

健脾活血方对胃癌前病变大鼠胃黏膜 COX-2 及 MMP-2 表达的影响

封慧¹, 叶柏^{2*}, 朱萱萱², 周杰¹, 严晶¹

(1. 南京中医药大学, 南京 210029; 2. 南京中医药大学第一附属医院, 南京 210029)

[摘要] **目的:** 研究健脾活血方对胃癌前病变(PLGC)大鼠胃黏膜组织中环氧合酶-2(COX-2)及基质金属蛋白酶-2(MMP-2)表达的影响。**方法:** 60 只大鼠随机分为 2 组: 正常组 10 只和造模组 50 只。正常组正常饲养, 余下大鼠每天给予 150 mg·L⁻¹ 的甲基硝基亚硝基胍(MNNG)溶液自由饮用, 0.03% 雷尼替丁加入 170 mg·L⁻¹ 的 MNNG 溶液中按 10 mL·kg⁻¹ 每天灌胃 1 次, 40% 的乙醇按 10 mL·kg⁻¹ 每周灌胃 2 次, 连续 12 周, 其中第 5 周开始结合饥饱失常, 建立胃癌前病变大鼠模型。将造模成功的 40 只大鼠随机分为模型组(0.9% 氯化钠溶液)、胃复春组(0.86 g·kg⁻¹)、健脾活血方高、中、低剂量组(32, 16, 8 g·kg⁻¹), 每组 8 只, 每组每天给予不同药物灌胃一次, 连续 10 周。实验第 22 周末处死大鼠, 给予相应处理后, 快速免疫组化检测 COX-2 及 MMP-2 表达情况。**结果:** 与正常组相比, 模型组 COX-2, MMP-2 表达均显著升高($P < 0.01$); 与模型组相比, 健脾活血方高、中、低剂量组、胃复春组 COX-2, MMP-2 表达均显著降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 与胃复春组相比, 健脾活血方高剂量组 COX-2, MMP-2 表达均显著降低($P < 0.05$), 中、低剂量组 COX-2, MMP-2 表达与胃复春组相比无明显差异。**结论:** 健脾活血方治疗胃癌前病变与降低胃黏膜中 COX-2 及 MMP-2 的表达相关。

[关键词] 健脾活血方; 胃癌前病变; 环氧合酶-2; 基质金属蛋白酶-2

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)07-0161-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2014070161

Effect of Jianpi Huoxue Decoction on COX-2 and MMP-2 Expression in Gastric Mucosa of Rats with Precancerous Lesions of Gastric Cancer

FENG Hui¹, YE Bai^{2*}, ZHU Xuan-xuan², ZHOU Jie¹, YAN Jing¹

(1. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

2. The First Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Jianpi Huoxue decoction on cyclooxygenase-2 (COX-2) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) expression in rats with precancerous lesions of gastric cancer (PLGC). **Method:** Sixty rats were randomly divided into the normal group (10) and the modeling group (50). Except normal group, PLGC model was established in other rats for 12 weeks with following. **Method:** 150 mg·L⁻¹ N-methyl-N-nitro N-nitrosoguanidine (MNNG) solution was drunk freely, 170 mg·L⁻¹ MNNG which contained 0.03% ranitidine at dose of 10 mL·kg⁻¹ was administered once a day, 40% alcohol (10 mL·kg⁻¹) was administered twice a week, and irregular diet was given from the 5th week. Forty rats after modeling were randomly divided into the model control group (0.9% NS), the Weifuchun group (0.86 g·kg⁻¹), the high-dose, middle-dose and low-dose of Jianpi Huoxue decoction groups (32, 16, 8 g·kg⁻¹), 8 rats in each group. Each group was given corresponding medicines once a day for 10 weeks. All of the rats were sacrificed by the 22th

[收稿日期] 20130918(002)

[基金项目] 江苏省高校优势学科建设项目; 江苏省中医药管理局课题(JD11039)

[第一作者] 封慧, 硕士研究生在读, 从事中医内科脾胃病研究, Tel: 15950561691, E-mail: fffw.1988@aliyun.com

[通讯作者] * 叶柏, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 从事消化内科的临床、教学及科研工作, Tel: 025-86617141, E-mail: yeb1961@163.com

weekend. The expression of COX-2 and MMP-2 was detected by rapid immunohistochemistry. **Result:** Compared with the normal group, the COX-2 and MMP-2 expressions were significantly increased in the model group ($P < 0.01$), respectively. Compared with the model group, the COX-2 and MMP-2 expressions were significantly decreased in the high-dose, middle-dose, low-dose Jianpi Huoxue decoction groups and Weifuchun group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), respectively. Compared with the Weifuchun group, the COX-2 and MMP-2 expressions were significantly decreased in the high-dose of Jianpi Huoxue decoction group ($P < 0.05$), respectively. But there was no significant difference in the the COX-2 and MMP-2 expression between the Weifuchun group and the middle-dose and low-dose Jianpi Huoxue decoction groups. **Conclusion:** The therapeutic effect of Jianpi Huoxue decoction is associated with the reduction of COX-2 and MMP-2 expression in gastric mucosa.

[**Key words**] Jianpi Huoxue decoction; PLGC; COX-2; MMP-2

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,死亡率在我国恶性肿瘤中居前列。癌前病变是一个病理学概念,是指更容易发生癌变的组织病理变化^[1]。胃癌前病变(PLGC)包括胃黏膜中、重度不完全性结肠型肠上皮化生和异型增生,常在慢性萎缩性胃炎基础上伴随发生。一般认为胃癌的演变规律为:正常胃黏膜→浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→胃癌^[2]。由于胃癌发生的分子机制尚不清楚,所以积极有效地治疗胃癌前病变是防治胃癌发生的重要环节。环氧合酶-2(COX-2)是前列腺素(PG)合成的限速酶,其在多种肿瘤组织中存在高表达,与肿瘤的发生、发展、侵袭及转移有关^[3]。基质金属蛋白酶-2(MMP-2)是基质金属蛋白酶家族的重要成员,通过对细胞外基质及基底膜的降解在恶性肿瘤的转移和侵袭中发挥重要作用^[4]。中医药“治未病”理论在胃癌前病变的治疗上具有一定的优势,健脾活血方是江苏省中医院消化内科叶柏教授根据多年的临床实践总结的经验方,在临床上治疗胃癌前病变取得了良好的疗效,但是尚缺乏机制方面的研究和循证医学的依据。本实验通过研究健脾活血方对胃癌前病变大鼠胃黏膜 COX-2 与 MMP-2 表达的影响,以探讨健脾活血方干预胃癌前病变的机制及有效性。

1 材料

1.1 动物 健康 SD 大鼠 60 只,清洁级,雌雄各半,体重 100 ~ 120 g,由南通大学动物中心提供,许可证号 SCXK(苏)2008-0010。

1.2 药品与试剂 甲基硝基亚硝基胍(MNNG)(东京仁成工业株式会社制造,批号 GNGMH);雷尼替丁(杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司生产,批号 156701);乙醇(用蒸馏水稀释成 400 mL·L⁻¹的浓度);胃复春片(每片 0.35 g,杭州胡庆余堂药业有限公司,批号 110469),健脾活血方[方药组

成:黄芪 *Astragalus membranaceus*(Fisch.) Bunge,炒白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz,炒白芍 *Paeonia lactiflora* Pall、炒薏苡仁 *Coix lacryma-jabi* L. var. *ma-yuen*(Roman) Stapf. C,陈皮 *Citrus reticulata* Blanco,法半夏 *Pinellia ternata*(Thunb.) Breit,麦冬 *Ophiopogon japonicus*(Linn. f.) Ker-Gawl,莪术 *Rhizoma Curcumae Curcuma zedoaria*(Berg.) Rosc,仙鹤草 *Agrimonia pilosa* Ledeb,蛇舌草 *Oldenlandia diffusa*(Willd.) Roxb,炒谷芽 *Oryza sativa* L,炒麦芽 *Hordeum vulgare* L,购自南京中医药大学第一附属医院中药房,江阴天江药业有限公司生产,通过南京中医药大学药理实验室鉴定],MMP-2 抗体(美国 Molecular Tag 提供,批号 4599R),COX-2 抗体(福州迈新生物公司提供,批号 RMA-0549),即用型快速免疫组化 Max Vision™ 试剂盒(福州迈新生物公司提供,批号 KIT-5030),二氨基乙基联苯胺(DAB)显色试剂等(福州迈新生物公司提供)。

1.3 仪器 TP 1020 自动脱水机, RM2235 型石蜡切片机(均为德国 Leica 公司), CS-VI 型摊片烤片机(湖北孝感宏业医用仪器有限公司), Tissue-Tek TEL 组织包埋中心(日本 Sakura 公司), LEICA DM 1000 光学显微镜(德国 Leica 公司),隔水式电热恒温培养箱(上海市跃进医疗器械一厂),微波炉(TCL 有限公司), Mini See 图像采集系统。

1.4 药物配制

1.4.1 MNNG 配制 MNNG 溶液(灌胃用):将 MNNG 0.085 g,雷尼替丁 0.15 g 加入到 500 mL 蒸馏水中,配成 MNNG 质量浓度为 170 mg·L⁻¹的溶液,装入黑色避光瓶中,整个配制过程保持避光操作。

MNNG 饮用水(大鼠自由饮用):将 MNNG 0.15 g 加入到 1 000 mL 蒸馏水中,配成 150 mg·L⁻¹的溶液,装入饮水瓶,外贴黑色避光纸,整个配制过程保

持避光操作。

1.4.2 乙醇 900 mL·L⁻¹的乙醇用蒸馏水稀释成 400 mL·L⁻¹的乙醇。

1.4.3 健脾活血方高、中、低剂量组配制 黄芪、炒白术、炒白芍、炒苡仁、陈皮、法半夏、麦冬、莪术、仙鹤草、蛇舌草、炒谷芽、炒麦芽,按 15:10:15:15:6:6:10:10:15:15:30:30 的比例混合,加入 10 倍量蒸馏水浸泡 2 h 后,水煎 2 次,每次先以武火煮沸,再以文火煮 30 min,合并滤液,文火浓缩至生药含量分别为 3.2,1.60,0.80 g·mL⁻¹的溶液,冷却后 4 ℃ 保存。

1.4.4 胃复春配制 将胃复春片 24 片,研磨,加入到 100 mL 蒸馏水中,配成 0.086 g·mL⁻¹的水溶液。

2 方法

2.1 造模方法 60 只大鼠适应性喂养 1 周后,随机分为 2 组:正常组和造模组。正常组 10 只,余下 50 只造模,参照陆为民、朱萱萱等^[5-6]采用 MNNG 综合造模法,具体方法如下:正常组,仅以生理盐水同等条件下灌胃,造模大鼠每天给予 150 mg·L⁻¹的 MNNG 溶液自由饮用,含 0.03% 雷尼替丁的 170 mg·L⁻¹的 MNNG 溶液按 10 mL·kg⁻¹每天灌胃 1 次(即用即配),40% 的乙醇按 10 mL·kg⁻¹每周灌胃 2 次,连续 12 周;其中第 5 周开始结合饥饱失常(逢单禁食,逢双饱食)。造模 8,10 周末随机抽取造模组大鼠各 2 只,第 12 周末随机抽取正常组、造模组大鼠各 2 只杀检。观察组织病理学变化(以 HE 染色光学显微镜下观察的结果为主),确认模型是否成功。造模过程中共死亡 4 只。

2.2 分组与给药方法 造模成功后,将造模组剩余 40 只大鼠随机分为 5 组,分别为:模型组 8 只、健脾活血方高、中、低剂量组各 8 只、胃复春对照组 8 只。健脾活血方高、中、低剂量组:32,16,8 g·kg⁻¹,胃复春组:0.86 g·kg⁻¹,正常组和模型组:等量的 0.9% 生理盐水。每组每天给予相应的药物灌胃 1 次。上述治疗 10 周。实验第 22 周末处死大鼠,剖腹取胃,沿胃大弯剪开,生理盐水冲洗,肉眼观察,平铺于硬纸板上,于胃窦部剪取组织 1 块。用 10% 中性甲醛固定胃组织,石蜡包埋待检。采用快速免疫组化方法检测 COX-2 及 MMP-2 表达情况,免疫组化标记结果:各种蛋白阳性细胞以胞质膜呈棕黄色为主,阴性不着色。

2.3 大鼠 COX-2, MMP-2 判断与统计 大鼠 COX-2, MMP-2 的阳性细胞计数采用半定量法判断^[7],即根据每张切片的腺体和上皮阳性细胞面积及阳性细

胞着色强度进行分级评分,根据两者乘积积分进行统计分析。每个视野所见阳性细胞数的面积分 0, 1, 2, 3, 4 级。0 级为阴性,计 0 分;1 级为阳性细胞占 1% ~ 25%,计 1 分;2 级为阳性细胞占 26% ~ 50%,计 2 分;3 级为阳性细胞占 51% ~ 75% 计 3 分;4 级为阳性细胞占 76% ~ 100%,计 4 分。着色程度计分标准为:无着色计 0 分;浅黄色计 1 分;棕黄色计 2 分;棕褐色计 3 分。

2.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件包,数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用秩和检验及单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

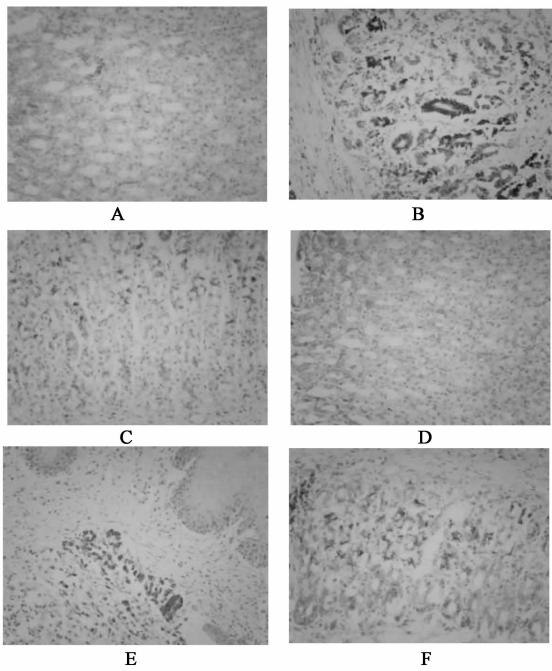
3.1 胃黏膜中 COX-2 的表达 胃黏膜中 COX-2 阳性染色主要定位于胞质。正常组胃黏膜结构层次完整,COX-2 呈现阴性表达;模型组 COX-2 表达与正常组相比显著升高($P < 0.01$)。健脾活血方高、中剂量组、胃复春组 COX-2 表达与模型组相比均显著降低($P < 0.01$),低剂量组 $P < 0.05$);健脾活血方高剂量组 COX-2 表达与胃复春组相比显著降低($P < 0.05$),健脾活血方中、低剂量组 COX-2 表达与胃复春组比较无明显差异(见图 1,表 1)。

3.2 胃黏膜中 MMP-2 的表达 胃黏膜中 MMP-2 阳性染色主要定位于胞质。正常组胃黏膜 MMP-2 呈现阴性表达;模型组 MMP-2 阳性表达与正常组相比显著升高($P < 0.01$),整个胃黏膜都呈现深棕黄色。与模型组相比,健脾活血方各治疗组、胃复春组 MMP-2 表达均显著降低(高、中剂量组 $P < 0.01$,低剂量组、胃复春组 $P < 0.05$);健脾活血方高剂量组 MMP-2 表达与胃复春组相比显著降低($P < 0.05$),健脾活血方中、低剂量组 MMP-2 表达与胃复春组相比无明显差异(图 2 和表 1)。

表 1 健脾活血方对胃癌前病变大鼠胃黏膜中 COX-2, MMP-2 表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$) 分

组别	剂量/g·kg ⁻¹	COX-2	MMP-2
正常	-	0.25 ± 0.46	0.00 ± 0.00
模型	-	7.50 ± 1.31 ¹⁾	7.25 ± 1.75 ¹⁾
胃复春	0.86	4.00 ± 1.41 ²⁾	4.75 ± 1.75 ³⁾
健脾活血方	32	2.63 ± 1.06 ^{2,4)}	2.88 ± 0.84 ^{2,4)}
	16	3.75 ± 1.28 ²⁾	3.50 ± 0.76 ²⁾
	8	5.50 ± 1.41 ³⁾	5.13 ± 1.64 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.05$;与胃复春组比较⁴⁾ $P < 0.05$ 。



A. 正常组(NS); B. 模型组(NS); C. 胃复春组($0.86\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$);
D. 健脾活血方高剂量组($32\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$); E. 健脾活血方中剂量组
($16\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$); F. 健脾活血方低剂量组($8\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)(图 2 同)

图 1 健脾活血方对胃癌前病变(PLGC)

大鼠胃黏膜组织腺体和上皮 COX-2 阳性细胞面积
及阳性细胞着色强度的影响(SP 法染色, $\times 100$)

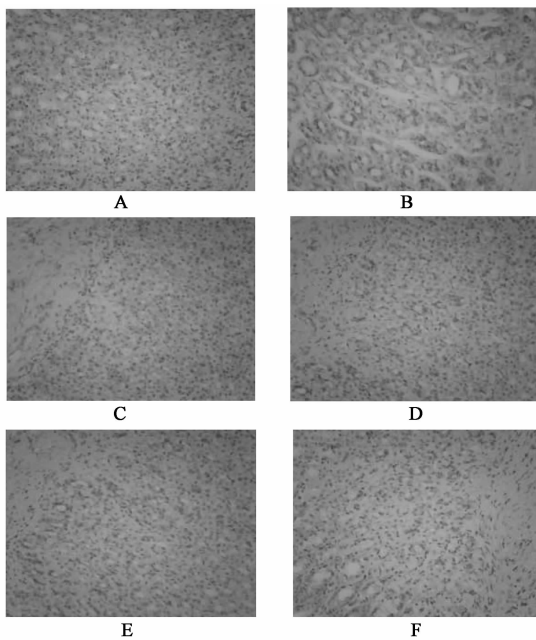


图 2 健脾活血方对胃癌前病变大鼠胃黏膜组织腺体和
上皮 MMP-2 阳性细胞面积及阳性细胞
着色强度的影响(SP 法染色, $\times 100$)

4 讨论

胃癌前病变(PLGC)的发生、发展是一个多步骤、多因素参与的复杂过程。近年来发现环氧合酶

(COX-2)及基质金属蛋白酶-2(MMP-2)与 PLGC 的发生密切相关。COX-2 是前列腺素合成过程中的一种限速酶,基因长度约 8.3 kb,由 10 个外显子和 9 个内含子构成,位于人类染色体的 1q25.2-25.3,呈诱导性表达,即正常生理状态下多数组织不表达或低表达,而当受到生长因子、炎性介质、各种促癌因素、细菌内毒素和激素等刺激因素诱导时呈高表达^[8-9]。其通过合成致癌物质、抑制细胞凋亡、增加细胞侵袭力、促进肿瘤血管生成、免疫抑制等途径,参与多种恶性肿瘤的发生、发展。研究发现,COX-2 在胃黏膜癌前病变阶段即开始较高表达,在胃癌各个发展阶段中均呈高表达状态^[10]。MMP-2 是基质金属蛋白酶家族的重要成员,位于人类染色体 6q21,由 13 个外显子和 12 个内含子所组成,结构基因总长度为 27 kb。MMP-2 通常作为酶原形式被分泌到细胞外,通过自身蛋白裂解作用或者被细胞外炎症递质如前列腺素等激活,被激活后的 MMP-2 能水解细胞基底膜及细胞外基中 IV 型、V 型胶原和纤维连接蛋白成分,导致基底膜破坏,促进肿瘤细胞浸润结缔组织基质,侵入小血管和淋巴管而发生转移^[11-12]。目前研究表明,MMP-2 在包括胃癌在内的多种实体肿瘤中存在高表达,可以作为判断胃癌预后后的独立指标^[13-14]。有研究发现,MMP-2 和 COX-2 蛋白在胃癌中的表达呈正相关,MMP-2 蛋白的表达和激活可能受 COX-2 的影响。COX-2 通路可通过下游衍生的前列腺素诱导 MMP-2 的生成并促进 MMP-2 的活化,应用 COX-2 抑制药可抑制 MMP-2 酶原生成及 MMP-2 活化^[15-17]。本研究显示正常大鼠胃黏膜有少许 COX-2 及 MMP-2 表达,模型大鼠胃黏膜 COX-2 及 MMP-2 均呈高表达,提示大鼠胃癌前病变阶段即存在 COX-2 及 MMP-2 的表达上调,这可能是 MNNG 诱发大鼠胃癌前病变的重要原因。

健脾活血方是江苏省中医院消化内科叶柏教授的经验方。叶柏教授认为胃癌前病变属祖国医学的“胃脘痛”、“嘈杂”、“痞满”、“反胃”、“纳呆”等范畴,其病机主要是脾胃虚弱、气阴不足、胃络瘀阻,治疗本病关键在于健运脾胃、益气养阴、疏肝理气、活血化瘀。健脾活血方便由此法而立。纵观全方,黄芪健脾补中为君药;白术益气健脾,燥湿利水,助黄芪补益脾气;陈皮、法半夏合用醒脾和胃,理气消痞,与白术共为臣药;白芍为佐药,养血敛阴,柔肝止痛,并能制陈皮、法夏之燥;麦冬益胃生津,伍半夏刚柔相济,润燥相宜,生津而不滋腻;薏苡仁健脾渗湿,补

脾阴而无助湿邪之忧;莪术破血行气,消积止痛,仙鹤草、蛇舌草清热解毒,三药均有解毒抗癌之效。本研究显示健脾活血方各组能不同程度地降低 COX-2 及 MMP-2 蛋白的表达,均以高剂量为优。提示健脾活血方可能通过降低 COX-2 及 MMP-2 蛋白的表达,抑制细胞的异常增殖,诱导病态细胞尽早凋亡,减少细胞的侵袭和转移,从而发挥治疗胃癌前病变的作用。这可能是健脾活血方治疗或逆转大鼠胃癌前病变的机制之一。

[参考文献]

[1] 张声生. 中医治疗慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变的思路[J]. 江苏中医药, 2007, 39(8):3.

[2] 高泽立, 张成, 盛飞英, 等. 胃黏膜肠上皮化生、胃上皮内瘤变与胃癌的组织发生[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(19):1981.

[3] van Rees B P, Saukkonen K, Ristima ki A, et al. Cyclooxygenase-2 expression during carcinogenesis in the human stomach[J]. J Pathol, 2002, 196(2):171.

[4] Zheng H, Takahashi H, Murai Y, et al. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma[J]. Anticancer Res, 2006, 26(5A):3579.

[5] 陆为民, 单兆伟, 吴静, 等. 大鼠慢性萎缩性胃炎癌前病变气虚证动物模型的研制[J]. 南京中医药大学学报:自然科学版, 2000, 16(3):156.

[6] 朱莹莹, 沈洪, 张忠华, 等. 益气和胃胶囊对 MNNG 致胃癌前病变大鼠的实验研究[J]. 中医药学刊, 2005, 23(12):2194.

[7] 许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准[J]. 中国癌症杂志, 1996, 6(4):229.

[8] 张超, 王学清, 徐灿, 等. 胃癌中 *cyr-61*、COX-2 表达及其临床病理学意义[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40

(8):744.

[9] 王炎, 刘宁宁, 周利红, 等. 健脾解毒方介导 p38 MAPK 信号转导下调幽门螺杆菌诱导的胃癌细胞环氧合酶 2 启动子活性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(14):105.

[10] 张和喜, 王友洁, 赵卫星. COX-2 蛋白在胃黏膜癌前病变与胃癌中表达的意义[J]. 新乡医学院学报, 2005, 22(1):13.

[11] Back M, Ketelhuth D F, Agewall S. Matrix metalloproteinases in atherothrombosis [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2010, 52(5):410.

[12] 谷丽艳, 张立德. 芪参健脾方对 SHR 大鼠心肌组织中 MMP1, MMP2, MMP9 和 II, III 型胶原蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12):273.

[13] Turpeenniemi-Hujanen T. Gelatinases (MMP-2 and-9) and their natural inhibitors as prognostic indicators in solid cancers[J]. Biochimie, 2005, 87(3/4):287.

[14] Kubben F J, Sier C F, van Duijn W, et al. Matrix metalloproteinase-2 is a consistent prognostic factor in gastric cancer[J]. Br J Cancer, 2006, 94(7):1035.

[15] Symowicz J, Adley B P, Woo M M, et al. Cyclooxygenase-2 functions as a downstream mediator of lysophosphatidic acid to promote aggressive behavior in ovarian carcinoma cells [J]. Cancer Res, 2005, 65(6):2234.

[16] Alakus H, Grass G, Hennecken J K, et al. Clinicopathological significance of MMP-2 and its specific inhibitor TIMP-2 in gastric cancer[J]. Histol Histopathol, 2008, 23(8):917.

[17] Church R D, Fleshman J W, McLeod H L. Cyclooxygenase 2 inhibition in colorectal cancer therapy[J]. Br J Surg, 2003, 90(9):1055.

[责任编辑 聂淑琴]

天津中医药大学期刊编辑部 2014 年征订启事

《天津中医药》月刊, 每期 8 元, 年定价 96 元, 联系电话:022-59596310, 联系人:张震之。邮局订阅:邮发代号 6-83 电子邮件:zhongyiyao@vip.126.com, xuebaobj@126.com, 网址:http://www.tjzhongyiyao.com, 地址:天津市南开区鞍山西道 312 号, 邮政编码:300193。

《天津中医药大学学报》双月刊, 每期 6 元, 年定价 36 元, 联系电话:022-59596310, 联系人:张震之。邮局订阅:邮发代号 6-153, 电子邮件:xuebaobj@vip.126.com, xuebaotxd@126.com, 网址:http://www.tjzhongyiyao.com, 地址:天津市南开区鞍山西道 312 号, 邮政编码:300193。