.
- [8] Růček V, Němec P. Rheumatoid arthritis – an independent risk factor for cardiovascular disease [J]. Vnitr Lek, 2012, 58(11): 834-838.
- [9] 汪元, 刘健, 朱艳. 新风胶囊对 AA 大鼠心功能和脑钠肽水平的影响 [J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(5): 438-440.
- [10] Graham HK, Horn M, Trafford AW. Extracellular matrix profiles in the progression to heart failure [J]. Acta Physiol, 2008, 194(1): 3-21.
- [11] 刘筠, 李自普. 基质金属蛋白酶及其抑制剂与心肌纤维化的研究进展 [J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(8): 805-807.
- [12] Cao YX, Liu J, Zhu Y. Effect of Xinfeng Capsule on the cardiac function in patients with rheumatoid arthritis [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(10): 738-743.
- [13] 王滨, 姜博仁, 周苏宁. 黄芪防治心血管疾病的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(2): 162-164.
- [14] 徐朝军, 宋岚, 尹晓清, 等. 雷公藤甲素抑制血管紧张素 II 诱导的心肌成纤维细胞增殖及胶原合成的研究 [J]. 中国临床药理学与治疗, 2008, 13(5): 499-501.
- [15] 赵志国, 李军云, 蒋晔, 等. 蜈蚣酸性蛋白对急性心力衰竭大鼠心功能的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(2): 106-109.
- [16] 文彩虹, 许新华, 周政涛, 等. 注射用薏苡仁油防治薏环类药物化疗相关心脏不良反应的临床观察 [J]. 肿瘤, 2009, 29(10): 1003-1005.

(收稿: 2012-04-28 修回: 2012-07-25)

· 征订启事 ·

《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》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担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖; 2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”, 列入中国期刊方阵; 2003—2012 年连续 10 年被评为“百种中国杰出学术期刊”; 3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助; 4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助; 4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”。并被多种国内外知名检索系统收录, 如: 中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国医学索引 (MEDLINE)、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引 (WPRIM) 等; 为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, 被编入《中文核心期刊要目总览》, 每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本, 月刊, 144 页; 铜版纸印刷, 彩色插图。国内定价: 20.00 元/期。全年定价: 240.00 元。国际标准刊号: ISSN 1003-5370, 国内统一刊号: CN 11-2787/R, 国内邮发代号: 2-52, 国外代号: M640。国内外公开发行, 在各地邮局均可订阅, 也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京市海淀区西苑操场 1 号, 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091; 电话: 010-62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010-62874291; E-mail: cjim@cjim.cn; 网址: <http://www.cjim.cn>