

浙贝母碱对 A549/顺铂耐药肺癌细胞株核苷酸 ERCC1 基因及 LRP 表达的影响

唐晓勇¹ 唐迎雪² 许鹏³ 周海燕¹ 韩丽⁴

摘要 **目的** 观察浙贝母碱对肺癌 A549/顺铂(DDP)耐药细胞切除修复互补基因 1 (excision repair cross-complementation 1, ERCC1) 及肺耐药蛋白 (lung resistant protein, LRP) 表达的影响。**方法** 体外培养肺癌 A549/DDP 细胞,将对数生长期的细胞分为空白对照组、DDP 组、川芎嗪组(DDP 加川芎嗪)及浙贝母碱组(DDP 加浙贝母碱)。药物作用 48 h 后,采用 RT-PCR 法检测 ERCC1 mRNA 表达,细胞免疫荧光法检测细胞 LRP 表达水平。**结果** DDP 组与空白对照组 ERCC-1 mRNA 及 LRP 蛋白表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 DDP 组比较,川芎嗪及浙贝母碱组 ERCC1 mRNA 及 LRP 蛋白表达水平明显降低($P < 0.05$);浙贝母碱组 ERCC1 mRNA 及 LRP 蛋白表达水平明显低于川芎嗪组($P < 0.05$)。**结论** 浙贝母碱可逆转肺癌 A549/DDP 细胞株的多药耐药,其作用机制可能与抑制 ERCC1 mRNA 表达及 LRP 表达有关。

关键词 浙贝母碱;肺癌;多药耐药;切除修复互补基因 1;肺耐药蛋白

Effect of Peimine on ERCC1 mRNA and LRP Expressions of A549/DDP Multidrug Resistance Cell Line TANG Xiao-yong¹, TANG Ying-xue², XU Peng³, ZHOU Hai-yan¹, and HAN Li⁴ ¹ Department of Internal Medicine VIII, Shandong Tumor Hospital, Jinan (250117); ² College of Basic Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250355); ³ Department of Human Resources, Shandong Tumor Hospital, Jinan (250117), China; ⁴ Department of Internal Medicine VII, Shandong Tumor Hospital, Jinan (250117)

ABSTRACT **Objective** To explore the effect of peimine on excision repair cross-complementation 1 (ERCC1) mRNA and lung resistant protein (LRP) expressions in A549/cisplatin (DDP) multidrug resistance (MDR) cell line. **Methods** Lung cancer A549/DDP cells were cultured *in vitro*. Cells at logarithmic growth phase were divided into 4 groups, i.e., the blank control group, the DDP group, the ligustrazine group (DDP + ligustrazine), the peimine group (DDP + peimine). After 48-h drug action, ERCC1 mRNA expression was detected by RT-PCR and LRP expression detected by cell immunofluorescence. **Results** There was no statistical difference in expression levels of ERCC1 mRNA and LRP between the DDP group and the blank control group ($P > 0.05$). Compared with the DDP group, expression levels of ERCC1 mRNA and LRP obviously decreased in the ligustrazine group and the peimine group ($P < 0.05$). They were obviously lower in the peimine group than in the ligustrazine group ($P < 0.05$). **Conclusions** Peimine could reverse MDR of A549/DDP cell line. Its mechanism might be associated with down-regulating ERCC1 mRNA and LRP expression levels.

KEYWORDS peimine; lung cancer; multidrug resistance; excision repair cross-complementation 1; lung resistant protein

基金项目:山东省中医管理局科研计划资助项目(No. 2009-170);山东省自然科学基金-青年博士基金资助项目(No. BS2011YY052)

作者单位:1. 山东省肿瘤医院内八科(济南 250117);2. 山东中医药大学基础医学院(济南 250355);3. 山东省肿瘤医院人力资源部(济南 250117);4. 山东省肿瘤医院内七科(济南 250117)

通讯作者:唐晓勇, Tel: 0531-67626912, E-mail: cot163@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.12.1490

目前,晚期肺癌的主要治疗措施是以化疗为主的综合治疗。肺癌多药耐药(multiple drug resistance, MDR)限制了化疗疗效的提高,也成为肺癌复发转移的重要原因。因此干预和逆转多药耐药是提高肺癌疗效的重要手段。P-gp 糖蛋白介导了经典的耐药途径,而肺癌对顺铂(DDP)的耐药还可通过人肺耐药蛋白(lung resistant protein, LRP)高表达^[1]和核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)系统失调完成^[2]。浙贝母碱是中药浙贝母的主要成分,近年来其抗肿瘤、逆转耐药的作用逐渐得到认同^[3]。切除修复互补基因 1 (excision repair cross-complementation 1, ERCC1) mRNA 能增强 DNA 的修复能力介导铂类药物的多药耐药^[2], LRP 被认为与 DDP 原发耐药关系密切。本课题组采用 RT-PCR 法和细胞免疫荧光法,研究浙贝母碱对肺癌耐药细胞株 A549/DDP 的逆转作用,并进一步探讨其作用机制。

材料与方法

1 细胞株 人肺腺癌耐药细胞株 A549/DDP 购自上海拜力生物科技有限公司,批号:CCL-185。浓度:每瓶含 1×10^6 /mL 细胞。

2 药品、试剂及主要仪器 浙贝母碱(贝母素甲)购自山东省食品药品检验所(批号:201005130),DDP(山东齐鲁制药有限公司,批号:100531),RPMI-1640 培养基、小牛血清(Gibco 公司),ERCC1 及 β -actin 引物由上海英骏生物科技有限公司合成,川芎嗪购自山东省食品药品检验所(批号:201006020),RNA 逆转录试剂盒:济南博雅生物技术公司提供。Mx3000P Real-time PCR 仪(StrataGene 公司),电泳仪(北京东方仪器厂),电泳槽(北京东方仪器厂);凝胶紫外分析仪(北京赛志创业科技有限公司)。

3 细胞培养 采用 12% 胎牛血清培养 A549/DDP 细胞,以 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的 DDP 维持其耐药性;细胞在 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 的培养箱中培养,2 天传代 1 次。实验前 2 周将 A549/DDP 细胞换用无 DDP 的培养基培养,选取对数生长期的细胞进行实验。前期实验研究确定川芎嗪最佳逆转耐药的浓度为 $200 \mu\text{g}/\text{mL}$,浙贝母碱最佳逆转耐药的浓度为 $400 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

4 分组及给药 取处于对数生长期的 A549/DDP 耐药细胞,将其分为空白对照组(不加任何药物)、DDP 组(加 DDP 使终浓度为 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$)、川芎嗪组(DDP 加川芎嗪,使终浓度分别为 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $200 \mu\text{g}/\text{mL}$)及浙贝母碱组(DDP 加浙贝母碱,使终浓度分别为 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $400 \mu\text{g}/\text{mL}$),置培养箱中

$37 \text{ }^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 的培养箱中培养,作用细胞 48 h。分别取加药处理的细胞,0.25% 胰蛋白酶消化,制备单细胞悬液,调整细胞浓度为 1×10^7 个/mL。

5 RT-PCR 检测 ERCC1 mRNA 表达 (1)Trizol 法抽提总 RNA;(2)逆转录反应(RT):每组加 $1 \mu\text{L}$ Oligo(dT), $1 \mu\text{L}$ RNA, $2 \mu\text{L}$ 三磷酸脱氧核糖核苷(dNTP)混合物,离心混匀。 $65 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴 5 min 后,依次加入 $4 \mu\text{L}$ $10 \times$ RT 缓冲液, $1 \mu\text{L}$ RNase Inhibitor, $1 \mu\text{L}$ MMLV 逆转录酶;短暂离心,充分混匀; $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴 1 h 进行逆转录; $70 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴 15 min 灭活逆转录酶。所得产物立即进行 PCR。目的基因及 β -actin 的基因序列通过基因库(Gene Bank)获得,引物采用 Primer Premier 4.10 软件设计(由上海英骏生物科技有限公司合成),引物序列见表 1。(3)聚合酶链式反应(PCR):反应体系如下:模板 cDNA $5 \mu\text{L}$, $10 \times$ PCR 缓冲液 $5 \mu\text{L}$,灭菌蒸馏水 $14.4 \mu\text{L}$,Taq 酶 $0.2 \mu\text{L}$,ERCC1 上游引物 $0.2 \mu\text{L}$,ERCC1 下游引物 $0.2 \mu\text{L}$ 。反应条件: $94 \text{ }^\circ\text{C}$ 预变性 5 min; $94 \text{ }^\circ\text{C}$ 变性 30 s, $58 \text{ }^\circ\text{C}$ 退火 30 s, $72 \text{ }^\circ\text{C}$ 延伸 30 s,共 30 个循环; $72 \text{ }^\circ\text{C}$ 终延伸 7 min;PCR 产物 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存。(4)电泳步骤:采用透明胶封闭电泳板,琼脂糖溶液冷却至温热时,倒入带梳子的电泳板中,冷却;加样:PCR Marker: $1 \mu\text{L}$ Marker 加 $1 \mu\text{L}$ 加样缓冲液加 $4 \mu\text{L}$ 电泳缓冲液混匀于干净的塑料膜上,加入孔中。PCR 样品: $5 \mu\text{L}$ PCR 产物加 $1 \mu\text{L}$ 加样缓冲液,混匀后依次加入孔中。电压 90 V,电流 50 mA 进行电泳。30 h 后,凝胶成像分析仪中观察、照相;采用 Alphamager 2200 SPSS Win 软件分析光带相对灰度值。

表 1 目的基因引物序列

基因	引物序列	扩增产物大小
ERCC1	上游:5'-CCCTGGGAATTTGGCGACGTAA-3'	273 bp
	下游:5'-CTCCAGGTACCGCCACGCTTCC-3'	
β -actin	上游:5'-ACACTGTGCCATCTACGAGG-3'	621 bp
	下游:5'-AGGGGCCGGACTCGTCATACT-3'	

6 细胞上清 LRP 蛋白表达 参照文献[4],采用细胞免疫荧光法检测。(1)以 PBS 液漂洗 3 次,75%乙醇固定 15~20 min,PBS 漂洗 3 次, $0.05 \mu\text{g}/\text{mL}$ FITC 室温下染色 20~30 min,再次用 PBS 漂洗 3 次后荧光显微镜检测标本。(2)加入鼠抗人 LRP 单克隆抗体(1:50), $4 \text{ }^\circ\text{C}$,30 min 放置。在 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 恒温水浴中孵育 30 min,PBS 洗涤 2 次以除去未结合的多余抗体。PBS 离心洗涤 2 次,去尽上清液体;(3)加入

异硫氰酸荧光素 FITC 标记的羊抗鼠的二抗 (1:80), 在 37 °C 恒温水浴中孵育 30 min, PBS 洗涤 2 次以除去未结合的多余抗体。200 目钢筛过滤。检测时设阴性对照以代替一抗, 荧光显微镜下观察。LRP 蛋白阳性表达细胞呈现绿色荧光, 高倍镜下 (×400) 随机观察 5 个视野阳性细胞个数, 取平均值。以阳性细胞个数表示 LRP 蛋白表达量。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.5 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间数据比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

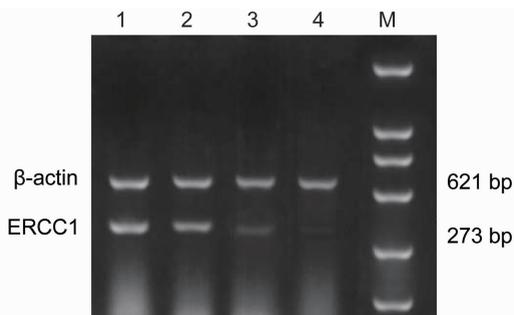
结 果

1 各组 ERCC1 mRNA 表达水平比较 (表 2) DDP 组与空白对照组 ERCC1 mRNA 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与 DDP 组比较, 川芎嗪组及浙贝母碱组 ERCC1 mRNA 表达明显下降 ($P < 0.05$); 与川芎嗪组比较, 浙贝母碱组 ERCC1 mRNA 表达水平亦明显降低 ($P < 0.05$)。

表 2 各组 ERCC1 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ERCC1 mRNA
空白对照	3	0.62 ± 0.04
DDP	3	0.56 ± 0.03
川芎嗪	3	0.45 ± 0.07*
浙贝母碱	3	0.32 ± 0.08* [△]

注: 与 DDP 组比较, * $P < 0.05$; 与川芎嗪组比较, [△] $P < 0.05$



注: 1 为空白对照组; 2 为 DDP 组; 3 为川芎嗪组; 4 为浙贝母碱组; M 为 Marker

图 1 各组 ERCC1 mRNA 表达电泳图

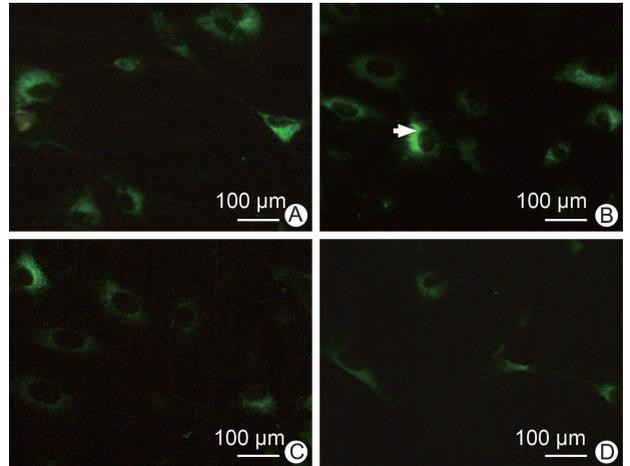
2 各组 LRP 蛋白表达水平比较 (表 3, 图 2)

药物作用 48 h 后, 空白对照组和 DDP 组 LRP 蛋白表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与 DDP 组比较, 川芎嗪组及浙贝母碱组 LRP 表达水平明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$); 与川芎嗪组比较, 浙贝母碱组 LRP 表达水平明显降低 ($P < 0.05$)。

表 3 各组 L-RP 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LRP (个/mm ²)
空白对照	5	9.80 ± 1.92
DDP	5	9.20 ± 1.90
川芎嗪	5	7.60 ± 1.52* [△]
浙贝母碱	5	5.80 ± 1.30* ^{△△} [▲]

注: 与空白对照组比较, * $P < 0.01$; 与 DDP 组比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$; 与川芎嗪组比较, [▲] $P < 0.05$



注: A 为空白对照组; B 为 DDP 组; C 为川芎嗪组; D 为浙贝母碱组; 箭头所示为蛋白表达增强

图 2 细胞免疫荧光测定各组 LRP 蛋白表达 (×400)

讨 论

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 发病率和病死率在多数国家仍然呈现上升趋势。早期诊断率低, 多数肺癌患者确诊时已属于中晚期, 化疗是肺癌的主要治疗手段, 但是多药耐药的存在限制了肺癌化疗疗效的进一步提高。

肿瘤多药耐药的可能机制包括细胞内的药物浓度降低 (如多药耐药基因及相关的 P-gp 蛋白、乳腺癌耐药蛋白、LRP 等糖蛋白的异常表达)、药物解毒系统活性增强 (如谷胱甘肽-S-转移酶基因过表达^[5]、金属硫蛋白增加^[6])、DNA 修复机制增强 (如 DNA 拓扑异构酶^[7])、O6-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶^[8]和核苷酸切除修复系统活性增强^[9]、药物诱导的凋亡变更 (如 Bcl-2^[10]、Bax 功能失调^[11]、survivin^[12] 的过表达等)。其中 LRP 和 ERCC1 介导耐药是 DDP 耐药的重要原因。Scheper RJ 等^[13] 在多药耐药细胞株 SW21573/ZR120 中发现, 在无 P-gp 过表达的情况下, 细胞株仍能表现出多药耐药的特性, 后发现该过程中高表达一种分子量为 110 kD 的蛋白质, 因最早发现于肺耐药细胞株中, 故命名为 LRP。编码 LRP 的基因位于 16 号染色体短臂 13.1 ~ 11.2 位点。LRP 和 P-gp、

MRP 不同,LRP 并不属于 ABC 超家族成员,也没有与 ATP 结合的跨膜转运区域,其主要分布于细胞质而非细胞膜,是构成人体穹窿蛋白(major vault protein, MVP)的主要成分,广泛分布在人体与外界相通的体腔上皮、血脑屏障、巨噬细胞和分泌性器官中^[14]。研究证实,LRP 与铂类药物的原发性耐药关系密切^[15]。NER 是正常细胞修复 DNA 损伤的重要途径,主要是识别和修复 DNA 加合物和嘧啶二聚体上的较大损伤,通过修复酶 XPA、RPA、XPE 等识别 DNA 损伤部位,ERCC1 与 XPF 形成的异二聚体具有 5' DNA 核酸内切酶活性,能识别和切除 5' 端,XPG 切开受损 DNA 链 3' 端,从而切除受损的 DNA 片段^[16]。ERCC1 位于染色体 19q13-2,基因全长 15 kb,编码含有 297 个氨基酸的蛋白质,在 NER 中起到限速或调解的重要作用。通过 NER 而除去 DNA 链内加合物被认为是铂类耐药的主要机制^[17]。ERCC1、XRCC1 基因多态性与非小细胞肺癌(NSCLC)患者铂类药物化疗后的生存期有显著相关性,有可能成为铂类药物化疗后生存期的预测指标。Okuda K 等^[18]进行了 ERCC1 多态性(C8092A and C118T)与基于铂类药物化疗的疗效相关性研究,结果证实,野生型 C8092 C/C 型较 C/A 型和 A/A 型预后好,野生型 C118 C/C 型较 C/T 型和 T/T 型预后好,如同时伴有 ERCC1 的低表达则对铂类药物更敏感,化疗有效率和生存期明显增加。宁晓红等^[19]探讨肺癌组织 ERCC1 表达水平与含铂化疗方案疗效的相关性,通过免疫组织化学方法对 NSCLC 患者的石蜡包埋肿瘤标本进行 ERCC1 检测,发现 56.4% 的肿瘤组织 ERCC1 呈高表达,ERCC1 低表达患者对含铂一线化疗的反应率优于 ERCC1 高表达者($P < 0.05$)。

寻找高效、低毒的耐药逆转剂是当前 MDR 研究的必然趋势和热点,许多学者把目光转向天然植物。中药浙贝母为百合科植物浙贝母的干燥鳞茎,性寒、味苦,归肺、心经。功能清热化痰,开郁散结。浙贝母是临床上常用化痰药物,其药理作用包括镇咳化痰、松弛支气管平滑肌^[20]、镇痛、抗炎、降压、活血化瘀、抗溃疡及逆转细菌耐药^[21]等作用。作为浙贝母的主要成分,浙贝母碱的抗肿瘤作用越来越得到广泛认同,在逆转肿瘤耐药方面也具有广泛的研究前景,有望成为有效的多药耐药逆转剂。通过“痰性黏滞,致病迁延难愈”的特点与多药耐药特点的取象比类,笔者提出“痰邪”是导致多药耐药的重要病因病机。该理论基础已得到相关文献证实^[21,22]。因此进行了浙贝母碱逆转耐药肺癌株的相关研究。本研究结果显示,与 DDP 组比较,川芎嗪及浙贝母碱组 ERCC1 mRNA 及 LRP 蛋白表达均明显降低($P < 0.05$),且浙贝

母碱组明显低于川芎嗪组,提示川芎嗪及浙贝母碱均可通过下调 LRP 蛋白表达、抑制 ERCC1 mRNA 表达而逆转铂类药物的多药耐药。本实验研究有望为耐药逆转剂的筛选、研发和推广起到作用。

参 考 文 献

- [1] Wang J, Zhang J, Zhang L, et al. Expression of P-gp, MRP, LRP, GST- π and TopoII α and intrinsic resistance in human lung cancer cell lines [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(5): 1081-1089.
- [2] 唐春兰, 杨和平, 周向东. DNA 损伤修复与肺癌顺铂耐药机制的研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14(12): 960-964.
- [3] 李泽慧, 安超, 胡凯文, 等. 浙贝母总生物碱对人肺腺癌 A549/顺铂细胞耐药性的逆转作用(英文) [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2013, 3: 315-320.
- [4] 孙菊杰, 钟伟霞, 张德贤, 等. 食管鳞癌组织中肺耐药蛋白表达和 DNA 含量的定量分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 14(12): 920-923.
- [5] Fath MA, Ahmad IM, Smith CJ, et al. Enhancement of carboplatin-mediated lung cancer cell killing by simultaneous disruption of glutathione and thioredoxin metabolism [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(19): 6206-6217.
- [6] 赵之伟, 曹冠华, 李涛. 金属硫蛋白的研究进展 [J]. *云南大学学报(自然科学版)*, 2013, 35(3): 390-398.
- [7] 杜跃耀, 殷文瑾, 陆劲松. DNA 拓扑异构酶 II α (topo II α) 与乳腺癌蒽环类药物化疗敏感性的研究进展 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2012, 39(2): 203-206.
- [8] Fan CH, Liu WL, Cao H, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase as a promising target for the treatment of temozolomide-resistant gliomas [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 24(4): 1-8.
- [9] Arora S, Kothandapani A, Tillison K, et al. Down-regulation of XPF-ERCC1 enhances cisplatin efficacy in cancer cells [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2010, 9(7): 745-753.
- [10] Cetintas VB, Kucukaslan AS, Kosova B, et al. Cisplatin resistance induced by decreased apoptotic activity in non-small-cell lung cancer cell lines [J]. *Cell Biol Int*, 2012, 36(3): 261-265.
- [11] Paul L, Savage KI, Blayney JK, et al. PARP inhibition induces BAX/BAK-independent synthetic lethality of BRCA1-deficient non-small cell lung cancer [J]. *J Pathol*, 2011, 224(4): 564-574.
- [12] Tsubaki M, Komai M, Itoh T, et al. By inhibiting Src, verapamil and dasatinib overcome multidrug resistance via increased expression of Bim and

- decreased expressions of MDR1 and survivin in human multidrug-resistant myeloma cells [J]. Leuk Res, 2014, 38(1): 121 - 130.
- [13] Scheper RJ, Broxterman HJ, Scheffer GL, et al. Overexpression of a Mr 110 000 vesicular protein in non-P-glycoprotein-mediated multidrug resistance [J]. Cancer Res, 1993, 53(7): 1475 - 1479.
- [14] Lv J, Tian Y. Effect of Src tyrosine kinase inhibition on the drug-resistance as well as MDR1 and LRP expression of the human cisplatin-resistant lung cancer cell line A549/DDP [J]. Chin J Lung Cancer, 2012, 15(9): 501 - 506.
- [15] Jiao JW, Wen F. Tanshinone II A acts via p38 MAPK to induce apoptosis and the down-regulation of ERCC1 and lung-resistance protein in cisplatin-resistant ovarian cancer cells [J]. Oncol Rep, 2011, 25(3): 781 - 788.
- [16] Ko JC, Tsai MS, Kuo YH, et al. Modulation of Rad51, ERCC1, and thymidine phosphorylase by emodin result in synergistic cytotoxic effect in combination with capecitabine [J]. Biochem Pharmacol, 2011, 81(5): 680 - 690.
- [17] Marrache S, Pathak RK, Dhar S. Detouring of cisplatin to access mitochondrial genome for overcoming resistance [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(29): 10444 - 10449.
- [18] Okuda K, Sasaki H, Hikosaka Y, et al. Excision repair cross complementation group 1 polymorphisms predict overall survival after platinum-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer [J]. J Surg Res, 2011, 168(2): 206 - 212.
- [19] 宁晓红, 王毓洲, 孙昭. ERCC1 对晚期非小细胞肺癌一线含铂化疗疗效的预测价值 [J]. 协和医学杂志, 2010, 1(2): 155 - 159.
- [20] 童志远, 颜晓燕. 贝母化学成分及质量控制方法研究进展 [J]. 西南军医, 2009, 11(2): 260 - 261.
- [21] 王耘, 胡凯文, 安超. 贝母素乙联合氨苄西林舒巴坦抗耐药菌感染的体内实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 2010 - 2013.
- [22] 胡凯文, 郑洪霞, 齐静, 等. 浙贝母碱逆转白血病细胞多药耐药的研究 [J]. 中华血液学杂志, 1999, 20(12): 650 - 651.

(收稿:2014-08-23 修回:2015-01-14)

《中国中西医结合杂志》荣获中国科协精品科技期刊项目

按照《中国科协精品科技期刊工程项目实施方案(2015—2017)》,通过项目申报,资格审查及专家评审,分别评选出精品科技期刊 TOP50 项目 50 项,学术质量提升项目 120 项,数字出版建设项目 11 项,集群(联盟)建设项目 11 项,出版人才培养项目 2 项,精品科普期刊项目 5 项,共 199 项。《中国中西医结合杂志》进入 TOP50 项目。