doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2015.08.02

二陈汤与苓桂术甘汤治疗非酒精性脂肪性肝病炎性损伤的机制研究

张会存[1,2]， 苏冬梅[4]， 刘 莹[6]， 李军祥[3]， 杨美娟[5]， 李 萍[1,2]， 危北海[1,2]
([1]首都医科大学附属北京中医医院，北京 10010；
[2]北京市中医研究所中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室，北京 100010；
[3]北京中医药大学东方医院 消化内科，北京 100078；
[4]中国中医科学院广安门医院南区，北京 100053；
[5]北京中医药大学，北京 100029；
[6]大连市第五人民医院 中医科，大连 116021)

摘要：[**目的**]探讨经验方二陈汤与苓桂术甘汤对高脂饲料诱导大鼠非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis，NASH)分子作用机制。[**方法**]以高脂饲料喂养 40 只雄性 SD 大鼠 8 周，随机分为正常组、模型组、罗格列酮组、二陈汤组、苓桂术甘汤组，于第 9 周起分别给予罗格列酮剂量 1 mg·kg^{-1}、二陈汤 4.52 g·kg^{-1}、苓桂术甘汤组 3.31 g·kg^{-1}治疗 4 周。12 周后将大鼠处死并观察药物对大鼠肝功能的影响，并对肝组织进行常规苏木精-伊红染色，观察病理改变；Western blot 检测二陈汤与苓桂术甘汤以及两方含药血清对 NASH 大鼠肝组织以及经软脂酸刺激肝细胞的肿瘤坏死因子 TNF-α 与核转录因子 NF-κB 蛋白表达的影响。MTT 法检测不同浓度软脂酸对大鼠肝细胞增殖的影响，以及二陈汤与苓桂术甘汤含药血清对软脂酸的拮抗作用。[**结果**]与模型组比较，罗格列酮和苓桂术甘汤可有效降低 NASH 大鼠血清 ALT、AST($P<0.05$)，同时改善肝脂肪变性的严重程度和降低 TNF-α 和 NF-κB 蛋白的表达($P<0.05$)。与模型组比较，虽然二陈汤治疗后 NASH 大鼠肝组织 TNF-α 和 NF-κB 蛋白表达显著性下降($P<0.05$)，但是血清 ALT、AST 并未显著性降低($P>0.05$)，苓桂术甘汤含药血清能明显改善软脂酸对肝细胞增殖的抑制($P<0.05$)。与模型组比较，二陈汤与苓桂术甘汤含药血清均能抑制软脂酸刺激的肝细胞 TNF-α 和 NF-κB 蛋白表达($P<0.05$)。[**结论**]罗格列酮、二陈汤、苓桂术甘汤能改善大鼠肝脏脂肪变性，降低 TNF-α 和 NF-κB 蛋白表达。软脂酸可以明显抑制肝细胞增殖率，罗格列酮与苓桂术甘汤含药血清能拮抗软脂酸对肝细胞增殖的抑制。苓桂术甘汤通过抑制 NF-κB 蛋白表达，减少 TNF-α 表达，从而减轻肝脏炎性损伤，进而达到治疗 NASH 的作用。

关键词：二陈汤；苓桂术甘汤；非酒精性脂肪性肝炎；大鼠；肿瘤坏死因子-α
中图分类号：R256.4 **文献标志码**：A **文章编号**：1671-038X(2015)08-0525-06

Molecular mechanisms of Erchen and Lingguizhugan decoction in treating inflammatory injury of nonalcoholic fatty liver disease

ZHANG Hui-cun[1,2], *SU Dong-mei*[4], *LIU Ying*[6], *LI Jun-xiang*[3], *YANG Mei-juan*[5], *LI Ping*[1,2], *WEI Bei-hai*[1,2]
([1]Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China; [2]Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine Laboratory of Beijing for Traditional Chinese Medicine Basic Research on Infectious Diseases, Beijing 100010, China; [3]Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; [4]The Southern Branch of Guang'anmen Hospital of China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100053, China; [5]Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; [6]Department of Traditional Chinese Medicine, The Fifth People's Hospital of Dalian, Dalian 116021, China)
Corresponding author: LI Jun-xiang, E-mail: lijx970508@sohu.com

收稿日期：2015-02-16
作者简介：张会存，男，博士，助理研究员，主要从事中医药防治肝病的研究
通讯作者：李军祥，E-mail：lijx970508@sohu.com

Abstract:[**Objective**]To observe the effects and mechanism of Erchen and Lingguizhugan decoctione on non-alcoholic steatohepatitis(NASH)rats induced by high fat diet. [**Methods**]Forty male rats were randomly divided into five groups:the Blank control group,Model group,Rosiglitazone group,Erchen decoctione group,and Lingguizhugan decoctione group. Rats of all groups except the blank control group were fed a high-fat diet for eight weeks to induce NASH. The Rosiglitazone group,Erchen decoctione group,Lingguizhugan decoctione group were respectively treated with Rosiglitazone(1 mg · kg^{-1}),Erchen decoctione(4.52 g · kg^{-1})and Lingguizhugan decoctione(3.31 g · kg^{-1})for four weeks. All rats were killed at 12 weeks and assessed for hepatic histopathological changes by HE. Western blot was used to detect TNF-α and NF-κB protein expression in NASH rat liver and hepatic cells stimulated by palmitic acid. MTT assay was used to detect proliferation of rat hepatocytes stimulated by different concentrations of palmitic acid, and serum containing Erchen and Lingguizhugan decoction's antagonism towards palmitic acid. [**Results**] Compared with the model group,Rosiglitazone and Lingguizhugan decoctione decreased serum ALT and AST levels in NASH rats($P<0.05$),and also reduced the severity of hepatic steatosis and protein expression of TNF-α/and NF-κB($P<0.05$). Compared with the model group,although Erchen decoctione decreased protein expression of TNF-α and NF-κB($P<0.05$),it didn't decrease the level of ALT and AST in serum($P>0.05$). The serum containing Lingguizhugan decoctione improved the hepatocyte proliferation rate that was significantly injured by palmitic acid($P<0.05$). Compared with the model group,the serum containing Erchen and Lingguizhugan decoction inhibited protein expression of TNF-α and NF-κB of hepatocyte stimulated by palmitic acid($P<0.05$). [**Conclusion**]Rosiglitazone,Erchen decoctione and Lingguizhugan decoctione all could reduce the liver steatosis of NASH rats,and also could decrease protein expression of TNF-α and NF-κB. Palmitic acid could obviously inhibit hepatocyte proliferation rate,and the serum containing Rosiglitazone and Lingguizhugan decoctione could protect hepatocyte proliferation injured by palmitic acid in vitro. Lingguizhugan decoction could reduce inflammatory lesions through inhibiting the expression of NF-κB proteins and then decreasing TNF-α expression.

Key words:Erchen decoctione;Lingguizhugan decoctione;non-alcoholic steatohepatitis;rat;tumor necrosis factor-a

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis,NASH)由多种原因引起,以肝实质细胞脂肪变性与炎性损伤为特征,它可以进一步发展为肝硬化,是隐源性肝硬化的重要原因之一,是目前国内外肝病界研究的热点之一[1-3]。非酒精性脂肪性肝病发病机制非常复杂,尚不能用单一的机制解释,遗传易感性与多元代谢紊乱相互作用共同参与了其发病过程。近年来的研究发现在肝脏脂质蓄积基础上,肝细胞发生炎症反应、变性坏死,肝纤维化甚至肝硬化[4-6]。

近年来中医药在防治非酒精性脂肪性肝病方面进行了大量研究,并取得了一定的成果,已显示了良好前景。目前二陈汤与苓桂术甘汤在临床上广泛地运用于治疗消化等系统疾病,但关于比较研究两方治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)方面的基础研究不多,故本实验通过体内外实验,研究二陈汤与苓桂术甘汤治疗 NASH 的药效学与分子机制的异同点,并为两方的临床应用提供理论指导。

1 材料与方法

1.1 实验动物与细胞

实验 SD 大鼠购自维通利华,实验细胞:大鼠肝细胞(BRL)购自中科院上海细胞库。

1.2 主要试剂与药品

二陈汤(半夏 15 g,陈皮 15 g,茯苓 9 g,甘草 6 g),苓桂术甘汤(茯苓 12 g,桂枝 9 g,白术 6 g,甘草 6 g),所有药材均由北京同仁堂药材公司提供。罗格列酮钠分散片剂:规格 4 mg/片,由四川太极集团重庆涪陵制药厂有限公司生产。Western-Blot 试剂(北京普利莱基因技术有限公司);硫酸链霉素、青霉素(Hyclone 公司),TNF-α 抗体,NF-κB 抗体,ECL 显色液(北京中杉金桥生物公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 非酒精性脂肪性肝病动物造模方法[7-8] 高脂饲料连续饲喂 8 周,自由饮水、摄食,建立 NASH 大鼠模型。高脂饲料配方为:88%基础饲料+10%猪油+2%胆固醇。

1.3.2　动物分组及处置　40只大鼠予普通饲料适应性饲喂1周后，随机分为正常组（A组）、模型组（B组）、罗格列酮组（C组）、二陈汤组（D组）、苓桂术甘汤组（E组），每组8只。空白组饲喂普通饲料，其余4组饲喂高脂饲料，于第9周起分别给予罗格列酮剂量1 mg·kg^{-1}、二陈汤4.52 g·kg^{-1}、苓桂术甘汤3.31 g·kg^{-1}治疗4周。3组给药量相当于临床成人日用药量的7倍[9]，每日灌胃1次，自由摄食、饮水。

1.3.3　标本采集与指标检测　于治疗后第12周时处死各组大鼠，取大鼠腹主动脉血及肝组织，用于血清学、肝组织相关指标以及组织病理学检测，以动态观察造模情况及药物治疗效果。血清学指标：血清转氨酶（ALT、AST）采用全自动生化分析仪进行测定。肝组织病理学检测：新鲜肝组织石蜡切片，行常规苏木精-伊红染色，评估肝脏病理改变。

1.3.4　不同浓度软脂酸对BRL细胞增殖的影响　BRL细胞按5 000个/孔接种于96孔板中培养24 h；然后按组分别加入含（0、0.05、0.1、0.2、0.25、0.5 mM）不同浓度软脂酸的培养液，每组重复10孔；细胞继续培养48 h后的MTT法检测各孔光密度值。

1.3.5　二陈汤与苓桂术甘汤含药血清拮抗软脂酸对BRL细胞增殖的抑制　将BRL细胞按5 000个/孔接种于96孔板中培养24 h；然后按组分别加入含0.25 mM软脂酸的含药血清，每组重复10孔；细胞继续分别培养48 h后，MTT法检测各孔光密度值。

1.3.6　细胞分组　处于G0期细胞后，分为正常组、模型组、各含药血清组。正常组正常培养；模型组含0.25 mM软脂酸的培养基培养，各含药血清组含0.25 mM软脂酸＋20％含药血清的培养基，各组细胞置37℃、5％ CO_2孵育箱培养，48 h后提取蛋白。

1.3.7　Western-blot检测　肝组织与肝细胞蛋白：肝细胞的裂解及蛋白质的测定取适量冷冻肝脏组织以及含药血清作用后的肝细胞经冷裂解液（碧云天生物）提取后置－80℃保存备用，BCA蛋白测定试剂盒测定蛋白浓度。每孔80 μg肝组织或每孔30 μg BRL变性蛋白液，经SDS-PAGE凝胶电泳检测，利用Image J分析软件对图片结果进行统计分析。

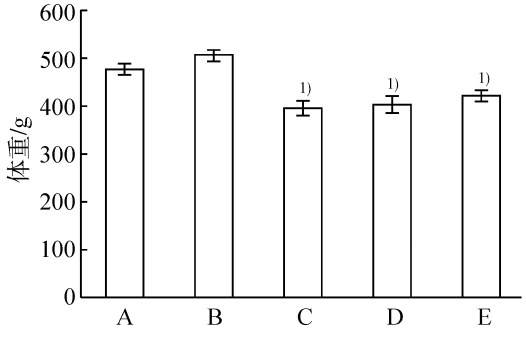
1.4　统计学处理

对X光胶片经扫描，利用Image J分析软件分析，各组图像分析结果采用$\bar{x}\pm s$表示，所有实验数据均采用统计软件SPSS 17.0进行单因素方差分析，以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

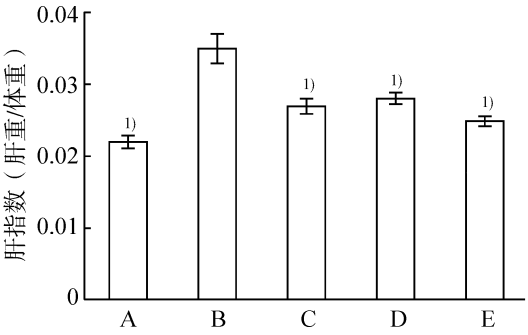
2.1　一般情况分析

空白组大鼠毛色洁白、富有光泽，行动敏捷，饮食量及排泄物无异常，体重随造模时间逐渐增加；模型组大鼠毛色枯黄，色泽黯淡，喜团聚蜷卧，饮食量较空白组减少，大便干稀不调，体重也随着造模时间逐渐增加，且增加幅度比空白组大。各治疗组大鼠毛色、行为、饮食以及排泄物与空白组比较，无明显异常，个别大鼠可见大便稀软，体重增长介于模型组与空白组之间，详见图1。



与模型组比较，1) $P<0.05$。

图1　各组大鼠体重



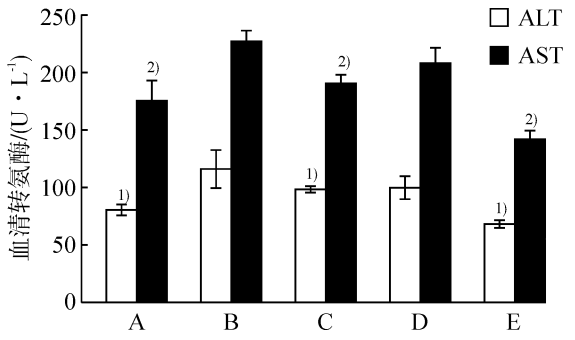
与模型组比较，1) $P<0.05$。

图2　各组大鼠肝指数

图1，图2显示：与空白组比较，模型组体重虽然增加未见显著性升高（$P>0.05$），但肝指数显著升高（$P<0.05$）。与模型组比较，中药组及西药组体重及肝指数均显著下降（中药组与西药组体重：$P<0.05$；肝指数：$P<0.05$），而二陈汤组与罗格列酮组间肝指数差异无统计学意义（$P>0.05$）。

3.2　大鼠血清转氨酶水平

治疗结束后，与空白组比较，模型组血清ALT、AST水平均显著升高（P均<0.05）；与模型组比较，罗格列酮组及苓桂术甘汤组血清ALT、AST水平均明显下降（P均<0.05）；中药组与西药组之间差异无统计学意义，而二陈汤组血清转氨酶未见下降，见图3。



与模型组比较，1) $P<0.05$，2) $P<0.05$。

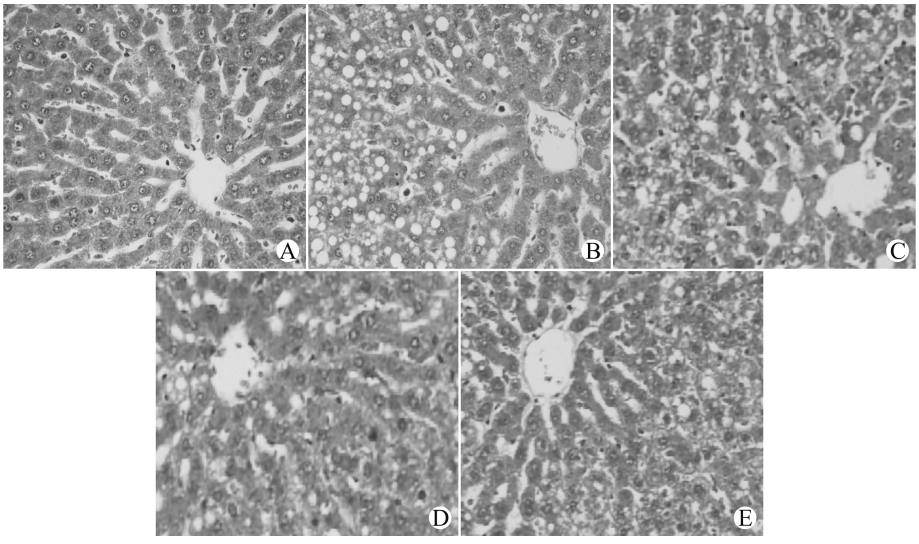
图 3 各组大鼠血清转氨酶

2.3 肝脏病理学变化

2.3.1 肝脏肉眼观察情况 空白组大鼠肝脏呈红褐色，表面光滑。而模型组大鼠肝脏呈土黄色，肝体积明显增大，肝表面包膜紧张。各治疗组大鼠肝脏体积略增大，色泽较空白组略浅，质地、弹性较空白组略差，各用药组之间肉眼无明显差异。

2.3.2 肝脏光镜观察情况 空白组大鼠肝小叶结构、肝窦、肝小叶汇管区基本结构清晰，肝索排列整齐。而模型组大鼠肝组织出现脂肪变，胞质内可见大量脂肪空泡；二陈汤，苓桂术甘汤组与罗格列酮组大鼠肝组织脂肪变较模型组减轻，肝小叶内脂肪空泡有所改善。

2.3.3 苏木精-伊红染色结果 5 组大鼠苏木精-伊红染色结果见图 4。



A：空白组；B：模型组；C：罗格列酮组；D：二陈汤组；E：苓桂术甘汤组。

图 4 苏木精-伊红染色结果（×10）

2.4 不同浓度软脂酸（PA）对于大鼠肝细胞增殖的抑制作用

MTT 结果见表 1，肝细胞经不同浓度 PA 培养 48 h 后，PA 对于肝细胞增殖的抑制作用从 0.1 mM 到 0.5 mM 呈剂量依赖性。

表 1 不同浓度 PA 作用 48 h 对大鼠肝细胞增殖的抑制作用 $\bar{x}\pm s$

软脂酸/mM	软脂酸作用时间/48 h
对照组	0.51±0.01
0.05	0.49±0.01
0.1	0.43±0.02[1)]
0.2	0.41±0.01[1)]
0.25	0.39±0.01[1)]
0.5	0.25±0.01[1)]

注：对照组软脂酸浓度为 0 μmol/L。与对照组比较，1) $P<0.05$。

2.5 二陈汤与苓桂术甘汤含药血清拮抗 0.25 mM 软脂酸对肝细胞增殖的抑制

MTT 结果见表 2，罗格列酮与苓桂术甘汤含药血清可显著拮抗 0.25 mM 软脂酸对肝细胞增殖的抑制作用。

表 2 含药血清对肝细胞增殖的作用 $\bar{x}\pm s$

细胞分组	含药血清作用时间/48 h
空白组	0.53±0.01[1)]
模型组	0.37±0.01
罗格列酮组	0.43±0.01[1)]
二陈汤组	0.37±0.02
苓桂术甘汤组	0.45±0.02[1)]

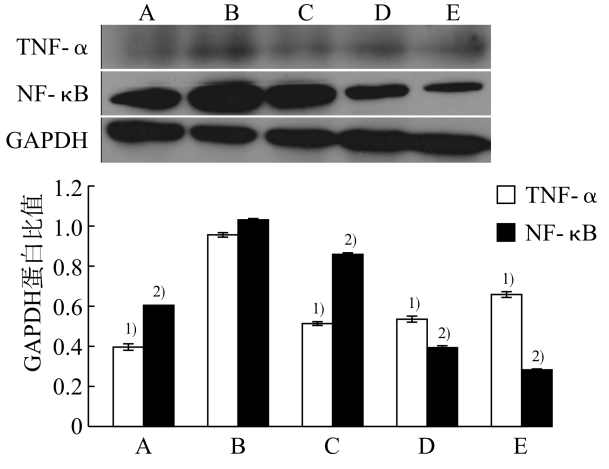
与模型组比较，1) $P<0.05$。

2.6 二陈汤与苓桂术甘汤 Western-blot 实验结果

2.6.1 二陈汤与苓桂术甘汤对 NASH 大鼠肝组织

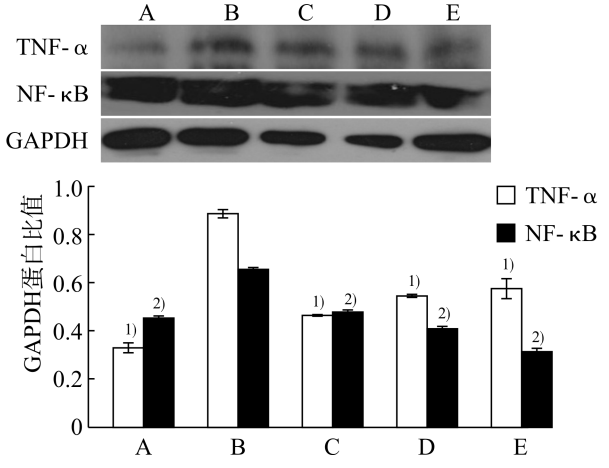
TNF-α，NF-κB 蛋白的影响　模型组大鼠肝组织中 TNF-α，NF-κB 蛋白的含量均明显升高，与模型组大鼠比较，二陈汤与苓桂术甘汤均可降低非酒精性脂肪性肝病大鼠肝组织中 TNF-α，NF-κB 蛋白的含量，苓桂术甘汤较二陈汤更显著性抑制 NF-κB 蛋白的表达。见图 5。

2.6.2　含药血清对大鼠肝细胞中 TNF-α，NF-κB 蛋白的影响　模型组 TNF-α，NF-κB 蛋白表达均明显高于正常组，说明软脂酸可以明显促进肝细胞炎症反应，这可能是非酒精性脂肪性肝病炎性损伤形成的机制之一。二陈汤与苓桂术甘汤含药血清可明显下调 TNF-α，NF-κB 蛋白的表达。见图 6。



与模型组比较，1) $P<0.05$，2) $P<0.05$。

图 5　NASH 大鼠肝组织 TNF-α，NF-κB 转移印迹图



与模型组比较，1) $P<0.05$，2) $P<0.05$。

图 6　含药血清对大鼠肝细胞 TNF-α，NF-κB 转移印迹图

3　讨论

NASH 是一种以肝细胞弥漫性脂肪变性和脂肪蓄积为病理特征，且无过量饮酒史的临床综合征。脂质代谢异常是 NASH 发病的重要病因，本实验应用高脂饲料诱导的 NASH 大鼠模型，给予罗格列酮、二陈汤与苓桂术甘汤干预后，实验结果表明罗格列酮与苓桂术甘汤可有效降低转氨酶，而二陈汤组血清转氨酶未见下降，可能是由于本实验采用二陈汤原方治疗 NASH 大鼠，而目前研究多采用二陈汤加味治疗 NASH，故本实验结果显示二陈汤未能有效降低 NASH 大鼠血清转氨酶水平。肝组织苏木精-伊红染色结果表明：二陈汤，苓桂术甘汤与罗格列酮在一定程度上有减轻 NASH 大鼠肝脂肪堆积的作用。

TNF-α 是最关键性的促炎介质，其一方面具有直接的肝细胞毒性作用，直接引起肝细胞坏死、凋亡；另一方面又促进自由基、一氧化氮和黏附分子的产生，这些分子直接或通过微循环障碍导致肝损害[10]。NF-κB 可促进 TNF-α 等多种炎性因子持续高表达，进而导致 NASH 的发生[11-12]。实验结果表明，二陈汤、苓桂术甘汤与罗格列酮可显著抑制 TNF-α 与 NF-κB 的高表达，且以苓桂术甘汤组下降最为明显。因此，抑制 NF-κB 活化，阻断这一重要环节，减轻 TNF-α 等细胞因子对肝脏的损害，对于防治 NASH 及阻止肝纤维化病理进程意义重大。

体外细胞学实验结果表明：软脂酸呈时间、剂量依赖性抑制肝细胞增殖；除二陈汤外，罗格列酮与苓桂术甘汤含药血清组可有效拮抗软脂酸对肝细胞增殖的抑制作用。Western-blot 检测发现，模型组 TNF-α，NF-κB 表达均明显高于正常组（$P<0.05$），而罗格列酮、二陈汤与苓桂术甘汤组含药血清均可明显下调 NF-κB 与 TNF-α 蛋白表达，与上述在体动物实验结果相吻合。

我国医学认为脾虚痰瘀为 NASH 主要病机。二陈汤以辛温而性燥的半夏为君药，燥湿化痰；辛苦温的陈皮为臣药，理气行滞，茯苓甘淡，渗湿利小便。佐以生姜助君药降逆化痰；炙甘草调和诸药。该方是治脾痰的要方。苓桂术甘汤以茯苓为君，渗湿健脾；桂枝温阳化气，布化津液，协君药以加强化饮利水之力；白术健脾燥湿，以杜绝生痰之源；炙甘草补脾益气，兼和诸药为使。四药共奏健脾利湿，温阳化饮之功，是益气温阳、健脾化痰的代表方。

根据季光等[13]的临床调查研究认为，脂肪肝早期以气虚为主，阳虚是中、重度脂肪肝的主要病理基础，痰、湿等病因多在气虚或阳虚的基础上发病。苓桂术甘汤具有温阳化饮，健脾利湿的作用。因此在治疗脾阳虚痰湿证时兼顾了 NASH 阳虚与痰湿的根本病理损伤。这也解释了本实验结果所显示苓桂术甘汤在降低 NASH 转氨酶方面优于二陈汤。中医学认为，无论脾虚湿痰还是脾阳虚痰湿，其病证的根本在于阳虚久而导致痰饮内生，故温阳化饮，健脾

利湿法治疗脂肪肝时紧紧抓住了该病机的根本核心，为此在治疗 NASH 时，苓桂术甘汤温阳化饮，健脾利湿治疗原则优于二陈汤所具有的燥湿化痰，理气和中治疗原则。

综上所述，表明二陈汤与苓桂术甘汤可能通过抑制 NF-κB 蛋白表达，抑制 TNF-α 等炎性细胞因子所导致的 NASH 病变发展而发挥作用。针对二陈汤与苓桂术甘汤治疗 NASH 作用的细胞分子机制研究，将为二陈汤与苓桂术甘汤现代研究提供一定的科学、客观的疗效评价与实验依据并指导临床用药。

参考文献

[1] KASHI M R, TORRES D M, HARRISON S A. Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Semin Liver Dis, 2008, 28:396－406.

[2] SHIMADA M, HASHIMOTO E, TANIAI M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. Hepatol, 2002, 37:154－160.

[3] 肖利力. 北京地区部分健康人群超声检查结果分析[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2005, 28(2):70－71.

[4] TE SLIGTE K, BOURASS I, SELS J P, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: review of a growing medical problem[J]. Eur J Intern Med, 2004, 15:10－21.

[5] ANGULO P. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. N Engl J Med, 2008, 346:1221－1231.

[6] 丁效蕙，赵景民. 非酒精性脂肪性肝炎的发病机制及治疗研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(3):371－375.

[7] 范建高，方继伟，陆元善，等. U230 A 芯片动态观察非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏基因表达[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(8):597－601.

[8] 顾小红，张云东，冯爱娟. 解偶联蛋白-2 在大鼠非酒精性脂肪肝中的表达[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(19):2310－2313.

[9] 施新猷. 现代医学实验动物学[M]. 北京：人民军医出版社, 2000:334－334.

[10] 华　静. 内毒素与肝脏微循环[J]. 胃肠病学, 2005, 10(1):48－50.

[11] PETIT J M, BOUR J B, GALLAND-JOS C, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C[J]. J Hepatol, 2001, 35:279－283.

[12] SHOELSON S E, HERRERO L, NAAZ A. Obesity, inflammation, and insulin resistance[J]. Gastroenterology, 2007, 132:2169－2180.

[13] 魏华凤，柳　涛，邢练军，等. 793 例脂肪肝患者证候分布规律[J]. 中西医结合学报, 2009, 7:411－417.

《中国中西医结合消化杂志》编辑部严正声明

近日，本刊编辑部频繁接到作者举报，有机构冒充本刊采编部的名义进行论文代写及快速发表业务。严重侵犯本刊的合法权益，损害本刊的名誉。本刊特严正声明如下：

1. 本刊严格遵守和执行新闻出版的有关法律、法规和管理规定，从未在全国任何地方设立过分支机构、分部和代办点；从未委托任何人或组织进行组稿、征稿、代发论文及快速发表活动。

2. 中国标准连续出版物号 CN 42-1612/R，国际标准连续出版物号 ISSN 1671-038X 为本刊出版物和编辑部设在湖北武汉的特定登记号，凡在湖北武汉以外出现的 CN 42-1612/R 刊号的出版物和编辑出版机构都是非法冒充的。

3. 本刊唯一联系地址：湖北省武汉市解放大道 1277 号 协和医院杂志社，邮编：430022；官方网站：www. whuhzzs. com；联系电话：027-85726342-8034；E-mail：zxyjhxhzz@qq. com。

4. 敬请广大作者、读者务必认准本刊刊号和编辑部地址及电话，谨防上当受骗。

《中国中西医结合消化杂志》编辑部