理论研究

慢性肝病湿热证与肠道微生物的关联性

赵瑜¹ 赵宇峰² 彭景华¹ 冯琴¹ 胡义扬¹

(1 上海中医药大学附属曙光医院,上海,201203; 2 上海交通大学,上海,200240)

摘要 湿热证是常见临床证候,伴见特定胃肠道症状,提示湿热证患者潜在独特的肠道微生物特征,阐释湿热证的物质基础和病理机制对于阐释中医证候的内涵具有重要意义。现以常见慢性肝病为例,提出湿热证肠道微生物的研究要立足于临床,设立好对照,通过同病异证、异病同证的比较探求湿热证的特性和共性;并借助无菌小鼠菌群移植等现代科技手段,探讨肠道微生物与湿热证候的因果关系。以期抛砖引玉,为证候研究探索有效方法。

关键词 湿热证;肠道微生物;客观化;慢性肝病;关联性;中医证候

Thoughts on the Relationship Between Damp-heat Syndrome of Chronic Liver Disease and Intestinal MicroecologyZhao Yu¹, Zhao Yufeng², Peng Jinghua¹, Feng Qin¹, Hu Yiyang¹

(1 Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

Abstract Damp-heat syndrome is a common clinical syndrome accompanied by specific gastrointestinal symptoms, suggesting the potential unique intestinal microecological characteristics of patients with damp-heat syndrome. Explaining the material basis and pathological mechanism of damp-heat syndrome is of great significance for interpreting the connotation of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes. Taking common chronic liver disease as an example, authors put forward that the research on intestinal microecology of damp-heat syndrome should be based on clinical practice and set up a control group, meanwhile the characteristics and similarities of damp-heat syndrome should be explored through the comparison of different syndromes of the same disease and the same syndrome of different diseases. The authors also believe that the causal relationship between intestinal microecology and damp-heat syndrome can be explored through modern scientific and technological means such as flora transplantation in sterile mice, which can provide an effective method for syndrome research and exploration.

Key Words Damp-heat syndrome; Intestinal microecology; Objectification; Chronic liver disease; Relationship; TCM syndromes

中图分类号:R256.4;R228 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.07.015

辨证论治是中医药理论的核心,是中医认知、治疗疾病的基本思想,证候则是辨证论治核心中的灵魂。所谓“医道在于识证、立法、用方,此三大关键,……然三者之中识证尤为重要”“若识证不明,开口动手便错矣”《临证指南医案》。为何同一疾病会有不同的“证”的状态?不同的疾病又有相同的“证”的状态?自上世纪50年代起,医学研究人员开始了以疾病临床理化指标为基础的证候客观化探索,但鉴于中医证候的整体性特征,从传统的床实验室或影像学数据中难以寻找证候的分类指标^[1]。近年来,采用系统生物学进行中医证候研究的相关文献逐年增加,以血液、尿液、粪便等生物样品为窗口,从不同“组学”层面探测特定证候下的全身“病理”状

态,得到对应“组”“群”“谱”调控规律与中医辨证之间的关联性,与传统中医通过外部特征的望闻问切推测整体证候状态的司外揣内的诊断思路具有相通之处。系统生物学的中医证候生物学基础研究成为中医药研究的重要突破口,为中医证候科学内涵的阐释和中医证候客观化标志物谱的研究提供了思路和方法。

湿热证是湿邪和热邪共同为患引起的病证,是临床上常见的证候。湿热致病由来已久,《素问·六元正纪大论》:“溽暑湿热相搏……民病黄疸而为跗肿”和《素问·生气通天论》:“湿热不攘,大筋软短,小筋弛长”。分别记载了湿热引起的黄疸和萎病。外感和内伤均可导致湿热蕴结,因此,其致病性十分

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81830119);国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09304002);申康三年行动计划(16CR1019A)

作者简介:赵瑜(1984.07—),女,博士,副研究员,研究方向:肝病证候生物学基础,E-mail:cathy150@139.com

通信作者:胡义扬(1962.08—),男,医学博士,博士研究生导师,教授,研究方向:中医药防治慢性肝病,E-mail:yyhuliver@163.com

的广泛,湿热证也成为中医证候研究的一个重要切入点^[2]。探究湿热证的物质基础和病理机制对于阐释中医证候的内涵以及多种疾病的防治均具有重要意义。

1 肠道微生态是阐释湿热证潜在内涵的良好切入点

21世纪是精准医学的时代,人类基因组计划的实施推动了现代医学研究进入这个里程。被称为人体第二基因组的“人体微生物组”的研究有可能彻底改变医学研究的思维模式,为全面解析人体健康奥秘开辟一个新的研究领域。正常成年人肠道栖息着1 000~1 200种不同的细菌,细菌细胞数量大约 1×10^{14} (1~2 kg),其细胞总量几乎是人体自身细胞的10倍,而细菌微生物所携带的基因数量是人体自身基因数量的150倍,相当于人体的“第二个基因组”^[3]。目前已发现,“第二基因组”与人体免疫、炎症反应、营养代谢、药物作用等多种生理病理反应息息相关^[4-7],并在此基础上形成了“肠-肝轴”“肠-脑轴”等理论体系。目前研究已证实,肠道微生态参与炎症疾病(风湿性关节炎、炎症性肠病、多发性硬化、系统性红斑狼疮)、肿瘤(结肠癌,肝癌)、代谢性疾病(糖尿病、肥胖、脂肪肝、动脉粥样硬化)以及精神类疾病(自闭症、抑郁症)等一系列疾病的发生和发展,说明肠道微生物和宿主之间存在复杂而又动态的交互关系,对于维持宿主整体的内稳态至关重要,那么它和湿热证候之间是否也存在内在联系?

中医证候具有整体性和动态性的特点,中医诊断讲究司外揣内,问二便是中医问诊的重要环节。人体共生微生物,尤其是共生肠道微生物群的组成作为人体一种重要的涌现特性,可以忠实地反映人体的健康状况,肠道生态系统的动态性以及靶效的整体性与中医证候相通。所在研究团队前期对临床上常见慢性肝病湿热证患者的主要证候因子进行分析^[8-10],发现多表现出口干苦,口臭,大便臭秽、粘滞不畅,脘腹胀满等证候,提示湿热证患者潜在特殊的肠道微生态。尤其是当前低成本高通量测序技术的发展,对从单个微生物细胞到复杂微生物群落进行的样本制备技术的进步,计算机以及用于数据解析的生物信息学技术的革新,极有可能实现湿热证候的生物学基础的阐释。

2 肠肝轴理论提示肝病证候与肠道微生态变化密切相关

肝脏属于消化系统,国外学者马歇尔(Marshall)于1998年提出“肠-肝轴”假说^[11]。认为机体在遭

受打击后,一方面肠屏障功能受损,肠道内细菌和脂多糖(LPS)大量进入门静脉系统;另一方面,肝脏内的枯否细胞等被这些LPS激活,释放一系列炎症反应递质,这些炎症反应递质可进一步造成肠道黏膜及远隔器官损伤。这一假说,揭示了慢性肝病与肠道微生态的密切关联性。

肠道菌群广泛参与慢性肝病的病理进程。有动物实验发现,正常菌群建立之前,TLR4依赖途径对幼年鼠的HBV免疫耐受起到了关键作用,幼年期小鼠在接受成年鼠的菌群移植后可以迅速清除病毒^[12]。李兰娟院士团队研究发现,肝硬化患者较健康者Bacteroidetes菌门丰度降低,Proteobacteria和Fusobacteria菌门丰度升高,20个较健康者显著升高的菌种中,多数来源于*Streptococcus*和*Veillonella*2个菌属。在模块或通路层面,肝硬化相关标志物涉及硝酸盐同化或异化氮,脱氮, γ -氨基丁酸生物合成,血红素生物合成,磷酸转移酶系统和某些类型的膜转运等生物功能^[13]。此外,我们研究团队也发现在Child-pugh A级的轻型慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB)患者中即存在肠道菌群紊乱,来自*Streptococcus*,*Veillonella*和*Haemophilus*的细菌与肝功能密切相关,并且丰度随疾病的进展升高^[14]。在非酒精性脂肪肝(Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)与肠道菌群关系的相关研究中,肠道微生物可以通过诱发肠源性内毒素血症、影响能量吸收和储存、促进胰岛素抵抗、干扰胆汁酸代谢、影响肠道短链脂肪酸的组成与功能、调节胃肠道激素分泌、产生内源性乙醇等多种机制影响肝脏内稳态,促进NAFLD发生或进展^[15-16],参与了单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎甚至相关肝纤维化、肝硬化各个病理阶段^[17]。从肠道治疗慢性肝病也成为研究热点并逐步应用到临床实验中,例如我国学者对长期使用抗病毒治疗的HBeAg阳性CHB患者进行健康志愿者的菌群移植后,以HBeAg转阴率为结局指标,展示出良好的疗效^[18]。研究证实益生菌治疗可以改善NAFLD患者的肝脏脂肪沉积,降低体质量,改善炎症反应指标水平^[19]。粪便菌群移植(Fecal Microbiota Transplant, FMT)也被认为是干预NAFLD的一种新型的治疗方式,目前已经有从体型瘦的粪便捐赠者向活检证实的非肝硬化NASH患者进行FMT的临床试验(NCT02469272),以评估对肝脏脂肪含量和损伤的影响^[20]。

结合日前的肠-肝研究进展会引入如下思考:湿热证在上述病理机制中具有什么特性?不同的肝脏

疾病的湿热证是否存在共性?

3 湿热证肠道微生态的研究可从同病异证、异病同证的比较出发,探求湿热证的特性和共性

虽然不少学者从模拟外部湿热环境、移入大肠杆菌等致病体模拟外感湿热或者使用高脂饲料模拟内生湿热等途径探寻湿热证的动物模型,并发现湿热证模型组大鼠或小鼠随着造模时间的延长,肝组织中炎性反应递质也逐步升高。但是总体而言,动物模型尚不能模拟证候的整体性和复杂性。相较于目前西医成熟的体内、体外的疾病研究模型,目前尚缺乏公认的湿热证候模型,这也增加了中医证候的研究难度。因此,中医证候来源于临床症状信息的归纳总结,其本质的研究不能脱离临床。中医学有“同病异证”也有“异病同证”,提示同一疾病有不同的状态,不同疾病也有其共性的特征。在病证结合的思路指导下进行证候研究需要设立好对照,鉴于中医证候的多维属性,在对照组的选择中,“同病异证”的研究尽量选择证候对立的证候对照组,例如虚实对照或者寒热对照,以便凸显差异;相反,“异病同证”研究时要尽量减小疾病差异以便探寻共性。例如,“肝胆湿热”和“大肠湿热”同属湿热证,但其症状表现却不尽相同,体现出了脏腑定位的特异性。从西医角度来说,肝脏疾病和肠道疾病本来就存在显著的疾病机制差异,在此基础上再次去除疾病本底并提取证候本质的共性就增加了研究的难度。不防首先降维,从同一系统疾病着手,在探寻局部系统“异病同证”的证候共性病理本质基础上再层层加维,逐步推演到人体整体系统上的证候共性。例如 NAFLD 和 CHB 是危害我国人民健康的两大肝病,湿热证是其常见临床证候,均表现为口苦,口干渴,口臭,身目发黄,大便臭秽,舌红赤,苔黄或微黄,厚腻苔,脉滑数等证候,但是从西医来讲,两者具备不同的病因病机。NAFLD 的致病因素中,饮食是其发生发展的重要因素,膏粱厚味蕴酿湿热为主要病因,而 CHB 的致病因素主要是外感邪毒(HBV 感染)。因此,在相同疾病扩大证候差异,不同疾病缩小病种差异的大原则基础上,从共同的临床湿热证表征出发,选择 NAFLD 和 CHB 这样不同病因而同脏器的疾病,并以相同疾病不同证候(例如肝肾阴虚证为对照),开展常见慢性肝病湿热证与肠道微生态变化关系的研究,可以揭示出其共性和个性特征。

目前,已有针对湿热证的转录组学、代谢组学等方面的研究,但有关湿热证与肠道菌群研究的文献证据极少。申请者研究团队前期在国家“十一五”

“十二五”重大科技专项(病毒性肝炎证候生物学基础研究平台的建立)支持下,已发现常见慢性肝病湿热证与非湿热证患者的肠道菌群存在明显的差异。基于 OTU 水平的网络分析显示 CHB 湿热证相较于肝郁脾虚证和无证可辨者表现出更严重的肠道菌群紊乱,表现为机会致病菌的丰度明显上升,可利用食物中纤维素的潜在益生菌的丰度明显下降。较其他证候,湿热证者的差异细胞因子特异性富集 Toll 样受体信号通路、肠道免疫网络生产 IgA 信号通路和 NOD 样受体信号通路^[21]。Toll 样受体和 NOD 样受体是两类重要的模式识别受体,可识别各种微生物分子如脂多糖、肽聚糖,细菌胞壁鞭毛素、胞壁酰二肽等病原体相关分子模式,而分泌型 IgA 对于维护肠屏障和肠稳态具有重要意义^[22]。基于 CHB 和 NAFLD 患者湿热证的“异病同证”代谢组研究发现,与菌群关联密切的氮代谢、胺代谢和丁酸代谢通路紊乱是 CHB 和 NAFLD 湿热证者的共性表现^[23]。上述肠道微生态变化以及部分代谢组学、细胞因子的研究已初步相互印证地说明湿热证患者具有特征性肠道微生态。提示常见慢性肝病湿热证有潜在的特定的生物学基础和共性病理机制,肠道微环境的改变与湿热证的发生关系密切,有待于结合临床干预,从因果关系角度来验证研究结果,进一步明确和阐释湿热证的病理基础内涵。

4 湿热证肠道微生态的研究要落实到因果关系的理念

随着高通量测序技术、菌株分离技术、无菌小鼠菌群移植等技术的快速发展,整体肠道微生态的研究已经从单一的相关关系研究递进到因果关系的探索上。例如,早在 2013 年,法国学者就已经通过菌群移植,发现来自具有高血糖和高血清炎性反应递质的肥胖小鼠的粪便菌群移植给无菌鼠后,移植小鼠也表现出高血糖、高胰岛素血症和肝脏的脂质沉积,证实了肠道菌群可调节脂肪的摄取和从头合成,从而促进肝脏的脂质沉积^[24]。赵立平教授团队将同一患者的减肥治疗前后的粪便样本移植给无菌鼠,也发现在接受减肥治疗前的捐赠者粪便移植的无菌小鼠表现出了肝脏脂肪病变,而减肥治疗后的粪便移植鼠未出现肝脏的脂肪病变^[25]。上述研究均借助了无菌鼠菌群移植技术推论了“肠-肝”的因果关系,说明了肠道微生态菌群紊乱是诱发脂肪肝的重要病因。

另一方面,越来越多的研究证据说明中药均有调节肠道菌群的功效^[26],其中不乏葛根芩连汤这样

的高水平临床干预研究^[27]。中医强调以方测证。中药干预后发生湿热证候的改变与否与其肠道微生态的变化进行对比分析是验证证候物质基础的重要手段。在缺乏有效证候模型的前提下,借助于临床干预,通过疗效判定和人群筛选,结合使用无菌小鼠菌群移植等方法,将临床治疗中具有显著病证疗效患者的治疗前后粪菌移植给无菌鼠以建立悉生小鼠的病证动物模型,可在排除体内其他因素干扰的前提下,通过治疗前后粪菌比对,结合临床指征分析,可以间接达到阐释肠道菌群微生态与湿热证候因果关系的。

本研究团队的经验复方“QSHY”方具有清湿热的功效,前期机制研究中已明确“QSHY”方可以有效降低高脂饮食 NAFLD 动物模型的肝组织脂质沉积和炎性损伤,并可调节 NAFLD 实验鼠肠道菌群^[28-30]。本研究团队结合前期湿热证与肠道菌群研究的工作基础,以 NAFLD 湿热证为研究主线,结合 CHB,通过异病(CHB)和异证(肝肾阴虚)为对照,开展 NAFLD 湿热证患者与肠道微生态变化的相关性研究;并以清湿热的“QSHY”方为干预手段,对 NAFLD 湿热证患者的特征性肠道菌群“病理因子”进行干预性验证。然后结合临床疗效,围绕临床研究中观察和验证得到的与慢性肝病湿热证密切相关的肠道菌群、代谢物,基于“肠道菌群-肠黏膜免疫-肝脏病变”的病理途径,借助无菌小鼠菌群移植的方法,建立悉生动物模型。以临床中具有显著病证改变的患者肠道菌群变化为扰动因素,验证慢性肝病湿热证相关菌群微生态对肠屏障、肠黏膜免疫和肝脏病变的影响,解析肠道菌群与宿主 NAFLD 湿热证的发生发展的关系,探讨肠道微生态与 QSHY 方剂治疗的作用机制。

5 小结与展望

证候的客观化和规范化一直是困扰中医药现代化的瓶颈,证候的病理机制内涵有待阐释。我们以湿热证者常见的胃肠道症状出发,认为现代研究中肠道生态系统的动态性以及靶效的整体性与中医证候相通,并以慢性肝病为例,针对证候研究中缺少有效动物模型,缺乏因果关系探讨等困境,提出了湿热证与肠道微生态研究的若干思考,以期抛砖引玉,为证候研究探索有效方法。同时,我们注意到,随着目前多组学检测技术和大数据分析技术的快速迭代,有助于中医证候这样高纬度复杂系统的研究。而近年来,有关于中医证候以及方药机制的研究,无论方法手段还是文章的数量和质量均成逐年递增的

态势。随着中医药相关研究影响力的逐步扩大,从临床需求出发,经过科学合理的实验设计和求证,进一步解决实际问题的过程,有利于中医药研究与成果应用转化的良性互动和发展。

参考文献

- [1] 赵瑜,彭景华,李雪梅,等.基于受试者工作特征曲线和逐步判别分析法探索实验室指标对慢性乙型肝炎中医证候诊断的价值[J]. 中西医结合学报,2012,10(12):1382-1387.
- [2] 毛羽丰,唐义爽,倪明珠,等.湿热证的现代研究进展[J]. 中华中医药杂志,2018,33(2):621-623.
- [3] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature,2010,464(7285):59-65.
- [4] Postler TS, Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System[J]. Cell Metab,2017,26(1):110-130.
- [5] Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease[J]. BMJ,2018,360:j5145.
- [6] Hamoud AR, Weaver L, Stec DE, et al. Bilirubin in the Liver-Gut Signaling Axis[J]. Trends Endocrinol Metab,2018,29(3):140-150.
- [7] Kundu P, Blacher E, Elinav E, et al. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self[J]. Cell,2017,171(7):1481-1493.
- [8] Zhao Y, Kang H, Peng JH, et al. Key symptoms selection for two major syndromes diagnosis of Chinese medicine in chronic hepatitis B[J]. Chin J Integr Med,2017,23(4):253-260.
- [9] Kang H, Zhao Y, Li C, et al. Integrating clinical indexes into four-diagnostic information contributes to the Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome diagnosis of chronic hepatitis B[J]. Sci Rep,2015,5:9395.
- [10] 徐琳,赵瑜,彭景华,等.慢性乙型肝炎常见证候特征的二元 Logistic 回归分析[J]. 中华中医药杂志,2015,30(5):1780-1783.
- [11] Marshall JC. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses[J]. Can J Physiol Pharmacol,1998,76(5):479-484.
- [12] Chou HH, Chien WH, Wu LL, et al. Age-related immune clearance of hepatitis B virus infection requires the establishment of gut microbiota[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2015,112(7):2175-2180.
- [13] Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis[J]. Nature,2014,513(7516):59-64.
- [14] Wang J, Wang Y, Zhang X, et al. Gut Microbial Dysbiosis Is Associated with Altered Hepatic Functions and Serum Metabolites in Chronic Hepatitis B Patients[J]. Front Microbiol,2017,8:2222.
- [15] Macpherson AJ, Heikenwalder M, Ganai-Vonarburg SC. The Liver at the Nexus of Host-Microbial Interactions[J]. Cell Host Microbe,2016,20(5):561-571.
- [16] Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis[J]. J Hepatol,2018,68(2):280-295.
- [17] Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Gewirtz AT. Microbiota-liver axis in hepatic disease[J]. Hepatology,2014,59(1):328-339.
- [18] Ren YD, Ye ZS, Yang LZ, et al. Fecal microbiota transplantation in-

duces hepatitis B virus e-antigen(HBeAg) clearance in patients with positive HBeAg after long-term antiviral therapy [J]. Hepatology, 2017, 65(5) :1765-1768.

[19] Mofidi F, Poustchi H, Yari Z, et al. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial [J]. Br J Nutr, 2017, 117(5) :662-668.

[20] Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease [J]. Gut, 2017, 66(1) :180-190.

[21] Lu YY, Zhao Y, Song YN, et al. Serum cytokine profiling analysis for zheng differentiation in chronic hepatitis B [J]. Chin Med, 2015, 10: 24.

[22] Thaiss CA, Zmora N, Levy M, et al. The microbiome and innate immunity [J]. Nature, 2016, 535(7610) :65-74.

[23] Dai J, Sun S, Cao J, et al. Similar connotation in chronic hepatitis B and nonalcoholic Fatty liver patients with dampness-heat syndrome [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013:793820.

[24] Le RT, Llopis M, Lepage P, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice [J]. Gut, 2013, 62(12) :1787-1794.

[25] Wang R, Li H, Yang X, et al. Genetically Obese Human Gut Micro-

biota Induces Liver Steatosis in Germ-Free Mice Fed on Normal Diet [J]. Front Microbiol, 2018, 9:1602.

[26] Xu J, Chen HB, Li SL. Understanding the Molecular Mechanisms of the Interplay Between Herbal Medicines and Gut Microbiota [J]. Med Res Rev, 2017, 37(5) :1140-1185.

[27] Xu J, Lian F, Zhao L, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. ISME J, 2015, 9(3) :552-562.

[28] Feng Q, Liu W, Baker SS, et al. Multi-targeting therapeutic mechanisms of the Chinese herbal medicine QHD in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Oncotarget, 2017, 8(17) :27820-27838.

[29] Yin X, Peng J, Zhao L, et al. Structural changes of gut microbiota in a rat non-alcoholic fatty liver disease model treated with a Chinese herbal formula [J]. Syst Appl Microbiol, 2013, 36(3) :188-196.

[30] Feng Q, Gou XJ, Meng SX, et al. Qushi Huayu Decoction Inhibits Hepatic Lipid Accumulation by Activating AMP-Activated Protein Kinase In Vivo and In Vitro [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013:184358.

(2018 - 09 - 07 收稿 责任编辑:杨觉雄)

腰痛宁胶囊临床研究与应用征文启事

腰痛宁胶囊是颈复康药业集团有限公司生产的治疗腰腿痛的首选药品之一。为了总结腰痛宁胶囊多年来研究及临床应用经验,更好的指导临床用药,中医杂志社与颈复康药业集团有限公司联合主办此次有奖征文活动,现将有关事项通知如下。

一、征文内容

- 1、腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症、坐骨神经痛、腰肌劳损、腰肌纤维炎、风湿性关节炎,症见腰痛、关节痛及肢体活动受限等病症的临床经验、体会与分析;
- 2、腰痛宁胶囊临床用量、用法的研究与经验总结;
- 3、腰痛宁胶囊组方研究、药理研究与探讨;
- 4、腰痛宁胶囊临床扩大应用范围的探讨与研究;
- 5、名医名家应用腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症等腰腿痛经验总结与分析;
- 6、包括但不限于以上内容的文章。

二、征文要求

- 1、来稿未公开发表,字数不低于 3000 字,请附单位介绍信,来稿不退;
- 2、文章中涉及到的计量单位、实验数据等须采用法定标准方法表示;

3、文题下署作者姓名、单位、通讯地址、邮编、联系电话等,请以 Word 形式投送电子稿件,不接受纸质投稿。

三、奖励办法

由全国中医药界知名专家、教授组成评审委员会,将评出:

- 一等奖 1 ~ 2 篇,每篇奖励 5000 元;
- 二等奖 5 ~ 10 篇,每篇奖励 4000 元;
- 三等奖 10 ~ 15 篇,每篇奖励 3000 元;
- 优秀奖若干篇,每篇奖励价值 500 元的精美礼品一份。

获奖者将获得由主办单位颁发的获奖证书、奖金或礼品,获奖文章达到刊用标准的将在《中医杂志》等期刊上发表,其他获奖文章达到标准的将在《中医杂志》2020 年增刊发表,并赠送样刊 1 册。评选结果将在颈复康药业集团有限公司官网、《中医杂志》《中国医药报》《中国中医药报》等媒体上公布。

主办单位将邀请部分获奖者免费参加颁奖大会,以及知名专家学术交流会。颁奖大会时间、地点另行通知。

本次征文不收取任何费用,来稿请于 2019 年 12 月 31 日前发至邮箱:jtcm@163.com。联系地址:北京东直门内南小街 16 号中医杂志社,联系人:22 号编辑,邮编:100700,电话:(010)64035632。