

益肾活血丸改善子宫内膜容受性作用机制研究

高新源, 梁菁

深圳市龙岗区中医院, 广东 深圳 518172

[摘要] 目的: 观察益肾活血丸改善子宫内膜容受性的情况以及该药治疗本病的作用机理。方法: 试验组 25 例, 选取 10 例做自身前后对照; 对照组 23 例, 选取 8 例做自身前后对照。2 组自身对照患者分别于治疗前及治疗后排卵后 7~10 天刮取少量子宫内膜, 余患者仅于治疗后排卵后 7~8 天刮取内膜, 用半定量 RT-PCR 技术测定子宫内膜中 HOXA10、HOXA11、Wnt7a 的表达量, 并对 HOXA10、HOXA11 与 Wnt7a 的关系进行相关性研究。结果: 经过 3 个月经周期的治疗后, 试验组、对照组中行自身前后对照患者子宫内膜中 HOXA10 mRNA、HOXA11 mRNA、Wnt7a mRNA 表达量均较治疗前明显升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。经过 3 个月经周期的治疗后, 试验组子宫内膜中 HOXA10 mRNA、HOXA11 mRNA 表达量稍高于对照组, 差异无统计学意义; 试验组子宫内膜中 Wnt7a 表达量明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。HOXA10 mRNA 与 Wnt7a mRNA 在子宫内膜容受性建立过程中呈高度正相关, 相关系数 $r=0.842$, $P=0.000 < 0.01$, 提示二者存在明显的直线相关关系。HOXA11 mRNA 与 Wnt7a mRNA 在子宫内膜容受性建立过程中呈高度正相关, 相关系数 $r=0.864$, $P=0.000 < 0.01$, 提示二者存在明显的直线相关关系。结论: HOXA11 可能与 HOXA10 一样参与了子宫内膜容受性的建立。中成药益肾活血丸可能通过经典 Wnt/ β -catenin 信号通路改善肾虚血瘀型多囊卵巢综合征 (PCOS) 患者子宫内膜容受性。

[关键词] 多囊卵巢综合征 (PCOS); 子宫内膜容受性; 益肾活血丸; 肾虚血瘀; 同源框基因 A10 (HOXA10); 同源框基因 A11 (HOXA11); Wnt7a

[中图分类号] R285.6 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 03-0014-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.03.004

Mechanism of Effect of Improving Endometrial Receptivity by Yishen Huoxue Pill

GAO Xinyuan, LIANG Jing

Abstract: Objective: To observe improvement of endometrial receptivity by Yishen Huoxue pill and study its mechanism. Methods: In the 25 patients of the experiment group, selected ten of them as self-control before and after treatment. In the 23 patients of the control group, selected eight of them as self-control before and after treatment. The self-control patients in the two groups were scraped a small amount of endometrium after ovulation for 7 to 10 days respectively, before and after treatment. The others were scraped endometrium after ovulation for 7 to 8 days only after treatment. Tested expression of homeobox gene A10 (HOXA10), homeobox gene A11 (HOXA11), Wnt7a in endometrium with semi-quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), and studied the correlation among HOXA10, HOXA11 and Wnt7a. Results: After three menstrual cycle of treatment, expression of HOXA10 mRNA, HOXA11 mRNA, Wnt7a mRNA in endometrium of the self-control patients of the experiment group and control group were all higher than that before treatment ($P < 0.05$). After three menstrual cycle of treatment, expression of HOXA10 mRNA, HOXA11 mRNA in endometrium of the experiment group were slightly higher than those of the control group, the difference being no significance ($P > 0.05$). Expression of Wnt7a in endometrium of the experiment group was higher than that of the control group obviously ($P < 0.05$). During the process of establishing endometrial receptivity, HOXA10 mRNA and Wnt7a mRNA showed a high positive correlation with correlation coefficient $r=0.842$, $P=0.000 < 0.01$, which suggested there are obvious linear correlation between the two. There was also a high positive correlation between HOXA11 mRNA and Wnt7a mRNA during the process, with correlation coefficient $r=0.864$, $P=0.000 < 0.01$, which suggested there are obvious linear correlation between the two. Conclusion: HOXA11 may participate in the establishment of endometrial receptivity the same as HOXA10 does. Chinese

[收稿日期] 2016-08-28

[基金项目] 广东省科技厅社会发展领域科技计划项目 (2013A032500016)

[作者简介] 高新源 (1983-), 女, 主治医师, 研究方向: 中医妇科学。

patent drug Yishen Huoxue pill can improve endometrial receptivity in kidney deficiency and blood stasis type PCOS patients with classical Wnt/ β -catenin signal pathway.

Keywords: Polycystic ovarian syndrome (PCOS); Endometrial receptivity; Yishen Huoxue pill; Kidney deficiency and blood stasis; Homeobox gene A10(HOXA10); Homeobox gene A11(HOXA11); Wnt7a

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期妇女常见疾病,以持续性无排卵、高雄激素血症及胰岛素抵抗为主要临床特征,随着促排卵药物的问世及以辅助生殖技术的不断进步,给成千上万的不孕症患者带来孕育的希望。但在排卵率及胚胎质量均能满足提高的同时,临床妊娠率及流产率仍不尽人意,目前多数学者认为子宫内膜接受胚胎的能力(即子宫内膜容受性)降低是导致低妊娠率和高流产的关键因素。大量临床经验表明,中医药在治疗不孕症方面有着良好的疗效和明显的优势,根据中医学理论,肾藏精、主生殖,肾为先天之本,若肾虚则会引起五脏六腑皆虚,致气血运行乏力,瘀血内停,影响胞宫孕育。益肾活血丸为全国著名中医妇科学家罗元恺教授所创立,经过长期、大量的实践取得了较好的疗效,并且有动物试验证明益肾活血丸可以改善内膜超微结构,改善肾虚血瘀状态,提高子宫内膜容受性,从而促进胚胎着床。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究病例选取 2014 年 1—12 月就诊于广州中医药大学第一附属医院妇科门诊的患者,经中医辨证属肾虚血瘀型的 PCOS 患者,排除治疗期间丢失例数、妊娠例数、未排卵例数,试验组实纳入 25 例,选取 10 例做自身前后对照;对照组实纳入 23 例,选取 8 例做自身前后对照。

1.2 诊断标准 PCOS 诊断标准:参照 2003 年欧洲人类生殖和胚胎与美国生殖医学学会的(ESH/ASRM)鹿特丹专家会议推荐的标准制定的 PCOS 诊断标准:①稀发排卵或无排卵;②高雄激素的临床表现和或高雄激素血症;③超声表现为多囊卵巢:彩超显示一侧或双侧卵巢有 12 个以上直径为 2~9 mm 的卵泡,和或卵巢体积 $\geq 10 \text{ cm}^3$;④上述 3 条中至少符合 2 条,并能排除其他高雄激素疾病以及其他引起排卵障碍的疾病。

不孕症诊断标准:参考卫生部规划教材《妇产科学》(丰有吉主编人民卫生出版社)制定不孕症诊断标准:凡婚后有正常性生活 1 年以上,未避孕未受孕者称为不孕症。

1.3 排除标准 ①经宫腔镜或阴道超声检查发现存在纵膈子宫、子宫黏膜下肌瘤、严重宫腔粘连等器质性病变者;②有消化道出血病史者;③合并有肝肾疾病、心脑血管疾病、血液系统疾病等原发性疾病及精神病患者;④有较严重的其他疾病者;⑤符合纳入标准,但未按照规定服药,不能随访者;⑥患有其他原因引起的高雄激素血症疾病如:先天性肾上腺皮质增生、库兴综合征、分泌雄激素的肿瘤等,以及其他原因引起排卵障碍性疾病如:高泌乳素血症、卵巢早衰、垂体或下丘脑性

闭经以及甲状腺功能异常。

1.4 辨证标准 肾虚血瘀型主症:①婚后不孕,或闭经,或月经后期,月经量少,色淡暗或紫黑,有血块;②腰膝酸痛,或腰脊刺痛、拒按。次症:①经行小腹胀痛拒按,血块排出后胀痛减轻;②性欲减退;③头晕耳鸣。典型舌脉:舌淡紫,脉细涩。

主症必备,次症具备 1 项,参照舌脉即可诊断为肾虚血瘀证。

1.5 主要试剂 Trizol 试剂(美国 Invitrogen 公司, 15596-026);三氯甲烷(氯仿)、无水乙醇、异丙醇均为国产分析纯;RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit(Thermo, #K1621);DEPC-treated water(美国 Invitrogen 公司, R0603);SYBR Green Realtime PCR Master Mix(美国 Invitrogen 公司, QPK-201);10 U μ HOXA10、HOXA11 等引物溶液。

1.6 主要仪器 实时荧光定量 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司,型号 AB7500);小型高速离心机(美国 Promega 公司,型号 5418);微型离心机(东胜创新公司,型号 EW-6000);超微量分光光度计(美国 Thermo 公司,型号 NANO DROP 2000);台式高通量 DNA 合成仪(美国 Promega 公司,型号 ABI3900);PCR 扩增仪(美国 Promega 公司,型号:9700);涡旋振荡器(赛默飞,型号 88880018);1.5 mL EP 管(Axygen, MCT-150-C);0.2 mL PCR 薄壁八联管(Axygen, PCR-0208-C);0.2 mL PCR 八联管平盖(Axygen, PCR-2CP-RT-C)。

1.7 实验方法 治疗前,每组随机选取患者于排卵后 7~10 天刮取少量子宫内膜作前后自身对照备检,试验组中完成前后自身对照 10 例,对照组中完成前后自身对照 8 例。试验组:于月经周期第 5 天服克罗米芬 50 mg/天,连服 5 天,同时口服益肾活血丸 6 g,每天 3 次,至下次月经来潮,连用 3 个周期。对照组:于月经周期第 5 天服克罗米芬 50 mg/天,连服 5 天,同时服用肠溶阿司匹林片 75 mg/天至排卵日停药,月经周期第 10 天加服补佳乐 1 mg/天,连服 10 天停药,连用 3 个周期。治疗后,患者于排卵后 7~10 天刮取子宫内膜备检,用半定量 RT-PCR 法测定子宫内膜中同源框基因 A10(HOXA10)、同源框基因 A11(HOXA11)、Wnt7a 的表达量,并分析 HOXA10、HOXA11 与 Wnt7a 的相关性。

1.8 检测指标及方法 将 2 组患者中治疗前及治疗后刮取的子宫内膜组织放入 -80℃ 冰箱保存,采用 PCR 技术对

HOXA10、HOXA11、Wnt7a 的表达量进行检测。根据 NCBI 数据库序列,设计合成所需要检测的引物序列。Wnt7a- F: 5'-GCTACGTGCTCAAGGACAAG-3', Wnt7a- R: 5'-GGC GACTTCTCGATGTACAC-3', 扩增片段长度为 151 bp。HOXA10- F: 5'-ACACGAAGCACCAGACACT-3', HOXA10- R: 5'-GATCCGGTTTCTCGATT-3', 扩增片段长度为 173 bp。HOXA11- F: 5'-GCCTCCCTGTGTTAAGAAATGT-3', HOXA11- R: 5'-CTTGTGCCAGTTGCCTGTA-3', 扩增片段长度为 121 bp。内参基因为 GAPDH, GAPDH- F: 5'-GGGAAACTGTGGCGTGAT-3', GAPDH- R: 5'-GAGTGG GTGTCGCTGTTGA-3', 扩增片段长度为 299 bp。

1.9 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用两样本 *t* 检

验;各变量间的数量关系采用双变量相关分析;计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示。

2 结果

2.1 2组患者 HOXA10 mRNA、HOXA11 mRNA、Wnt7a mRNA 的相对表达量比较 见表 1 和表 2。经过 3 个月经周期的治疗后,试验组、对照组中行自身前后对照患者子宫内膜中 HOXA10 mRNA、HOXA11 mRNA、Wnt7a mRNA 表达量均较治疗前明显升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

经过 3 个月经周期的治疗后,试验组患者子宫内膜中 HOXA10 mRNA、HOXA11 mRNA 表达量稍高于对照组,差异无统计学意义;试验组子宫内膜中 Wnt7a 表达量明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 2组自身对照患者治疗前后 HOXA10 mRNA、HOXA11 mRNA、Wnt7a mRNA 的相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HOXA10 mRNA		HOXA11 mRNA		Wnt7a mRNA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	10	1.01 ± 0.001	3.629 ± 0.044 ^①	1.063 ± 0.073	3.480 ± 0.589 ^①	1.029 ± 0.023	3.411 ± 0.502 ^①
对照组	8	1.32 ± 0.568	3.582 ± 0.650 ^①	1.076 ± 0.108	3.596 ± 0.653 ^①	1.231 ± 0.336	3.183 ± 0.609 ^①

与同组治疗前比较, ^① $P < 0.05$

表 2 2组患者治疗后 HOXA10 mRNA、HOXA11 mRNA、Wnt7a mRNA 的相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HOXA10 mRNA	HOXA11 mRNA	Wnt7a mRNA
试验组	25	1.062 ± 0.035	1.268 ± 0.048	3.040 ± 0.505 ^①
对照组	23	1.048 ± 0.040	1.249 ± 0.060	1.048 ± 0.040

与对照组比较, ^① $P < 0.05$

2.2 HOXA10 mRNA、HOXA11 mRNA 与 Wnt7a mRNA 相对表达量的相关性分析 见图 1 和图 2。为了研究在人类子宫内膜中 wnt7a 是否也通过调控下游靶基因 HOXA10 的表达影响子宫内膜容受性,我们进行了 HOXA10 mRNA 与 Wnt7a mRNA 在子宫内膜表达的相关性分析,结果显示:相关系数 $r = 0.842$, $P = 0.000 < 0.01$,提示二者存在明显的直线相关关系,即 HOXA10 mRNA 与 Wnt7a mRNA 在子宫内膜容受性建立过程中呈高度正相关。

大量文献研究表明 HOXA11 与 HOXA10 无论是表达部位、分子结构、还是在女性生殖中发挥的作用均有相似之处,我们推测 HOXA11 也可能是 wnt7a 影响子宫内膜容受性所调控的下游靶基因之一,为此我们进行了 HOXA11 mRNA 与 Wnt7a mRNA 子宫内膜表达的相关性分析,结果显示:相关系数 $r = 0.864$, $P = 0.000 < 0.01$,提示二者存在明显的直线相关关系,即 HOXA11 mRNA 与 Wnt7a mRNA 在子宫内膜容受性建立过程中呈高度正相关。

3 讨论

3.1 HOXA10、HOXA11、Wnt 信号通路与子宫内膜容受性

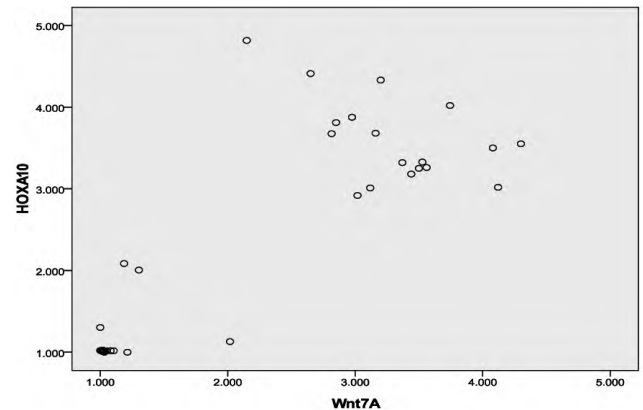


图 1 HOXA10 mRNA 与 Wnt7a mRNA 相对表达量的相关性分析

目前在子宫内膜容受性机制方面研究最多的是 HOXA10 基因,将小鼠 HOXA10 基因剔除后发现基因缺陷型小鼠能够正常排卵和受精,但胚胎不能着床或植入不久即被吸收,即使将正常鼠的正常胚胎移植到该小鼠子宫内,仍旧出现胚胎着床减少或植入后即被吸收,但若将该小鼠的受精卵移植到正常假孕小鼠子宫内,胚胎则可正常发育到分娩^[1-2]。朱丽红研究发现,HOXA10 基因表达下降或缺失,将影响胚胎正常发育,着床窗口期推迟与胚胎发育不同步,导致胚胎植入失败和临床妊娠率下降^[3]。大量研究表明^[3-4]:HOXA10 基因与下游转录调控区中激活区结合,可以诱导多种靶基因如:前列腺素 E2 受体、胞饮突、环氧合酶-2、整合素 $\beta 3$ 、热休克蛋白 56 抗体

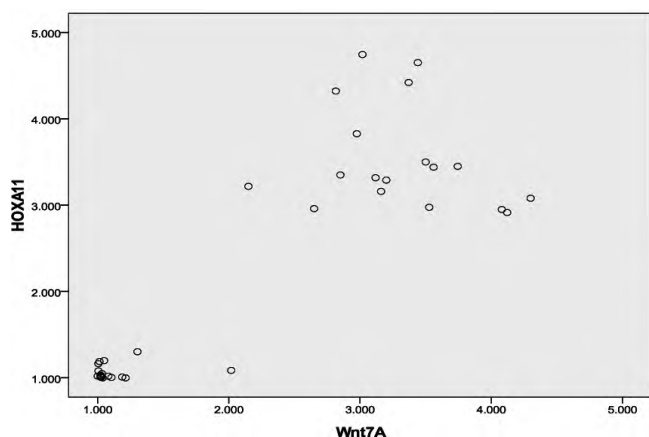


图2 HOXA11 mRNA与Wnt7a mRNA相对表达量的相关性分析

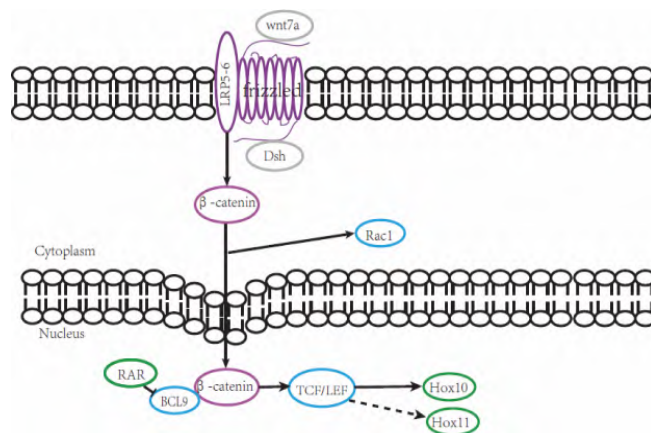


图3 HOXA10、HOXA11通过Wnt信号通路调控子宫内膜容受性的作用机制

(FKBP52)等的转录,因此HOXA10已经成为生殖界公认的子宫内膜容受性标志物。HOXA11作为HOXA10邻近基因之一,无论在表达部位、分子结构还是生殖道发育中的作用上,和HOXA10均存在许多相似之处,并已有动物实验研究显示:HOXA11基因剔除小鼠排卵及受精正常,但是胚胎着床失败;将HOXA11基因剔除小鼠的受精卵植入正常假孕小鼠宫腔,其胚胎可正常发育至分娩,这表明HOXA11基因表达缺陷的子宫内膜可以导致原本正常的胚胎着床失败^[5]。Wnt信号传导通路是一条非常保守的信号传导通路,目前得到公认的Wnt信号通路可分为以下三类:第一类经典Wnt通路,第二类Wnt/PCP通路,第三类Wnt/钙离子(Wnt/Ca²⁺)通路。第一类参与调控子宫内膜细胞增殖分泌、内膜层重建和胚胎着床过程,因此与生殖活动密切相关。那么我们推测HOXA10、HOXA11是通过Wnt对子宫内膜容受性起到调控作用。

在经典Wnt/ β -链蛋白(β -catenin)信号通路中,与Wnt蛋白(Wnt7a)相结合的细胞膜受体有两类:一类是卷曲蛋白家族成员,另一类是低密度脂蛋白受体相关蛋白家族成员非耐药相关蛋白5/6(LRP5/6),Wnt蛋白与这两类受体相结合形成三聚体,由其中的Fz将胞外信号向下传递给胞质内的蓬乱蛋白(Dishevelled, Dsh),从而完成膜外信号向膜内的转导。细胞浆内的主要信号传导分子有Dsh、糖元合成激酶3 β 、结肠癌抑制因子、 β -catenin等,当 β -catenin水平低下,Wnt途径关闭;当 β -catenin在胞浆内聚集,水平升高,有利于Wnt信号向核内传导。

β -catenin进入细胞核内,激活T细胞因子/淋巴结增强因子(TCF/LEF)而调节靶基因的表达。TCF/LEF蛋白是特殊序列的DNA结合蛋白,能够将 β -catenin定位于Wnt靶基因的启动子部位。已有文献研究证明,HOXA10为Wnt信号通路在细胞核内的下游靶基因,根据前面所述,HOXA11也很可能为其靶基因。具体的通路如图3所示。

3.2 益肾活血丸改善子宫内膜容受性作用机制 随着专家学者对PCOS病机研究的逐渐深入,逐渐发现肾虚血瘀是其重要病机。中医学认为肾藏精,主生殖,《傅青主女科》曰:“经本于肾”、“种子必先调经”。这说明肾为天癸之源,冲任之本,气血之根,与胞宫相系,肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴主宰着女性生长、发育及生产过程。肾虚会导致阴阳气血失常,水湿内停,壅阻冲任,胞脉不畅而血瘀内停。现代研究也证明卵泡血管生成能够调控卵泡生长发育和闭锁,而长期无排卵型月经不调PCOS患者血液流变性呈黏、浓、凝、聚的性质改变,导致卵巢血供不良,进而卵巢增大、卵泡膜增厚变硬导致排卵障碍^[6-7]。黎小斌对纳入的228例临床诊断为PCOS病例证型进行统计分析发现,临床上以肾虚血瘀证多见,其次依次为脾虚痰湿证、脾肾阳虚证及肾阴虚证^[8]。此外还有诸多学者对PCOS患者卵泡发育及排出障碍的病机进行研究,亦认为PCOS的基础病理机制是肾虚血瘀^[9-10]。益肾活血丸为全国著名中医妇科学家罗元恺教授所创立,益肾活血丸其方药组成为:菟丝子、当归、桃仁、茺蔚子、熟地黄、女贞子、枸杞子、金樱子、益智仁、甘草。其中菟丝子、熟地黄两药相合,共为君药,滋肾填精、补血活血,相得益彰,为子宫内膜生长发育提供先天精髓物质。方中臣药当归有补血活血、调经止痛、润肠通便之功;女贞子滋肾益肝、乌须明目;桃仁活血祛瘀、润肠通便;枸杞子能补肾益精、养肝明目,为平补肝肾之品;四药共奏活血化瘀、补肾养阴之功。经过长期、大量的临床运用,疗效确切,能够改善患者症状,提高不孕患者的受孕率。

本次研究中,2组分别经益肾活血丸及补佳乐联合阿司匹林治疗后子宫内膜中HOXA10 mRNA、HOXA11 mRNA、Wnt7a mRNA表达量均较治疗前明显升高,差异有统计学意义;且两组治疗后子宫内膜中Wnt7a表达量试验组明显高于对照组,益肾活血丸较补佳乐联合阿司匹林更能明显提高子宫

内膜中 Wnt7a 表达量；同时，无论在试验组还是对照组中，无论是治疗前还是治疗后，HOXA10 mRNA 与 Wnt7a mRNA 在子宫内膜容受性建立过程中呈高度正相关，HOXA11 mRNA 与 Wnt7a mRNA 也在子宫内膜容受性建立过程中呈高度正相关。这说明人的子宫内膜中 HOXA11 可能与 HOXA10 一样参与了子宫内膜容受性的建立；中成药益肾活血丸与西医补佳乐联合阿司匹林均可能通过经典 Wnt/ β -catenin 信号通路，来提高下游靶基因 HOXA10、HOXA11 的表达量，进而改善肾虚血瘀型 PCOS 患者子宫内膜容受性。

本次研究的不足之处：对本次实验的统计数据进行分析之后发现：经过中成药益肾活血丸及西医补佳乐联合阿司匹林治疗后全部组员的均值的各个指标的结果差异较为显著，考虑可能与以下因素有关：①由于经费限制及人体子宫内膜组织取材具有有创性，标本珍贵，例数较少导致；②由于每个人个体差异较大导致标准差过大。

综上所述，中成药益肾活血丸在提高子宫内膜容受性标志物 HOXA10、HOXA11 方面与西药补佳乐联合阿司匹林不相上下，但是由于长时间服用补佳乐、阿司匹林对肝肾功能有所损害，其安全性受到质疑，有些患者难以接受，依从性较差。益肾活血丸作为中成药对人体损伤较小，同时能够改善肾虚血瘀临床症状，且剂型便于携带服用，值得临床推广运用。

【参考文献】

[1] Benson GV, Lim H, Paria BC, et al. Mechanisms of reduced fertility in Hoxa-10 mutant mice: uterine homeosis and loss of maternal Hoxa-10 expression[J].

Development, 1996, 122(9): 2687- 2696.

- [2] Satokata I, Benson G, Maas R. Sexually dimorphic sterility phenotypes in Hoxa-10 deficient mice [J]. Nature, 1995, 374(6521): 460- 463.
- [3] 朱丽红, 朱瑾. HOXA10 在胚胎着床过程中的调控机制[J]. 生殖与避孕, 2010, 30(11): 769- 774.
- [4] 钱坤, 朱桂金. HOXA-10 调节的围着床相关分子研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2005, 14(1): 56- 59.
- [5] Hsieh-Li HM, Witte DP, Weinstein M, et al. Hoxa11 structure, extensive antisense transcription, and function in male and female fertility[J]. Development, 1995, 121(5): 1373- 1385.
- [6] 胡淑芳. 经阴道彩超多普勒观测卵巢动脉 PI、RI 值和卵泡发育的关系[J]. 临床超声医学杂志, 1995, 6(4): 215- 218.
- [7] 杨洪波, 袁志成. 多囊卵巢综合征血瘀证病理与性激素及血液流变学的关系[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(9): 2045- 2046.
- [8] 黎小斌, 兰小玉, 欧爱华, 等. 多囊卵巢综合征的中医证候分布及其规律探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(3): 323- 326.
- [9] 杨正望, 尤昭玲, 冯光荣. 多囊卵巢综合征与肾虚血瘀关系浅探[J]. 湖南中医药导报, 2004, 10(12): 4- 5.
- [10] 伍娟娟, 李克湘. 从补肾活血法论治多囊卵巢综合征之探讨[J]. 中医药导报, 2006, 12(9): 8- 9.

(责任编辑：冯天保，郑锋玲)

《新中医》杂志稿约 (2017 年)

《新中医》是由国家中医药管理局主管、广州中医药大学与中华中医药学会共同主办的国家级学术期刊，1969 年创刊。标准刊号：ISSN 0256-7415，CN 44-1231/R，月刊，期刊代号：国内：46-38，国外：M186。根据国家的有关标准和科技期刊的编排规范，对来稿做出如下要求：一、征稿内容：本刊设有理论研究、名家经验、临床研究、针灸研究、方药研究、文献研究、名方运用、护理研究、医案研究等专栏。二、来稿要求：主题鲜明，论点明确，论据充分，文字精炼，内容真实，资料可靠，数据准确，数据比较应做统计学处理。三、来稿格式：参照本刊格式。四、投稿方式：在线投稿。网址：<http://xzy.ijournal.cn>。五、文责自负：作者如有侵权行为，本刊不负连带责任。署名人的顺序由作者决定。依照《著作权法》，本刊对文稿有修改权、删节权，修改稿未按时寄回视作自动撤稿。六、稿件采用：需与编辑部签订论文著作权转让书，并及时寄回《新中医》编辑部档案室。编辑部地址：广州市番禺区广州大学城外环东路 232 号广州中医药大学办公楼《新中医》编辑部。邮编：510006。电话：020-39359588。