

壮药龙钻通痹方对胶原诱导型关节炎大鼠血清及滑膜 Fas/FasL 系统的影响

庞宇舟 黄 安 张青槐 陈筱悦 方 刚

摘要 **目的** 观察壮药龙钻通痹方对胶原诱导型关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)大鼠血清及滑膜 Fas/FasL 系统的影响。**方法** 60 只雄性 Wistar 大鼠随机选取 10 只作为正常对照组,其余 50 只采用牛Ⅱ胶原蛋白与弗氏不完全佐剂混合液诱导制作 CIA 模型,造模后分为模型组,甲氨蝶呤组(MTX 组),壮药龙钻通痹方高、中、低剂量组(简称壮药高、中、低剂量组),每组 10 只。模型组灌服生理盐水,MTX 组按 0.27 mg/100 g 大鼠体重灌胃 MTX 溶液,每周 1 次,灌胃 4 周;壮药高、中、低剂量组分别予以壮药龙钻通痹方汤剂(4.32、2.16、1.08 g/mL)灌胃,每日 2 次,灌胃 30 日。HE 染色观察滑膜形态变化;ELISA 法定量检测干预后大鼠血清、滑膜组织匀浆液 Fas/FasL 的表达。**结果** 正常组中为正常滑膜细胞,模型组中滑膜细胞增殖明显,下层脂肪细胞减少或变形,成纤维细胞增多,伴有淋巴细胞及单核细胞浸润;MTX 组及壮药低、中、高剂量组较模型组明显改善。与正常组比较,模型组血清及滑膜组织 Fas 表达升高,血清 FasL 表达降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组比较,MTX 组、壮药中、高剂量组血清及滑膜组织 Fas 表达降低,MTX 组、壮药低、中、高剂量组血清及 MTX 组、壮药中、高剂量组滑膜组织 FasL 表达升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);与 MTX 组比较,壮药低剂量组血清及壮药低、中剂量组滑膜组织 Fas 表达升高,壮药高剂量组血清及滑膜组织 Fas 表达降低,壮药低、中剂量组血清及滑膜组织 FasL 表达降低,壮药高剂量组血清及滑膜组织 FasL 表达升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 调节 Fas/FasL 系统介导的细胞凋亡机制,减缓类风湿关节炎的病理反应可能是壮药龙钻通痹方控制与治疗类风湿关节炎的作用机制之一。

关键词 壮药;龙钻通痹方;胶原诱导型关节炎;Fas/FasL;凋亡

Effects of Longzuan Tongbi Recipe on Fas/FasL Systems in Serum and Synovium of Collagen-induced Arthritis Rats PANG Yu-zhou, HUANG An, ZHANG Qing-huai, CHEN Xiao-yue, and FANG Gang College of Zhuang Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning (530001)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Longzuan Tongbi Recipe (LTR) on Fas/FasL systems in serum and synovium of collagen-induced arthritis (CIA) rats. **Methods** Ten rats were randomly selected from 60 male Wistar rats as a normal control group. CIA model was prepared by injecting type II bovine collagen and incomplete Freund's adjuvant mixture in the rest 50 rats. After modeling rats were divided into the model group, the methotrexate (MTX) group, high, middle, and low dose LTR groups, 10 in each group. Normal saline was administered to rats in the model group by gastrogavage. MTX solution (0.27 mg/100 g) was administered to rats in the MTX group by gastrogavage, once per week for 4 successive weeks. LTR (4.32, 2.16, 1.08 g/mL) was administered to rats in the 3 LTR groups by gastrogavage, twice per day for 30 successive days. Morphological changes of synovium were observed by HE staining. Expression levels of Fas/FasL in rat serum and synovium were quantitatively detected by ELISA. **Results** Normal synovium cells could be seen in the normal group. But they were obviously proliferated, fat cells in the lower synovium were reduced or deformed, fibroblasts were increased in the model group, accompanied with infiltration of lymphocytes and monocytes. All these changes were more obviously alleviated in the MTX group, and the 3 LTR groups. Compared with the normal control group, Fas expression level in-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81460765);广西自然科学基金资助项目(No. 2013GXNSFAA019141)

作者单位:广西中医药大学壮医药学院(南宁 530001)

通讯作者:庞宇舟, Tel: 0771-3103626, E-mail: Pangyz422@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.08.0981

creased in rat serum and synovium, serum FasL expression level decreased in the model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the model group, Fas expression level decreased in rat serum and synovium in the MTX group, high and middle dose LTR groups; Fas expression level in rat serum increased in the MTX group and 3 LTR groups; Fas expression level in synovium increased in the MTX group, high and middle dose LTR groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the MTX group, Fas expression level in serum of the low dose LTR group, and Fas expression level in synovium of low and middle dose LTR groups was elevated; Fas expression level in serum and synovium of the high dose LTR group was reduced; FasL expression level in serum and synovium of low and middle dose LTR groups was reduced; FasL expression level in serum and synovium increased of the high dose LTR group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusion LTR could control and treat rheumatoid arthritis, and its mechanism might lie in regulating Fas/FasL systems mediated cell apoptosis, and relieving pathological reaction of rheumatoid arthritis.

KEYWORDS Guangxi Zhuang medicine; Longzuan Tongbi Recipe; collagen-induced arthritis; Fas/FasL; apoptosis

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种自身免疫障碍疾病,其病理改变主要表现为持续进展性的手、足关节滑膜增生、血管翳形成及骨关节的浸润和破坏^[1],目前认为炎症细胞的异常凋亡是造成该病理表现的原因之一^[2,3]。因此,对炎症细胞的异常凋亡进行干预,成为治疗 RA 的研究热点^[4-13]。近年来,笔者在临床中运用壮药龙钻通痹方治疗 RA 取得了一定临床效果^[14]。现通过观察壮药龙钻通痹方干预胶原诱导型关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 大鼠的血清及滑膜 Fas、FasL 表达的差异,探讨壮药龙钻通痹方对 CIA 大鼠炎症细胞凋亡的影响。

材料与方法

1 动物 雄性 Wistar 大鼠 60 只,SPF 级,体重 (200 ± 30) g,由广西医科大学动物实验中心提供,实验动物生产许可证号:SCXK(桂)2009-0002,实验动物使用许可证号:SCXK(桂)2009-0004。

2 药物 壮药龙钻通痹方由飞龙掌血、大钻、八角枫、两面针、青风藤等壮药组成,壮药龙钻通痹方饮片由广西中医药大学附属瑞康医院药剂科提供;甲氨蝶呤片 (MTX, 2.5 mg/片,上海信宜药厂有限公司生产,产品批号:036130502)。

3 试剂 牛 II 胶原蛋白 (批号: C7806, Sigma), 弗氏不完全佐剂 (IFA, 批号: F5506, Sigma); 大鼠凋亡相关因子检测试剂盒 (Fas/CD95 ELISA Kit, 批号: CSB-E07324r, Cusabio)、大鼠凋亡相关因子配体检测试剂盒 (FasL ELISA Kit, 批号: CSB-E07325r, Cusabio)。

4 仪器 酶标仪 (Epoch, BioTek), 离心机 (Thermo Scientific Sorvall ST 16, 批号:

75004380), 恒温孵育箱 (型号: DNP-9162, 上海精宏实验设备有限公司)。

5 分组及造模 60 只雄性 Wistar 大鼠自购买后适应性饲养 7 天,随机选取 10 只作为正常对照组外,其余 50 只参照造模方法造成 CIA 大鼠模型。按照参考文献^[15]方法进行造模与模型评价:无菌条件下,将牛 II 型胶原溶于 0.1 mol/L 的冰醋酸中,终浓度为 2 g/L,置于 4℃ 摇床过夜;将牛 II 胶原溶液与 IFA 按 1:1 的体积比混合,充分乳化后于每只大鼠尾根、背部 4~5 点进行皮内注射 (每只 0.25 mL) 致炎,14 天按照上述方法与剂量再次免疫。大鼠四肢关节出现红肿,伴活动障碍,膝关节病理切片显示滑膜增厚,伴炎症细胞浸润,则表示造模成功。本次 50 只大鼠均成功制造成 CIA 大鼠模型。造模成功后随机分为 5 组:模型组,MTX 组,壮药龙钻通痹方高、中、低剂量组 (简称壮药高、中、低剂量组),每组 10 只。

6 给药方法 正常对照组自由饮水;模型组予以生理盐水 1 mL/100 g 灌胃,每日 2 次,共灌胃 30 日;MTX 组以 MTX 片剂研磨成粉末后兑入适量生理盐水,配制成浓度为 0.27 mg/mL 的药物溶液,按 0.27 mg/100 g (为 70 kg 体重成人临床用药量的 3 倍) 进行灌胃,每周 1 次,灌胃 30 日;壮药高、中、低剂量组分别予以壮药龙钻通痹方汤剂 (4.32、2.16、1.08 g/mL) 灌胃,壮药高、中、低剂量组生药给药量分别为:1.8 g/100 g (为 70 kg 体重成人临床用药量的 12.5 倍),0.9 g/100 g (为 70 kg 体重成人临床用药量的 6.25 倍),0.45 g/100 g 大鼠体重 (为 70 kg 体重成人临床用药量的 3.125 倍),每日 2 次,灌胃 30 日。

7 观察指标及方法

7.1 血清制备 各组大鼠给药后,每只予 10%

水合氯醛 0.3 mL/100 g 腹腔注射麻醉, 常规取腹主动脉血 5 mL, 静置 2 h 后进行离心 ($1\,000 \times g$), 将分离出的血清置 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件保存备检。

7.2 滑膜组织取材及匀浆液制备 按照参考文献[16]进行大鼠膝关节滑膜取材: 大鼠经腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉后, 仰位固定, 沿后腿膝关节正中纵行切开皮肤, 直至暴露出以膝关节为中心约 $1\text{ cm} \times 1\text{ cm}$ 的区域, 沿髌骨上缘约 0.3 ~ 0.4 cm 处向下切割直至髌骨, 再分别沿髌骨两侧向下分离至胫骨, 此时即打开了膝关节腔, 可见由髌骨下极向下延续有一层平滑光亮呈浅淡黄色的滑膜组织。使用眼科直镊钝性分离关节囊的滑膜层和纤维层, 完整剥离滑膜组织, 最后以眼科镊轻轻夹住其中央, 用眼科剪完整剪下滑膜, 置 10% 的中性甲醛中固定。其中, 左膝关节滑膜用于制备病理切片 ($5\text{ }\mu\text{m}$), 常规苏木精-伊红 (HE) 染色观察滑膜形态变化; 右膝关节滑膜参照相关试剂盒说明书进行制备组织匀浆液, 用于组织匀浆测定。

7.3 血清及滑膜组织 Fas、FasL 检测 采用 Elisa 方法进行定量检测, 具体操作按照大鼠凋亡相关因子 (Fas/CD95) ELISA Kit、大鼠凋亡相关因子配体 (FasL) ELISA Kit 说明书进行。

8 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用方差分析, 各组两两间比较采用 q 检验进行统计学处理。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

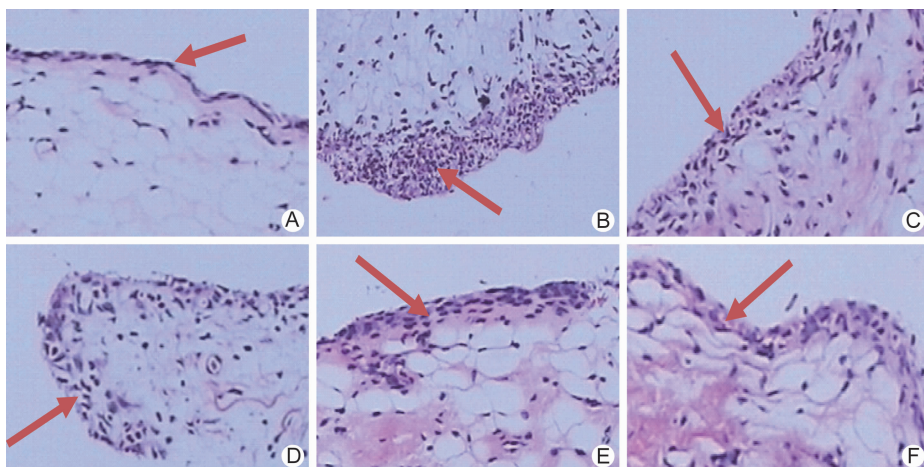
结 果

1 滑膜组织病理结果比较 (图 1) 正常组中为

正常滑膜细胞, 1 ~ 2 层, 其下为脂肪细胞, 少量成纤维细胞; 模型组中滑膜细胞增殖明显, 8 ~ 10 层, 下层脂肪细胞减少或变形, 成纤维细胞增多, 伴有淋巴细胞及单核细胞浸润; MTX 组中滑膜细胞减少至 6 ~ 8 层, 淋巴细胞及单核细胞浸润减少; 壮药低剂量组中指滑膜细胞减少至 4 ~ 6 层, 淋巴细胞及单核细胞浸润减少; 壮药中剂量组中滑膜细胞减少至 5 ~ 6 层, 淋巴细胞及单核细胞浸润减少; 壮药高剂量组中滑膜细胞减少至 2 ~ 3 层, 淋巴细胞及单核细胞浸润减少。

2 各组血清 Fas、FasL 表达检测 (表 1) 与正常组比较, 模型组血清 Fas 表达升高, 血清 FasL 表达降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 与模型组比较, MTX 组、壮药中、高剂量组血清 Fas 表达降低, MTX 组、壮药低、中、高剂量组血清 FasL 表达升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与 MTX 组比较, 壮药低剂量组血清 Fas 表达升高, 壮药高剂量组 Fas 表达降低, 壮药低、中剂量组血清 FasL 表达降低, 壮药高剂量组血清 FasL 表达升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3 各组滑膜组织 Fas、FasL 表达比较 (表 2) 与正常组比较, 模型组滑膜组织 Fas 表达升高, FasL 表达降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与模型组比较, MTX 组、壮药中、高剂量组滑膜组织 Fas 表达降低, FasL 表达升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 与 MTX 组比较, 壮药低、中剂量组滑膜组织 Fas 表达升高, FasL 表达降低, 壮药高剂量组滑膜组织 Fas 表达降低, FasL 表达升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。



注: A 为正常组; B 为模型组; C 为 MTX 组; D 为壮药低剂量组; E 为壮药中剂量组; F 为壮药高剂量组; 箭头所指为滑膜细胞

图 1 6 组大鼠膝关节滑膜病理切片 (HE 染色, $\times 10$)

表 1 6 组大鼠血清 Fas、FasL 检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Fas	FasL
正常	10	5.70 ± 0.95	118.98 ± 5.19
模型	10	12.08 ± 1.71 *	78.31 ± 5.55 *
MTX	10	8.89 ± 1.30 $\Delta\Delta$	99.34 ± 2.79 Δ
壮药低剂量	10	11.52 ± 1.31 $\Delta\Delta$	83.96 ± 5.29 $\Delta\Delta$
壮药中剂量	10	9.74 ± 0.81 $\Delta\Delta$	93.59 ± 5.55 $\Delta\Delta$
壮药高剂量	10	7.22 ± 1.24 $\Delta\Delta\Delta$	107.91 ± 3.91 $\Delta\Delta$

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与 MTX 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 2 6 组大鼠滑膜组织 Fas、FasL 检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Fas	FasL
正常	10	9.86 ± 2.05	277.92 ± 10.65
模型	10	16.41 ± 1.71 *	179.21 ± 13.17 **
MTX	10	13.06 ± 1.54 Δ	235.93 ± 11.65 Δ
壮药低剂量	10	15.83 ± 1.27 Δ	187.88 ± 10.93 $\Delta\Delta$
壮药中剂量	10	14.57 ± 1.19 $\Delta\Delta$	201.04 ± 9.75 $\Delta\Delta\Delta$
壮药高剂量	10	11.46 ± 1.28 $\Delta\Delta$	255.56 ± 9.39 $\Delta\Delta\Delta$

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与 MTX 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

讨 论

壮药龙钻通痹方是笔者在挖掘壮医治疗 RA 经验用药的基础上进一步整理得出的经验方。前期临床研究表明,该方用于治疗 RA 能够有效改善患者关节肿痛、晨僵等症状,且在降低患者血沉方面效果明显^[14]。该方由飞龙掌血、大钻、两面针、青风藤、九龙藤、鸡血藤、五指毛桃根、八角枫等配伍而成,其主要通过作用于龙路、火路在体表的网结,疏通龙路、火路之瘀滞,直接祛邪外出,恢复天、人、地三气的同步运行,从而达到治疗 RA 的目的^[14]。

Fas 又称为 CD95,是肿瘤坏死因子受体大家族的一员。该蛋白体的 C 端在细胞膜内,负责传递细胞凋亡的信号,N 端在细胞膜外,负责与特异性 Fas 配体(FasL)结合并诱导细胞程序性死亡^[17]。Fas 以膜结合(mFas)和可溶性(sFas)两种形式存在,二者竞争结合 mFasL,由于 sFas 缺乏跨膜蛋白,故 sFas 与 mFasL 结合后可抑制细胞的凋亡^[18]。Fas 表达于机体的多种细胞,在免疫细胞中表达最丰富。FasL 又称为 CD178,属于肿瘤坏死因子大家族的一员,是 Fas 的配体,能够与 Fas 特异性结合,其 C 端位于膜外,负责与 Fas 结合,N 端位于膜内,该蛋白体以膜结合(mFasL)和可溶性(sFasL)两种形式存在,sFasL 的生物学活性弱于 mFasL,FasL 主要分布于活化后的 T 淋巴细胞和睾丸、眼、脑等组织中^[17]。研究发现,Fas/FasL 系统在 RA 的病理过程中具有重要调控作用^[19,20]。RA 患者血液中高表达的 sFas 竞争性与 mFasL 结合,导致 mFas 与 mFasL 结合下降,细胞程序

性死亡减少,从而使滑膜细胞正常凋亡受到抑制,滑膜增生。

本研究通过 CIA 大鼠模型对 RA 进行模拟,并运用壮药龙钻通痹方对 CIA 大鼠进行干预,采用酶联免疫法对干预后的大鼠血清、滑膜 Fas、FasL 指标进行定量检测,结果表明壮药龙钻通痹方具有提高 CIA 大鼠 mFasL 的表达的作用。mFasL 表达水平的提高增加了 mFas 与 mFasL 结合的机率,在一定程度上诱导了滑膜细胞的凋亡,抑制滑膜的增生,这可能是壮药龙钻通痹方控制与治疗 RA 的作用机制之一。同时,本研究存在以下不足:样本量过小,在一定程度上会影响试验结果的稳定性。

参 考 文 献

- [1] Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2010, 376(9746): 1094 - 1108.
- [2] Hong S, Kim EJ, Lee EJ, et al. TNF-alpha confers resistance to Fas-mediated apoptosis in rheumatoid arthritis through the induction of soluble Fas[J]. Life Sci, 2015, 122(1 - 2): 37 - 41.
- [3] Mor A, Abramson SB, Pillinger MH. The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: a key player in inflammation and joint destruction [J]. Clin Immunol, 2005, 115(2): 118 - 128.
- [4] Pope RM. Apoptosis as a therapeutic tool in rheumatoid arthritis [J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(7): 527 - 535.
- [5] Li X, Zhang Z, Peng A, et al. Effect of CD95 on inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. Cell Immunol, 2014, 290(2): 209 - 216.
- [6] Peng SL. Fas (CD95)-related apoptosis and rheumatoid arthritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2006, 45(1): 26 - 30.
- [7] Ogawa Y, Kuwahara H, Kimura T, et al. Therapeutic effect of anti-Fas antibody on a collagen induced arthritis model[J]. J Rheumatol, 2001, 28(5): 950 - 955.
- [8] Cha HS, Bae EK, Ahn JK, et al. Slug suppression induces apoptosis via Puma transactivation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes treated with hydrogen peroxide[J]. Exp Mol Med, 2010, 42(6): 428 - 436.
- [9] Garcia S, Liz M, Gomez-Reino JJ, et al. Akt activity protects rheumatoid synovial fibroblasts from Fas-induced apoptosis by inhibition of Bid cleavage [J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(1): R33.
- [10] 王振亮,姚乃礼. 石藤胶囊对佐剂性关节炎大鼠 TNF- α , IL-1 β 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 195 - 198.

- [11] 郑红梅,晋松. 雷公藤多苷片对胶原诱导性关节炎大鼠血清 HMGB1 和 IL-17 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(15): 247-250.
- [12] 顾士栋,阎昊,邹君,等. 赤甾根总皂苷对 RA 大鼠足跖组织中核转录因子、白介素 6 和白介素 10 mRNA 表达水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 202-205.
- [13] 王钢,王丽琴,王佳,等. 秦艽醇提物对胶原诱导性关节炎大鼠血清抗-CCP 及 TNF- α 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 302-305.
- [14] 庞宇舟,邢沙沙,方刚,等. 壮药龙钻通痹方治疗类风湿关节炎的临床观察[J]. 中国民族医药杂志, 2013, 19(1): 1-2.
- [15] Gertel S, Serre G, Shoenfeld Y, et al. Immune tolerance induction with multiepitope peptide derived from citrullinated autoantigens attenuates arthritis manifestations in adjuvant arthritis rats [J]. J Immunol, 2015, 194(12): 5674-5680.
- [16] 刘喜德,刘风云,陈滢,等. 温化蠲痹方诱导胶原诱导性关节炎大鼠滑膜细胞凋亡的研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(9): 1893-1896.
- [17] 刘存,董金波. Fas/FasL 系统与类风湿关节炎发病机制的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(13): 2581-2583.
- [18] Hayashi S, Miura Y, Nishiyama T, et al. Decoy receptor 3 expressed in rheumatoid synovial fibroblasts protects the cells against Fas-induced apoptosis [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(4): 1067-1075.
- [19] Perlman H, Pagliari LJ, Liu H, et al. Rheumatoid arthritis synovial macrophages express the Fas-associated death domain-like interleukin-1 β -converting enzyme-inhibitory protein and are refractory to Fas-mediated apoptosis [J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(1): 21-30.
- [20] Drynda A, Quax PH, Neumann M, et al. Gene transfer of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 reverses the inhibitory effects of TNF- α on Fas-induced apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. J Immunol, 2005, 174(10): 6524-6531.

(收稿:2015-07-06 修回:2016-05-13)

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>。