

基于关联规则挖掘治疗多发性硬化所用中药 对患者 T 细胞亚群的影响

张 奇^{1,2} 李 涛¹ 许勇钢³ 杨晓红³

摘要 目的 应用关联规则和统计学方法分析李涛教授治疗多发性硬化(MS)所用中药对 MS 患者外周血 T 细胞亚群的影响,为优化处方提供依据。**方法** 整理中国中医科学院西苑医院病例采集系统所录入的门诊及病房 MS 患者的资料。采用 SPSS 17.0 和 SPSS Clementine 12.0 软件 Aprior 模块分析中药与 T 细胞亚群变化的关系。**结果** 柴胡、白芍、枳壳、白术、甘草为最常用药物组合,常加附子和土茯苓。附子关联于 Th1 细胞下降(置信度 83.78%,支持度 36.26%),Th1 细胞下降关联于附子(置信度 71.26%,支持度 36.26%),附子与 Th1 细胞下降存在明显关联关系。柴胡、白芍、枳壳、白术、甘草、附子组方可降低 MS 患者 Th1 细胞,升高 Th2 细胞,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 柴胡、白芍、枳壳、白术、甘草、附子和土茯苓组合能降低 MS 患者外周血中 Th1 细胞,升高 Th2 细胞,其中附子对 Th1、Th2 的上述改变起重要作用。

关键词 多发性硬化; 关联规则; 辅助 Th1 淋巴细胞

Effect of Chinese Herbs Used in Treating Multiple Sclerosis on T Subsets Using Association Rules
ZHANG Qi^{1,2}, LI Tao¹, XU Yong-gang³, and YANG Xiao-hong³ 1 Department of Encephalopathy, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 2 Dongsheng Community Health Service Center of Haidian District, Beijing (100192); 3 Department of Blood Disease, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

ABSTRACT Objective To analyze the effect of Chinese herbs used by Prof. LI Tao on peripheral blood T subsets in treating multiple sclerosis (MS) by using association rules and statistical methods, thereby providing evidence for optimizing prescriptions. **Methods** Data of MS inpatients and outpatients recorded by data collecting system, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences were resorted. The relationship between Chinese herbs and T cell subsets were analyzed using SPSS17.0 and Aprior module in SPSS Clementine 12.0. **Results** *Radix bupleuri*, *Radix Paeoniae alba*, *Fructus Aurantii*, *Atractylodes*, and *Radix Glycyrrhizae* were most commonly used herbal combinations. *Radix Aconiti lateralis preparata* and *Rhizoma Smilacis glabrae* were often added. *Radix Aconiti lateralis preparata* was associated with decreased Th1 cells (confidence level 83.78%, supportive level 36.26%). Decreased Th1 cell was associated with *Radix Aconiti lateralis preparata* (confidence level 71.26%, supportive level 36.26%). *Radix Aconiti lateralis preparata* was obviously associated with decreased Th1 cells. *Radix Bupleuri*, *Radix Paeoniae alba*, bitter orange, *Atractylodes*, *Radix glycyrrhizae*, and *Radix Aconiti lateralis preparata* could reduce peripheral blood Th1 subsets of MS patients and elevate Th2 subsets (all $P < 0.01$). **Conclusions** The herbal combination of *Radix Bupleuri*, *Radix Paeoniae alba*, *Fructus Aurantii*, *Atractylodes*, *Radix Glycyrrhizae*, *Rhizoma Smilacis glabrae*, and *Radix Aconiti lateralis preparata* could lower peripheral blood Th1 cells and elevate Th2 cells, and prevent the relapse of MS possibly by reducing Th1 cells and elevating Th2 cells. Especially *Radix Aconiti lateralis preparata* played important roles in aforesaid changes of Th1 and Th2.

KEYWORDS multiple sclerosis; association rules; helper Th1 lymphocyte

作者单位:1. 中国中医科学院西苑医院脑病一科(北京 100091);2. 北京市海淀区东升镇社区卫生服务中心(北京 100192);3. 中国中医科学院西苑医院血液科(北京 100091)

通讯作者:李 涛, Tel: 010-62835332, E-mail: lt0016@263.net

DOI: 10.7661/CJIM.2016.04.0425

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统(central nervous system, CNS)自身免疫介导的炎性脱髓鞘病变^[1]。对于 MS 的治疗目前尚未有行之有效的方法。尤其是对于缓解期预防复发的治疗用药,更是亟待解决的问题。中国中医科学院西苑医院李涛教授应用中药治疗 MS 已积累 10 余年病例资料表明,中医药可以延长 MS 复发间期,减少年平均复发次数^[2]。T 淋巴细胞在 MS 患者中枢自身免疫反应中有着重要的作用^[3]。MS 发病与产生干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ) 的 Th1 细胞有关^[4]。CD4⁺CD25⁺的 Foxp3 Treg 和分泌 IL-10 的 Treg 细胞在 MS 中起重要作用^[5]。然而,由于 MS 复发缓解周期长达数月甚至数年,缓解期症状相对稳定,短期内难以观察到中药疗效,中药处方存在较大盲目性。本研究采用关联规则数据挖掘法探寻李涛教授治疗多发性硬化的中药对 T 细胞亚群的影响,为优化中药处方、探讨治疗机制提供依据。

资料与方法

1 MS 诊断标准 参照 Poser CM 诊断标准^[6]制定。

1.1 复发缓解型 MS (RRMS) 复发诊断标准 出现新的或原有神经系统症状恶化,暗示白质病变,持续 48 h 以上,残疾状况评分量表(expanded disability status scale, EDSS)评分增加 ≥ 1.0 分。

1.2 RRMS 缓解期诊断标准 神经系统症状稳定,持续 3 个月 EDSS 评分无变化。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)确诊为 RRMS;(2)未用其他免疫抑制剂治疗;(3)治疗前和治疗结束后有 T 细胞亚群检查报告。排除标准:(1)原发进展型或继发进展型 MS;(2)治疗前或/和治疗后无 T 细胞亚群检查报告。

3 一般资料 收集 2009 年 1 月—2013 年 12 月就诊于中国中医科学院西苑医院门诊和病房,确诊为 RRMS 患者 273 人次,涉及处方 171 张,T 细胞亚群检查单 273 张。这些患者病例资料皆含有治疗前后有血液科使用流式细胞检测的 T 细胞亚群检查结果(采用美国 Beckman Coulter 公司流式细胞仪三色荧光直接免疫法检测,以 FSC/SSC 设门,确定淋巴细胞群,获取 10^4 个细胞,应用 EXPO32 软件分析结果)。

4 治疗措施 急性期:急性期症状明显加重按照 MS 治疗规范给予糖皮质激素冲击治疗;有症状加重和 Th1 细胞增高,患者不愿意采用激素治疗者,或单

纯 Th1 细胞增高者采用中药治疗。缓解期:为防止复发,采用中药治疗。糖皮质激素:甲基强的松龙 500 ~ 1 000 mg,加入 5% 葡萄糖注射液 500 mL 中缓慢静脉滴注,每日 1 次,连续 3 日;随后剂量依次减半,疗程不变,至减量为 125 mg,每日 1 次,连续 3 日;继之口服泼尼松片 1 mg/(kg · d),并以 1 周减量 5 mg 的速度逐渐减量至停药。糖皮质激素治疗前和治疗后(10 ~ 14 日)抽取静脉血检查 T 细胞亚群。中药治疗:根据患者就诊时症状,辨证论治,随症加减。每日 1 剂,水煎服,每月 7 ~ 10 剂。

5 数据挖掘

5.1 数据挖掘的数据预处理 用药后 Th1、CD4 和总 T 细胞下降取值定为 1,不变或上升取值定为 0;CD8、Th2、CD25 上升取值定为 1,不变或下降取值定为 0(注:治疗指标变化有利于减轻疾病时取值为 1,反之,不利于疾病发展取值为 0)。治疗中药“有”取值定为 1,“无”取值定为 0。包括补充缺失数据,剔除错误数据和合并有影响 T 细胞变化的用药(例如糖皮质激素、硫唑嘌呤等)资料,去除频次 < 5 的中药。

5.2 数据挖掘 (1)描述性分析:将资料按以上数据处理规定输入 Excel 表中,建立数据库,分析药物使用频率,并根据高频药物性味归经,归纳总结治疗法则。(2)关联规则分析:采用 SPSS Clementine 12.0 中的 Aprior 模块为挖掘工具来探讨中药与 T 细胞亚群各指标间的关系。关联规则置信度设为 70%,支持度设为 30%。

6 分组方法 根据关联规则所得结果,服用中药治疗病例资料按某种(些)药再分组,某种(些)药物对 T 细胞亚群某个(几个)指标存在关联。皮质激素组作为药物治疗对照组。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 进行统计分析,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 4 例患者采用糖皮质激素治疗前后 T 细胞亚群变化比较(表 1) 糖皮质激素治疗后,患者 Th1 降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。余 T 细胞亚群差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2 171 张处方中使用频次前 10 位中药及其性味归经(表 2) 处方中共涉及 90 余味中药。使用频率 $> 70\%$ 的中药为白术、甘草、柴胡、白芍、枳壳。以归肝、脾经药物为主。

表 1 4 例糖皮质激素治疗前后 T 细胞亚群变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	CD4 (%)	CD8 (%)	CD4/CD8	CD25 (%)	Th1 (%)	Th2 (%)	总 T 细胞 (%)
治疗前	39.20 ± 1.64	30.53 ± 6.18	1.73 ± 0.22	1.44 ± 0.27	29.30 ± 3.19	1.53 ± 0.14	75.40 ± 6.92
治疗后	41.45 ± 1.66	28.10 ± 4.71	1.44 ± 0.27	1.73 ± 0.22	22.75 ± 2.76*	1.48 ± 0.18	74.95 ± 6.08

注:与治疗前比较,*P < 0.01

表 2 使用频次前 10 位的中药及其性味归经

药名	用药频次	频率 (%)	性味	归经
白术	159	92.98	温,甘、苦	脾、胃经
甘草	156	91.23	平,甘	心、肺、脾胃经
柴胡	137	80.12	微寒,苦、辛	肝、胆经
白芍	137	80.12	微寒,苦、酸	肝、脾经
枳壳	130	76.02	温,苦、辛、酸	胃、大肠经
防风	99	57.90	微温,辛、甘	肝、脾经
土茯苓	98	57.31	平,淡、甘	肝、脾胃、肾经
赤芍	94	54.97	微寒,苦	肝经
附子	74	43.27	大热,辛、甘	心、肾、脾经
蝉蜕	65	38.01	寒,甘	肺、肝经

3 中药与 T 细胞亚群关联分析(表 3) 设定最小置信度为 70%,最小支持度为 30%。经 Aprior 模块分析得出附子关联于 Th1 下降(支持度 36.26%,置信度 83.78%);Th1 下降关联于附子(支持度 36.26%,置信度 71.26%)。附子与 Th1 下降存在明显关联性。以有无中药附子为标准,将中药组分为有附子和无附子两组,两组性别、年龄和病程比较(表 4),差异无统计学意义(P > 0.05)。

表 3 中药与 T 细胞亚群关联分析

前项(中药)	后项(T 亚群)	支持度 (%)	置信度 (%)
附子	Th1 下降	36.26	83.78
附子,白术	Th1	34.50	83.10
附子,甘草	Th1	33.33	82.61
Th1 下降	附子	36.26	71.26

注:除 Th1 外的其他 T 细胞亚群不符合最小支持度和最小置信度,故与中药关联关系未能列出。

表 4 有/无附子方组患者一般资料 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例次	性别 (女/男)	平均年龄 (岁)	平均病程 (年)
无附子方	75	64/11	43.5 ± 1.2	5.3 ± 0.6
有附子方	59	51/8	48.2 ± 1.6	4.7 ± 0.7

表 5 有/无附子组治疗前后 T 细胞亚群变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例次	时间	CD4 (%)	CD8 (%)	CD4/CD8	CD25 (%)	Th1 (%)	Th2 (%)	总 T 细胞 (%)
无附子方	75	治疗前	39.31 ± 0.76	26.98 ± 1.05	1.63 ± 0.08	4.96 ± 0.24	15.09 ± 0.79	2.33 ± 0.09	72.69 ± 0.97
		治疗后	39.42 ± 0.77	26.95 ± 1.03	1.71 ± 0.14	4.68 ± 0.25	20.91 ± 0.99**	2.05 ± 0.08*	72.35 ± 0.96
有附子方	59	治疗前	37.89 ± 0.84	26.58 ± 1.13	1.57 ± 0.07	4.62 ± 0.33	23.39 ± 1.20 ^Δ	1.77 ± 0.07 ^Δ	70.28 ± 1.07
		治疗后	38.16 ± 0.81	25.99 ± 1.05	1.63 ± 0.08	4.86 ± 0.28	14.61 ± 0.79**	2.21 ± 0.09**	69.84 ± 1.01

注:与本组治疗前比较,*P < 0.05,**P < 0.01;与无附子方组同期比较,^ΔP < 0.01

4 有/无附子组治疗前后 T 细胞亚群变化比较(表 5) 治疗前无附子方组 Th1 低于有附子方组, Th2 高于有附子方组,差异有统计学意义(P < 0.01)。无附子方组治疗后 Th1 细胞高于治疗前,Th2 细胞低于治疗前,差异均有统计学意义(P < 0.01, P < 0.05);有附子方组治疗后 Th1 细胞低于治疗前,Th2 细胞高于治疗前,差异亦有统计学意义(P < 0.01)。

5 糖皮质激素及中药附子对 Th 细胞影响比较(表 6) 糖皮质激素和含有附子中药方均可降低 Th1 细胞。有附子方组 Th1 降低幅度大于糖皮质激素组,差异有统计学意义(P < 0.05);有附子方组 Th2 细胞治疗后升高,与糖皮质激素组比较,差异亦有统计学意义(P < 0.05)。

表 6 糖皮质激素组及有附子方组 Th 细胞比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例次	Th1 (%)	Th2 (%)
糖皮质激素	4	-6.55 ± 1.01	-0.05 ± 0.10
有附子方	59	-8.78 ± 1.42*	0.44 ± 0.11*

注:与糖皮质激素比较,*P < 0.05

讨 论

MS 病因和发病机制比较复杂,其机制尚不清楚。根据流行病学、分子生物学、免疫学遗传学研究提示,MS 可能在易感基因基础之上,受环境因素影响,感染因素触发自身免疫,导致自身免疫疾病造成中枢神经系统白质髓鞘脱失及轴突损伤而发病。经典观念认为 MS 是 CD4⁺T 细胞介导细胞免疫异常为主的自身免疫疾病^[3]。

根据细胞所分泌细胞因子不同将 CD4⁺ 细胞分类,Th1 和 Th2 细胞属于 CD4⁺T 细胞亚型。Th1 细胞分泌干扰素 γ (interferon- γ , INF- γ), IL-2 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α),参与细

胞免疫及迟发型超敏性炎症反应^[7]。Th1 细胞分泌炎症细胞因子 INF- γ , 可以刺激炎症趋化因子释放、黏附分子的表达, 进而可能导致髓鞘和轴突的损伤^[8], 促进 MS 及其动物模型实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 的发病。Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-10, IL-4、IL-5 作用于 B 细胞, 提高 B 细胞产生抗体的能力, IL-10 可下调 Th1 细胞。而 Th1 分泌的 INF- γ 可抑制 Th2 细胞的增殖^[9]。Th1 与 Th2 平衡及两者产生细胞因子在 MS 中起到关键作用。由 Th1 向 Th2 细胞因子转化将有益于 MS 病情。有文献报道, T 细胞可产生的促炎因子与 MS 复发有关, 在 RRMS 患者中, 复发时可见到促炎因子或趋化因子上升, 包括主要由 Th1 产生的 INF- γ ^[10]。Gurevich M 等^[11] 研究显示, RRMS 患者由缓解向复发转换与抑制 Th1 的失衡, 导致持续炎症反应有关。故 MS 患者复发时 Th1 升高, Th1 升高可作为 RRMS 复发预示指标。

Yagi Y 等^[12] 研究发现, 经大剂量甲强龙冲击治疗的复发的 RRMS 患者外周血中 IL-2, INF- γ 浓度下降, 产生 IL-2 和 INF- γ 细胞数减少。同时 Pitzalis C 等^[13] 对 22 例糖皮质激素患者治疗前后外周血 CD4, CD8 亚群进行观察, 并未发现治疗前后 CD4 和 CD8 有明显变化。说明糖皮质激素可能通过降低 Th1 细胞来减少 IL-2 和 INF- γ 等促炎因子分泌。Wang HY 等^[14] 研究 16 例使用甲强龙冲击治疗的复发 RRMS, 结果显示, 治疗后患者外周血中 Th1 (CD4⁺ CXCR3⁺) 比例值降低。本研究可以看出, 糖皮质激素组患者治疗前 Th1 水平较高, 经糖皮质激素冲击治疗后, 患者 Th1 细胞下降, 证明了糖皮质激素对于免疫系统作用通过降低 Th1 细胞, 减少促炎因子分泌。

治疗前无附子方组的 Th1 细胞低于采用糖皮质激素及有附子中药方组; Th2 比较, 细胞高于糖皮质激素和有附子中药方组。而糖皮质激素组和有附子中药方组患者治疗前 Th1 与 Th2 比较, 差异无统计学意义。无附子方药物组多用于急性期患者采用激素冲击治疗后, 口服激素减量或刚停用激素时 Th1 较低水平, 无附子中药方对 Th 细胞影响数据受到使用前 Th 水平的影响, 与糖皮质激素治疗组和有附子中药方组无可比性。有附子中药方组与糖皮质激素治疗组比较, 有附子中药方组不仅降低 Th1 幅度大于糖皮质激素, 而且在降低 Th1 同时, 可以提高 Th2 水平。由于本研究糖皮质激素患者病例数较少, 糖皮质激素降低 Th1 作用是否次于有附子中药方组仍需增加前者样本量来研究。附子对于 Th1 有明显的降低作用, 且较糖

皮质激素而言, 不良反应较少, 本研究患者服用附子先煎 1 h, 无 1 例出现中毒, 所以附子可以用于 MS 缓解期控制患者 Th1 水平的药物之一。

MS 临床表现以肢体无力或瘫痪, 言语障碍, 走路不稳、共济失调, 视力障碍等特点, 属中医学“痿证”。目前国内多从肾论治^[15,16], 而从本研究用药可以看出并治五脏六腑, 尤其是肝、脾经用药居多。疏肝健脾同时, 多配合温阳、祛毒治法。李涛教授采用四逆散加白术作为 MS 中药治疗基础方。

《神农本草经》记载附子可治疗“寒湿踈蹇, 拘挛膝痛, 不能行步”等症状, 与 MS 症状相似。《朱氏集验方》中记载芍药甘草附子汤主治“脚弱无力、步行艰难”。日本著名汉方医家矢数道明先生多加用附子治疗拘挛疼痛, 不能行走的患者^[17]。现代药理实验发现, 附子主要有效成分乌头碱有抗炎、镇痛活性^[18,19]。附子在临床中常用于治疗风湿性关节炎等症, 疗效明确, 主要是通过抑制降低炎症介质产生、抑制促炎细胞因子释放, 发挥抗炎作用^[20]。附子还可以作用于机体免疫系统。早在 1997 年的研究就发现乌头碱有显著提高对照组和实验组小鼠巨噬细胞递呈抗原的能力, 促进免疫应答反应^[21]。附子多糖能够刺激淋巴细胞和脾脏细胞抗体产生, 具有免疫促进作用^[22], 亦有报道附子多糖成分可以促进免疫活化后 T 细胞的凋亡^[23]。

本研究中通过关联分析和治疗前后统计学可以看出患者服用附子后, Th1 明显降低, 说明附子可以降低 MS 患者 Th1 细胞, 调节患者 T 细胞亚群比例, 进而(可能)减轻患者炎症反应, 为预防 MS 再复发的作用提供了临床间接证据。但如何作用于免疫系统系统机制有待于进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Herz J, Zipp F, Siffrin V. Neurodegeneration in autoimmune CNS inflammation [J]. *Exp Neurol*, 2010, 225(1): 9-17.
- [2] 周宇倩, 毛文琴, 张晓君, 等. 疏肝健脾固髓方对多发性硬化复发的影响初步报告 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(1): 31-34.
- [3] Sospedra M, Martin R. Antigen-specific therapies in multiple sclerosis [J]. *Int Rev Immunol*, 2005, 24(5-6): 393-413.
- [4] Mony JT, Khoroshki R, Owens T. Chemokine receptor expression by inflammatory T cells in EAE [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8(4): 187.
- [5] Kleinewietfeld M, Hafler DA. Regulatory T cells in autoimmune neuroinflammation [J]. *Immunol*

- Rev, 2014, 259(1): 231-244.
- [6] Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis. Guidelines for research protocols[J]. *Ann Neurol*, 1983, 13(3): 227-231.
- [7] McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(9): 913-919.
- [8] Losy J. Is MS an inflammatory or primary degenerative disease? [J]. *J Neural Transm*, 2013, 120(10): 1459-1462.
- [9] Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease [J]. *Alternat Med Rev*, 2003, 8(3): 223-246.
- [10] Matsushita T, Tateishi T, Isobe N, et al. Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica, relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61835.
- [11] Gurevich M, Achiron A. The switch between relapse and remission in multiple sclerosis: continuous inflammatory response balanced by Th1 suppression and neurotrophic factors[J]. *J Neuroimmunol*, 2012, 252(15): 83-88.
- [12] Yagi Y, Takahashi M, Nakamura Y. Cytokine-secreting cells in relapsing multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone[J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 1997, 37(7): 575-579.
- [13] Pitzalis C, Sharrack B, Gray IA, et al. Comparison of the effects of oral versus intravenous methylprednisolone regimens on peripheral blood T lymphocyte adhesion molecule expression, T cell subsets distribution and TNFalpha concentrations in multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 1997, 74(1-2): 62-68.
- [14] Wang HY, Matsui M, Araya S, et al. Immune parameters associated with early treatment effects of high-dose intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2003, 216(1): 61-66.
- [15] 尚晓玲, 高颖. 关于多发性硬化病因病机的理论探[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2006, 12(6): 414-415.
- [16] 王燕, 杨学青, 陈晓光. 地黄饮子配合西药预防多发性硬化复发的临床疗效观察[J]. *四川中医*, 2012, 30(9): 82-83.
- [17] 矢数道明著. 汉方临床治验精粹[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010:61.
- [18] 李文兰, 于莹莹, 赵培, 等. 乌头总生物碱贴片抗炎镇痛药效学研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2008, 20(2): 339-342.
- [19] Komoda Y, Nosaka S, Takenoshita M. Enhancement of lidocaine-induced epidural anesthesia by deoxyaconitine in the rabbit[J]. *J Anesth*, 2003, 17(4): 241-245.
- [20] 陈荣昌, 孙桂波, 张强, 等. 附子及其复方中药的药理作用研究进展[J]. *中草药*, 2014, 6(45): 883-888.
- [21] 马建, 陆平成, 牧野充弘, 等. 乌头碱对小鼠腹腔巨噬细胞 Ia 抗原表达影响的研究[J]. *中国药理学通报*, 1997, 13(4): 341-344.
- [22] Zhao C, Li M, Luo YF, et al. Isolation and structural characterization of an immunostimulating polysaccharide from Fuzi [J]. *Aconitum carmichaeli* Carbohydrate Res, 2006, 341(4): 485-491.
- [23] 赵霞. 附子多糖注射液治疗风湿关节炎实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2007.

(收稿:2014-10-10 修回:2016-01-16)

《中国中西医结合杂志》获 2014 年“百种杰出学术期刊”荣誉称号

中国科技信息研究所(简称中信所)2015 年 10 月 21 日公布了最新的中国科技论文统计结果。《中国中西医结合杂志》再次获得 2014 年“百种杰出学术期刊”荣誉称号。自 2002 年中信所评选此荣誉称号以来,共计十三次评选中,我刊第十二次获得此荣誉称号。同时,我刊继续获评为“中国科技核心期刊”,并有 22 篇文章入选“中国精品科技期刊顶尖学术论文”(F5000)。