

· 临床论著 ·

慢性浅表性胃炎脾气虚与脾胃湿热证患者尿液¹H-NMR 的代谢组学研究

施旭光¹ 邹忠杰² 吴美音¹ 曾元桂¹ 连至诚³ 黄曼婷¹ 龚梦鹃²

摘要 目的 观察慢性浅表性胃炎(chronic superficial gastritis, CSG)脾气虚及脾胃湿热证患者尿液代谢组学变化,为两种中医证型的科学辨证提供依据。**方法** 分别收集 CSG 脾气虚证、脾胃湿热证患者(各 10 例)和健康志愿者(10 名)的尿液进行核磁共振氢谱(proton nuclear magnetic resonance spectroscopy, ¹H-NMR)检测,综合采用多变量统计学方法中主成分分析(principal component analysis, PCA)、偏最小二乘判别分析(partial least square discriminant analysis, PLS-DA)及单变量统计分析方法测定相关代谢标志物的含量。**结果** PLS-DA 显示,脾气虚证、脾胃湿热证患者及健康志愿者尿液代谢状态可相互区分,在脾气虚证患者和健康志愿者尿液中共筛选得到谷氨酸、甲硫氨酸、α-酮戊二酸、二甲基甘氨酸、肌酐、牛磺酸及葡萄糖 7 种差异代谢产物;在脾胃湿热证患者和健康志愿者尿液中筛选得到 2-羟基丁酸、氧化三甲胺、牛磺酸、马尿酸 4 种差异代谢产物;在脾气虚证和脾胃湿热证患者中筛选得到岩藻糖、β-羟基丁酸、丙氨酸、谷氨酸、甲硫氨酸、琥珀酸、柠檬酸、肌酐、葡萄糖、乳酸及马尿酸 11 种差异代谢产物。**结论** CSG 脾气虚证与脾胃湿热证患者的代谢差异主要体现在糖代谢、脂类代谢、氨基酸分解代谢方面,基于¹H-NMR 的代谢组学技术可用于临床不同中医证型的分类研究。

关键词 慢性浅表性胃炎;脾气虚证;脾胃湿热证;代谢组学;核磁共振氢谱;尿液

Metabonomics Study on Urine ¹H-NMR in Chronic Superficial Gastritis Patients with Pi-qi Deficiency Syndrome/Pi-Wei Dampness-heat Syndrome SHI Xu-guang¹, ZOU Zhong-jie², WU Mei-yin¹, ZENG Yuan-gui¹, LIAN Zhi-cheng³, HUANG Man-ting¹, and GONG Meng-juan² 1 School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510006); 2 School of Chinese Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou (510006); 3 First College of Clinical Medicine, Guangdong University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510006)

ABSTRACT Objective To observe metabolomic changes in urine of chronic superficial gastritis (CSG) patients with Pi-qi deficiency syndrome (PQDS) or Pi-Wei dampness-heat syndrome (PWDHS), thereby providing scientific evidence for syndrome typing of them. **Methods** Urine samples were collected from CSG patients with PQDS/PWDHS and healthy volunteers, 10 in each group. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H-NMR) based metabonomic analysis was performed on urine samples. Contents of related biomarkers were analyzed by principal component analysis (PCA), partial least square discriminant analysis (PLS-DA), and univariate statistical analysis. **Results** PLS-DA analysis showed that metabolites among CSG patients with PQDS/PWDHS and healthy volunteers could be mutually distinguished. Seven differentially identified metabolites were screened from urines of CSG patients with PQDS and healthy volunteers included glutamate, methionine, α-oxoglutarate, dimethylglycine, creatinine, taurine, and glucose. Four differentially identified metabolites were screened from urines of CSG patients with PWDHS and healthy volunteers included 2-hydroxybutyric acid, trimethylamine oxide, taurine,

基金项目:广东省科技计划项目(No. 2011B061300096)

作者单位:1.广州中医药大学中药学院(广州 510006);2.广东药学院中药学院(广州 510006);3.广州中医药大学第一临床医学院(广州 510006)

通讯作者:施旭光, Tel: 020-39358096, E-mail: sxg6902@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.12.1427

and hippuric acid. Eleven differentially identified metabolites were screened from urines of CSG patients with PQDS and PWDHS included fucose, β -hydroxybutyric acid, alanine, glutamate, methionine, succinic acid, citric acid, creatinine, glucose, hippuric acid, and lactic acid. Conclusion The metabolic differences of CSG patients PQDS and PWDHS mainly manifested in glycometabolism, lipid metabolism, and amino acids catabolism, and $^1\text{H-NMR}$ based metabonomics may be used in classified study of Chinese medical syndrome typing.

KEYWORDS chronic superficial gastritis; Pi-qi deficiency syndrome; Pi-Wei dampness-heat syndrome; metabonomics; proton nuclear magnetic resonance spectroscopy; urine

慢性浅表性胃炎(chronic superficial gastritis, CSG)是胃黏膜上皮受到各种致病因子,如药物、微生物、毒素和胆汁返流等反复侵袭而发生的慢性浅表性持续性的炎症性病变^[1]。现代医学认为,CSG 的发病因素主要与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染、自身免疫机制、胃黏膜损伤因子持续存在、年龄因素及遗传因素等密切相关,其中 Hp 感染是 CSG 发生的重要原因之一^[2]。临床上 CSG 的中医证型分布较多,《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]将其分为 5 个证型,包括肝胃不和证、饮食停滞证、脾胃湿热证、寒热错杂证及脾胃虚弱证。目前,国内有学者采用代谢组学方法对慢性胃炎湿热证患者的唾液进行初步分析,发现湿热蕴脾证患者白氨酸、苯丙氨酸、丙酸盐等物质含量与正常组比较有明显差异^[4]。也有学者采用蛋白质组学方法对 CSG 脾虚与脾胃湿热证患者物质能量代谢基因差异表达进行比较,结果表明,不同中医证型患者体内脂类、蛋白质、核酸、糖类、微量元素和能量代谢存在明显的差异^[5]。但目前尚未见采用代谢组学的方法研究 CSG 不同证型体内物质代谢的报道。

核磁共振氢谱(proton nuclear magnetic resonance spectroscopy, $^1\text{H-NMR}$)代谢组学是通过分析核磁共振谱图中不同化学位移的色谱信号,获取海量的数据信息,并利用生物信息学及各种数学方法对数据分析处理,寻找规律,推断相应代谢物水平的高低,从而得到体内代谢组的总体信息的过程^[6]。近年来,代谢组学已在中医证型、中医疾病诊断、中药复方及其配伍理论、中药活性成分筛选、中药作用机制及中药毒性评价等中医药现代研究领域得到广泛应用,并显示出巨大的应用价值^[7,8]。本研究以两个较常见的 CSG 中医证型脾气虚证和脾胃湿热证为切入点,结合 $^1\text{H-NMR}$ 代谢组学技术,分别对相应患者的尿液进行检测分析,并通过与正常人群比较,观察 CSG 脾气虚证及脾胃湿热证患者机体内源性代谢产物的差异,以期进一步进行数据挖掘分析,寻找引起代谢差异的相关通路,为从系统生物

学水平探讨中医“证”的本质及临床诊断治疗 CSG 疾病提供客观依据。

资料与方法

1 诊断标准 CSG 西医诊断标准参照中华医学会消化病学分会 2000 年 5 月井冈山会议“全国慢性胃炎研讨会共识”的标准制定^[9]。中医脾胃湿热证和脾气虚证辨证分型标准参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)标准制定^[3]。

2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合上述诊断标准并经胃镜检查(12 个月内有效)确诊为 CSG,中医辨证属脾气虚证、脾胃湿热证;(2)年龄 18~60 岁;(3)口腔黏膜正常;(4)患者知情同意。排除标准:肝、胆、胰及肠道器质性病变、胃黏膜糜烂、肠化生、不典型增生、胃息肉、消化性溃疡、胃癌、糖尿病、结缔组织及精神病等全身性疾病者。

3 一般资料 20 例均为 2012 年 9 月—2013 年 6 月广州中医药大学第一附属医院内科门诊的 CSG 患者,均未合并其他严重疾病,生化指标未见明显异常。其中中医辨证为脾胃湿热证 10 例,男性 4 例,女性 6 例,年龄 20~57 岁,平均 (37.45 ± 4.32) 岁;病程 0.5~8.0 年,平均 (2.85 ± 0.23) 年。辨证为脾气虚证 10 例,男性 5 例,女性 5 例,年龄 19~59 岁,平均 (36.12 ± 5.42) 岁;病程 1~12 年,平均 (3.15 ± 0.15) 年。另于广州中医药大学教职工及学生中招募 10 名健康志愿者作为正常对照组,其中男性 5 名,女性 5 名,年龄 19~55 岁,平均 (35.24 ± 4.12) 岁。3 组性别、年龄及脾胃湿热证与脾气虚证患者病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4 主要仪器与试剂 Bruker AVANCE III 500 MHz 全数字化超导核磁共振谱仪,瑞士 Bruker 公司;CT14RD 高速冷冻离心机,上海天美科学仪器有限公司;5 mm 核磁管,美国 WILMAD LAB GLASS;叠氮化钠(NaN_3 , 99.9%),广州瑞舒生物科技有限公司;重水(D_2O , 99.9%, 含 0.05 wt.% TSP- d_4),美国

Sigma 公司。

5 标本收集 收集上述人员中段尿液,并于 4 ℃、3 500 r/min 离心 10 min,取上清液,置于 -20 ℃ 冰箱保存备用。待全部尿液收集完成后,室温下解冻,取 400 μL 尿液置离心管中,加入 200 μL 磷酸缓冲液 (0.2 mol/L Na₂HPO₄ ~ 0.2 mol/L NaH₂PO₄, pH 7.4,用重水配制),静置 20 min 后 4 ℃、3 500 r/min 离心 10 min,取上清液 500 μL 移入 5 mm 核磁管中,待测下述指标。

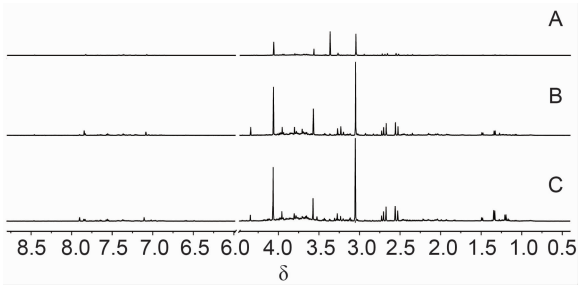
6 NMR 数据采集 实验温度恒定为 298 K,采用含有预饱和的 1D-NOESY 脉冲序列压制水峰,总回波时间 2nτ = 100 ms。为使采样后的磁化矢量完全恢复到热平衡态,弛豫延迟时间为 4 s;检测谱宽为 10 KHz,混合时间 0.15 s,自由感应衰减 (free induction decay, FID) 信号累加次数 128 次,采样点数 64 k。采用线宽为 0.3 Hz 的指数窗函数进行傅里叶变换。运用软件 MestReNova 6.1 (Mestrelab Research S.L, Santiago de Compostela, Spain) 对所获图谱进行手动相位和基线校正后,参照 TSP (δ0.0) 对¹H-NMR 谱的化学位移进行定标。

7 NMR 数据分析及统计学方法 按 δ0.01 等间隔在 δ0.5 ~9.5 区域分段积分,将所得数据转换为 ASCII 文件输出至 Excel 2007 (Microsoft Inc., Bellevue, WA) 中进行下一步处理。为消除饱和和水峰时引起的谱线差异及由于尿素与溶剂交换质子后发生的部分饱和转移造成的尿素信号差异,将区域 δ4.48 ~5.98 设为 0 积分段。各分段积分值进行归一化处理后乘以 10 000 导入 SIMCA-P 12.0 (Umetrics AB, Umea, Sweden),经 Pareto 标度化预处理后,进行主成分分析 (principal component analysis, PCA) 及偏最小二乘判别分析 (partial least square discriminant analysis, PLS-DA),分析结果以得分图 (score plot) 和载荷图 (loading plot) 表示。采用 *t* 检验比较各代谢物组间差异, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组尿液¹H-NMR 图谱分析 (图 1) 脾气虚证和脾胃湿热证 CSG 患者尿液中的代谢物差异主要体现在氨基酸类、有机酸类和酮体等物质含量的不同。代谢谱峰的归属主要依据化学位移值、峰列分情况及耦合常数,参考 Human Metabolome Database (HMDB)、Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 及 METLIN (https://metlin.

scripps.edu/index.php) 等数据库及相关文献报道以确定最终的化合物结构。



注:A 为 CSG 脾气虚证组;B 为正常对照组;C 为 CSG 脾胃湿热证组

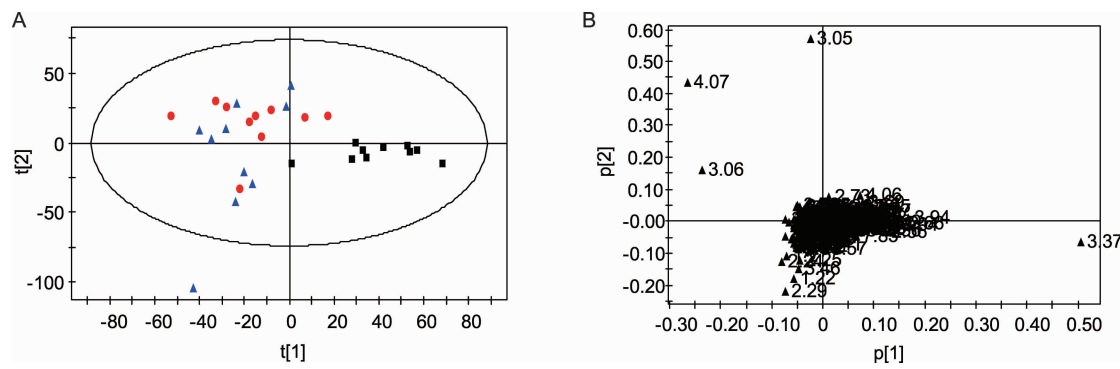
图 1 各组尿液¹H-NMR 图谱分析

2 ¹H-NMR 图谱模式识别分析 (图 2、3,表 1) 本实验使用多变量统计分析中的 PCA 及 PLS-DA 对脾气虚组、脾胃湿热组及正常对照组尿液¹H-NMR 图谱进行模式识别分析。3 组样本代谢物主成分 (principal component, PC) 积分值大致沿 t[1] 轴可见一定的分组趋势,但总体分组效果不佳,各组组内样本存在一定差异,表现为部分样本相对离散,尤其脾胃湿热组样本组内差异较大。为寻找 CSG 脾气虚和脾胃湿热证患者的代谢差异物质,进一步进行 PLS-DA 分析,各得分图结果表明,3 组样本沿 t[1] 轴可见明显的分组趋势,提示不同组别之间存在代谢产物的差异。为验证模型的预测能力,保证模型正确,采用 7 倍交叉验证法对 PLS-DA 模型的可靠性进行验证,结果表明,本研究具有较高的可靠性。

3 与 CSG 相关潜在生物代谢标志物鉴定 (表 2) 本文采用 PLS-DA 模型中变量重要性投影 (variable importance in projection, VIP) 参数评价潜在的生物标志物。选取 VIP > 1 的差异变量,再采用 *t* 检验对筛选出的差异变量进行验证。按照上述原则,最终在 CSG 脾气虚证患者和正常对照组尿液中筛选得到 7 种差异代谢产物,在 CSG 脾胃湿热证患者和正常对照组尿液中筛选得到 4 种差异代谢产物,而在 CSG 脾气虚证和脾胃湿热证患者中筛选得到 11 种差异代谢产物,结果表明,不同证型的 CSG 患者存在机体代谢差异性。

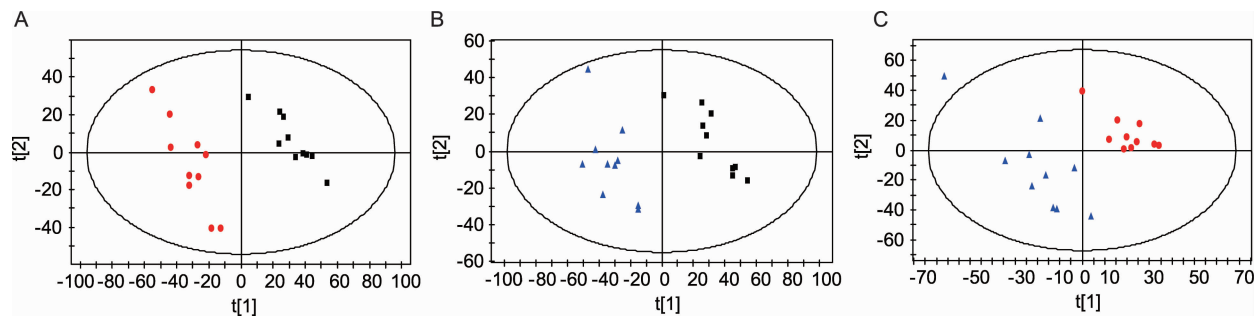
表 1 PLS-DA 模型参数

PLS-DA 模型	R ² X (cum)	R ² Y (cum)	Q ² (cum)
CSG 脾气虚证患者 ~ 正常对照	0.329	0.965	0.831
CSG 脾气虚证患者 ~ CSG 脾胃湿热证患者	0.340	0.931	0.741
CSG 脾胃湿热证患者 ~ 正常对照	0.289	0.902	0.671



注:A 为得分图,B 为荷载图;正常对照组(●),CSG 脾气虚组(■),CSG 脾胃湿热组(▲)

图2 3组尿液代谢物PCA分析得分图及荷载图



注:A 为 CSG 脾气虚证患者(■)与正常对照组(●)得分图;B 为 CSG 脾胃湿热证患者(▲)与正常对照组(●)得分图;C 为 CSG 脾气虚证患者(■)与 CSG 脾胃湿热证患者(▲)得分图

图3 3组尿液代谢物PLS-DA分析得分图

表2 与 CSG 相关潜在代谢标志物

代谢物	化学位移 (δ)	脾气虚与正常对照组		脾气虚与脾胃湿热组		脾胃湿热与正常对照组	
		P	FC	P	FC	P	FC
岩藻糖	1.23(d)	/	/	0.003	0.43	/	/
β -羟基丁酸	1.25(d)	/	/	0.008	0.61	/	/
	2.45(t)	/	/	0.008	0.41	/	/
2-羟基丁酸	1.36(s)	/	/	/	/	0.010	0.56
丙氨酸	1.50(d)	/	/	0.025	0.47	/	/
谷氨酸	2.13(m)	0.037	0.46	0.030	0.42	/	/
甲硫氨酸	2.14(s)	0.043	0.53	0.035	0.48	/	/
	2.16(m)	0.037	0.39	0.034	0.32	/	/
琥珀酸	2.43(s)	/	/	0.004	0.53	/	/
α -酮戊二酸	2.44(t)	0.017	0.30	/	/	/	/
	3.02(t)	0.028	0.58	/	/	/	/
柠檬酸	2.66(d)	/	/	0.046	2.62	/	/
二甲基甘氨酸	2.91(s)	0.042	0.63	/	/	/	/
肌酐	3.05(s)	0.007	0.49	0.047	0.59	/	/
	4.07(s)	0.007	0.57	/	/	/	/
氧化三甲胺	3.26(s)	/	/	/	/	0.022	0.70
牛磺酸	3.42(t)	0.029	2.16	/	/	0.003	0.37
葡萄糖	3.86(m)	0.017	1.60	0.039	0.84	/	/
马尿酸	3.97(d)	/	/	/	/	0.040	1.25
	7.56(t)	/	/	/	/	0.040	1.91
	7.66(t)	/	/	0.010	4.12	/	/
	7.84(d)	/	/	0.008	4.85	0.020	2.68
乳酸	4.18(q)	/	/	0.025	0.42	/	/

注:s: 单峰, d: 双峰, t: 三重峰, m: 多重峰, q: 四重峰; FC: 前一组相对于后一组含量的倍数变化

讨 论

本研究结果表明,与正常对照组比较,脾气虚证患者尿液中牛磺酸、葡萄糖含量升高,而谷氨酸、甲酸氨酸、二甲基甘氨酸、肌酐、 α -酮戊二酸含量降低,提示脾气虚证患者存在氨基酸分解代谢异常、三羧酸循环抑制。

谷氨酸代谢异常与中枢疲劳有关^[10],脾气虚证患者尿液谷氨酸含量降低,与该证型临床多表现为神疲懒言、体倦乏力的证候相一致。甲硫氨酸是一碳循环中的重要代谢物^[11],甘氨酸在氧化—抗氧化平衡中具有重要作用^[12],尿液中甲硫氨酸、二甲基甘氨酸含量降低,反映氨基酸分解代谢异常。 α -酮戊二酸是三羧酸循环的中间产物^[13],其变化异常表明脾气虚证存在三羧酸循环代谢抑制。

另外,本研究结果表明,与正常对照组比较,脾胃湿热证患者尿液中马尿酸含量升高,而氧化三甲胺、牛磺酸、2-羟基丁酸含量降低,提示脾胃湿热证患者存在脂类代谢异常,并伴随肠道环境改变。

牛磺酸是胆汁酸盐的重要组成部分,后者参与脂肪的消化过程,脾胃湿热证患者尿液中牛磺酸降低可能是机体脂质代谢失调的一种表现^[14]。马尿酸来自于消化道微生物产生的腐败产物^[15],氧化三甲胺与肠道菌群的代谢有关^[16],脾胃湿热证患者尿液中马尿酸、氧化三甲胺含量的异常反映了肠道微生物菌群的失调。现代医学认为,肠道菌群与宿主和外环境间存在相互依赖、相互制约的统一关系。正常情况下,肠道菌群为宿主提供刺激免疫功能、消化吸收、三大营养物质的合成及防御疾病等生理作用,而宿主则为肠道菌群提供生存条件。这一平衡系统受到破坏时,肠道菌群会在种类、数量和定位上出现异常改变,人体就会出现腹泻、便秘、消化不良等症状。这与付肖岩等^[17]的研究结果“慢性腹泻脾胃湿热证与脾虚证患者存在不同的肠道菌群失调”相一致。

此外,本研究发现 CSG 脾气虚证与脾胃湿热证患者存在较大的代谢物差异,主要体现为脾气虚证患者尿液中岩藻糖、葡萄糖、琥珀酸、乳酸、肌酐、 β -羟基丁酸、丙氨酸、谷氨酸、甲硫氨酸含量明显较低,而柠檬酸、马尿酸含量明显较高,提示上述两种中医证型主要存在糖代谢、脂类代谢及氨基酸代谢的差异。

岩藻糖是由岩藻糖苷酶参与含岩藻糖基的糖蛋白、糖脂等生物活性大分子的分解代谢产物。于淑芬^[18]研究表明,胃十二指肠系统伤害作用的主要化学保护物质是岩藻糖蛋白,它由胃黏膜细胞分泌并存在于胃黏液中。已知胃溃疡患者胃液、血浆及尿液中岩藻糖含量降

低。本研究中,脾气虚证患者尿液中岩藻糖含量较湿热证患者低,这可能与脾气虚证病史较长,慢性炎症症状明显相关。乳酸是糖酵解过程中由葡萄糖无氧降解而成^[19],柠檬酸、琥珀酸是三羧酸循环的中间产物,三羧酸循环是机体获得能量的主要方式,结合与正常对照组结果比较,可以看出,脾气虚证存在有氧代谢和无氧酵解失衡,出现糖代谢紊乱。 β -羟基丁酸是脂肪酸在肝脏中 β -氧化后的中间代谢产物^[20],是肝脏输出能源的一种形式,其含量降低提示脂类代谢水平低下。脾气虚证患者尿液中丙氨酸、谷氨酸、蛋氨酸含量均较脾胃湿热证低,提示其氨基酸分解代谢水平低下,蛋白合成不足。肌酸与机体能量代谢密切相关,脾气虚证患者尿液肌酐含量的减少亦提示其整体代谢水平低下。

本研究基于¹H-NMR 研究 CSG 不同中医证型的尿液代谢组学,PLS-DA 结果表明脾气虚证、脾胃湿热证患者及健康志愿者间尿液代谢产物可以两两区分,不同证型间存在各自独特的代谢特点,提示代谢组学分析技术可运用于临床不同中医证型的分类研究,同时为科学辨证提供依据。

参 考 文 献

- [1] 赵彩娇, 范郁山. 灵龟八法治疗慢性浅表性胃炎(脾胃虚寒型)临床研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(7): 1741-1742.
- [2] 萧树东, 徐国铭主编. 中华胃肠病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 332-333.
- [3] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 134.
- [4] 童宁宁. 慢性胃炎湿热蕴脾证唾液代谢组的初步研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
- [5] 杨泽民, 陈蔚文, 王颖芳, 等. 慢性浅表性胃炎脾虚与脾胃湿热证患者物质能量代谢基因差异表达研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(9): 1180-1187.
- [6] Reo NV. NMR-based metabolomics [J]. Drug Chem Toxicol, 2002, 25(4): 375-382.
- [7] Wang P, Sun H, Lv H, et al. Thyroxine and reserpine-induced changes in metabolic profiles of rat urine and the therapeutic effect of Liuwei Dihuang Wan detected by UPLC-HDMS[J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 53(3): 631-645.
- [8] Su ZH, Li SQ, Zou GA, et al. Urinary metabonomics study of anti-depressive effect of Chaihu-Shu-Gan-San on an experimental model of depression induced by chronic variable stress in rats [J]. J Pharm Biomed Anal, 2011, 55(3): 533-539.
- [9] 中华医学会消化病分会. 全国慢性胃炎研讨会共识[J].

- 中华消化杂志, 2000, 20(3): 199-201.
- [10] 邢雅玲, 余林中. 睡眠剥夺机制和中医药干预的进展[J]. 中药药理与临床, 2003, 19(6): 47-49.
- [11] Salemi G, Gueli MC, D'Amelio M, et al. Blood levels of homocysteine, cysteine, glutathione, folic acid, and vitamin B₁₂ in the acute phase of atherothrombotic stroke[J]. Neurol Sci, 2009, 30(4): 361-364.
- [12] Anderson ME. Glutathione: an overview of biosynthesis and modulation[J]. Chem Biol Interact, 1998, 111-112: 1-14.
- [13] 廖艳, 彭双清, 颜贤忠, 等. 抗结核药物利福平肝毒性时效关系的代谢组学[J]. 中国医学科学院学报, 2007, 29(6): 730-737.
- [14] Snell-Bergeon JK, Maahs DM, Ogden LG, et al. Evaluation of urinary biomarkers for coronary artery disease, diabetes and diabetic kidney disease[J]. Diabetes Technol Therapeutics, 2009, 11(1): 1-9.
- [15] Lin Li, Wang JN, Ren JX, et al. Metabonomics analysis of the urine of rats with qi deficiency and blood stasis syndrome based on NMR techniques[J]. Chin Sci Bull, 2007, 52(22): 3068-3073.
- [16] 邹忠杰, 龚梦鹃, 王淑美, 等. 双黄连口服液抗炎作用的代谢组学研究[J]. 中成药, 2013, 35(1): 15-19.
- [17] 付肖岩, 劳绍贤, 黄志新, 等. 慢性腹泻脾胃湿热证与肠道菌群的关系[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2005, 13(4): 223-225.
- [18] 于淑芬. 物理因子治疗十二指肠溃疡的作用机理[J]. 国外医学·物理医学与康复学分册, 1986, 6(2): 31.
- [19] 李英帅, 王琦, 袁卓珺. 阳虚体质者血清和尿液的核磁共振代谢组学[J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(11): 2521-2527.
- [20] 叶文华, 龚梦鹃, 邹忠杰. 巴戟天抗炎作用的代谢组学研究[J]. 中药与临床, 2013, 4(3): 22-29.
- (收稿: 2014-03-13 修回: 2015-08-10)

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2016 年《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—2014 年连续 12 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”; 2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目。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, 128 页; 铜版纸印刷, 彩色插图。国内定价: 25.00 元/期。全年定价: 300.00 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。国内外公开发售, 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>。