

Overview of Components of Simiao Yong'an Decoction and Pharmacological Mechanisms in the Treatment of Atherosclerosis

Shao Wang, Jingyan Meng*

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin
Email: *mengjy@163.com

Received: Dec. 17th, 2017; accepted: Dec. 31st, 2017; published: Jan. 8th, 2018

Abstract

The function of Simiao Yong'an decoction (SMYA) is clearing away heat and toxic material, nourishing blood vessel, activating blood and dredging collaterals, which is a famous prescription in the treatment of gangrene. In recent years, the treatment of atherosclerosis has a good significant effect by using SMYA. This article summarizes the main components of Simiao Yong'an decoction and the pharmacological mechanisms of anti-atherosclerosis through looking up literatures. The mechanisms include anti-inflammatory effect, inhibiting adhesion molecules, inhibiting platelet aggregation, inhibiting the migration of vascular smooth muscle cells and oxidative stress, protecting vascular endothelial cells, regulating lipid metabolism, stable vulnerable plaque etc, which provides atheoretical basis for the future expansion of clinical applications.

Keywords

Simiao Yong'an Decoction, Mechanisms, Atherosclerosis, Overview

四妙勇安汤的药物成分及抗动脉粥样硬化作用机制概述

王 韶, 孟静岩*

天津中医药大学, 天津
Email: *mengjy@163.com

收稿日期: 2017年12月17日; 录用日期: 2017年12月31日; 发布日期: 2018年1月8日

*通讯作者。

摘要

四妙勇安汤(SMYA)具有清热解毒、滋阴养血、活血通络作用,是治疗脱疽症的著名验方,近些年来许多医家用四妙勇安汤治疗动脉粥样硬化取得显著的效果。本文通过查阅文献总结出四妙勇安汤中各药的主要成分及其治疗动脉粥样硬化的机制为抑制炎症、抑制黏附分子、抑制血小板聚集、抑制平滑肌细胞增生迁移、抗氧化应激、保护血管内皮细胞、调节脂质代谢、稳定斑块等,为今后扩展临床应用提供理论基础。

关键词

四妙勇安汤, 作用机制, 动脉粥样硬化, 概述

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是冠心病的主要病理改变,指在动脉或在其分支的动脉壁内膜及内膜下有脂质沉着,同时伴有中层平滑肌细胞移行至内膜下增生,使内膜增厚形成黄色或灰黄色状如粥样物质的斑块[1]。动脉粥样硬化发生机制有较多学说,如炎症、脂质浸润、血栓形成、氧化应激等学说,这些学说之间相互联系相互补充,因此产生抗AS的机制有:抑制炎症反应、抗血栓、调节血脂、保护血管内皮等[2]。

从病理特征上,中医把动脉粥样硬化归属瘀血、痰浊的范畴。老年动脉粥样硬化阴虚是病之本,热毒和瘀血是病之标;阴虚则热,阴虚则血流不畅,血液黏浊易成瘀,热与血结,阴液难复,可酝酿成毒,形成热毒瘀相结于脉络的疾病[3]。滋阴解毒方药四妙勇安汤,由玄参、当归、金银花、甘草组成,具有解毒、滋阴、活血、通络的功效,在治疗AS中发挥重要的作用,现就四妙勇安汤抗动脉粥样硬化的机制研究做一概述。

2. AS的发病机制

冠状动脉粥样硬化研究表明,AS是多因素作用于血管的疾病,其主要发病机制有:血管内皮细胞功能损伤;炎症反应;脂质代谢异常及脂质过氧化;氧化应激介导炎症和免疫反应;血管平滑肌细胞(VSMC)的增生及内膜的下移;血流动力学改变,即一些凝血因子增高及血小板的聚集等[4]。

3. SMYA药物组成成分研究

金银花[5]:清热解毒、疏散风热、凉血止痢,为治疗一切内痛、外痛之要药;主要成分:挥发油、有机酸(绿原酸、异绿原酸和咖啡酸),黄酮类(木犀草素和忍冬苷)、三萜皂苷(常春藤皂苷元、齐墩果酸)、环烯醚萜苷等;药理作用:抗炎、抑菌、抗病毒、抗肿瘤、保肝、降脂降糖、免疫调节等。

玄参[6][7][8]:清热凉血、滋阴泻火、解毒散结;主要成分:环烯醚萜类(哈巴俄苷)、三萜皂苷(齐墩果酸型、熊果酸)、苯丙素苷、黄酮、脂肪酸、挥发油;药理作用:抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抗疲劳、降血糖、增强免疫力、抗氧化;对心血管系统的作用:降血压、扩张冠状动脉、抗动脉粥样硬化、抑制心室重构与心室肥厚、抗血小板聚集等。

当归[9]: 补血活血、调经止痛、润肠, 为补血之圣药, 活血行气之要药; 主要成分类: 挥发油(藁本内酯)、有机酸类(阿魏酸)、多糖类(当归多糖); 药理作用: 抗血小板聚集、改善血液循环、抗心律失常、抗辐射、抗脂质过氧化、抗肿瘤、抗炎镇痛、增加造血和免疫力、调节平滑肌以及对脏器的保护作用。

甘草[10] [11]: 清热解毒、和中缓急、调和诸药; 主要成分类: 三萜皂苷类(甘草酸、甘草次酸)、黄酮类(甘草素、异甘草素、甘草查耳酮)、多糖类(甘草多糖)等; 药理作用: 抗炎、解痉、抗氧化、抗病毒、抗癌、抗抑郁、保肝、抗心律失常、改善心肌缺血、增强免疫力。

四妙勇安汤: 清热解毒、滋阴活血、通络止痛; 具有代表的有效单体: 绿原酸、阿魏酸、哈巴俄苷、甘草次酸。药理作用: 主要抑制炎症、抗动脉粥样硬化、抑制血栓形成、促缺血区血管生成、保护血管内皮细胞及调节脂质代谢[12] [13]。

4. SMYA 抗动脉粥样硬化的作用机制

4.1. 抗炎作用

AS 的病理表现具有炎症病理的基本表现形式, 即变质、渗出和增生。越来越多的研究显示, 动脉粥样斑块的形成是一个漫长炎症反应过程[13]。Rupasinghe 等[14]研究显示金银花提取物能够抑制前列腺素 E2(PGE2)、环氧酶-2(COX-2)、IL-6、TNF- α 的产生, 减轻炎症反应。高剂量玄参提取物可显著降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的浓度, 提高抗炎因子 IL-10 的浓度[15]。李娜等[16]在研究 SMYA 对血栓闭塞性脉管炎模型大鼠的治疗作用时, 观察到模型组大鼠血管内皮受损严重, 周围有大量炎细胞浸润; SMYA 高剂量组大鼠血管皮细胞基本完整, 有少量炎细胞浸润; SMYA 通过降低大鼠血浆中 IL-6、血栓烷素 B2(TXB2)、TNF- α 和 C 反应蛋白(CRP)含量, 增加 6-酮前列腺素 F1 α (6-K-PGF1 α)含量起到治疗作用。于红红等[17]研究发现, 与模型组巨噬细胞相比, 四妙勇安汤含药血清能够有效抑制脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞炎症反应引起 TLR4、MyD88、NO、TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的高表达, 通过调控 TLR4/MyD88 信号通路可能是防治动脉粥样硬化及免疫炎症性疾病的作用机制之一。

4.2. 抗氧化应激

氧化应激反应是导致心血管结构和功能异常的重要原因之一, 当血管壁细胞内活性氧的产生超出其自身的平衡能力时, 就会产生细胞内脂质过氧化、蛋白质、DNA、细胞膜等不可逆的损伤, 引起血管壁的损害, 包括单核-巨噬细胞的游移、内皮细胞功能结构的障碍、细胞外基质降解、平滑肌细胞及成纤维细胞的迁移增生等, 最终发展形成 AS [18]。

张莹莹等[19]研究发现金银花能通过降低丙二醛(MDA)的含量, 增高超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性, 产生抗氧化、清除自由基的能力。纯化的玄参多糖对羟基自由基、超氧阴离子自由基以及亚硝酸盐具有不同程度的清除能力, 清除效果与多糖浓度均呈现一定的量效关系, 对油脂有抗氧化作用[20]。当归注射液抗家兔主动脉粥样硬化的作用与其抗脂质过氧化有关。张军平等[21]研究发现 SMYA 能够下调氧自由基激活的 NF- κ B 的表达, 减少 MDA 的生成, 减轻脂质过氧化损伤, 同时还可降低 IL-1、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、TNF- α 的表达抑制氧化应激反应和炎症反应, 增强兔动脉粥样硬化斑块的稳定性。朱宏斌等[22]研究发现 SMYA 可通过升高 AS 大鼠血清 GSH、一氧化氮合酶(NOS)、抗总氧化物能力(T-AOC)、SOD 水平, 降低黄嘌呤氧化酶(XOD)水平, 起到舒张血管、清除氧自由基、保护血管内皮的作用。

4.3. 抗凝血和抗血小板聚集

在动脉粥样硬化的发生发展中, 除了与炎症反应有关外, 血小板聚集也是关键性因素。玄参的提取

物具有增强纤维蛋白溶解, 抗血小板聚集的作用[23]。金银花的提取物可抑制 ADP 诱导的家兔血小板聚集, 且与剂量呈正相关[24]。李娜等[25]研究发现 SMYA 能降低血栓闭塞性脉管炎大鼠全血高、中、低切全血黏度和血沉, 改善血液流变, 从而减少血细胞在血管壁的沉积, 降低 AS 的发生。石晓明等[26]观察四妙勇安汤联合舒地尔治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床疗效及对血液影响时, 发现治疗组全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、IL-6、TNF- α 、TXB2、IL-17A、CRP 等均显著降低($P < 0.05$), 两药联用能改善下肢局部微循环, 抑制炎症反应, 延缓 AS 的进程。

4.4. 调节脂质代谢

流行病学调查显示胆固醇水平的高低与 AS 的发生密切相关, 且 AS 严重程度与总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)水平呈正相关[13]。LDL 被动脉壁细胞氧化修饰后形成的 OX-LDL 是损伤平滑肌细胞与内皮细胞的主要因子。药理研究显示[27]金银花在体内吸收的成分可与胆固醇合并阻止其在肠道内吸收, 因而起到降血脂的作用。玄参提取物可明显降低动脉硬化模型大鼠 TC 和 LDL 的水平, 提高 HDL 与 LDL 的比值, 抑制动脉 NF- κ B 过量表达, 抑制模型大鼠动脉壁中膜的增厚[28]。朱宏斌等[29]研究显示 SMYA 组能显著降低 AS 大鼠 LDL-C 和 TC 的水平($P < 0.05$), 其能够有效防治动脉粥样硬化的形成。徐冰等[30]研究显示, 与模型组比较, 四妙勇安汤的活性部位配伍方组 N8、N16、N18 均有降低载脂蛋白 E 基因缺陷(ApoE $^{-/-}$)小鼠血清 TC、TG、LDL 水平的作用。

4.5. 保护血管内皮细胞

内皮损伤是动脉粥样硬化发生的启动步骤, 以动脉壁进行性脂质贮积、炎性细胞和平滑肌细胞浸润及细胞外基质重构为特性。当归可增加冠脉流量, 降低冠脉阻力, 保护血管内皮细胞。李娜等[31]观察 H₂O₂ 致内皮细胞 ECV304 损伤时发现 SMYA 的醇提物可通过加快细胞周期进程, 降低血管紧张素转换酶(ACE)和内皮素(ET)的含量, 增加 eNOS 的活性保护内皮细胞。黄金玮等[32]研究发现与 2 型糖尿病大鼠模型相比, SMYA 及罗格列酮组均能显著降低血清血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)、血浆 TNF- α 及 ET-1 的含量, 提高血浆中 NO 含量($P < 0.01$), 从而保护内皮细胞, 延缓 2 型糖尿病动脉粥样硬化的发展。李建鹏等[33]临床研究显示, SMYA 可降低糖尿病足血浆 ET-1 及 TXB2 水平, 升高血清 NO 及血浆 6-Keto-PGF1 α 水平, 其通过影响内皮功能相关因子来修复破坏的动脉内膜改善血管内皮功能。SMYA 可改善缺氧 HUVEC 细胞中 IL-6、TNF- α 及 VEGF 水平变化, 能有效抑制炎症因子的分泌, 促进内皮细胞的增值, 促血管新生而保护血管内皮细胞[34]。

4.6. 降低黏附分子的表达

白细胞与内皮细胞的黏附是动脉粥样硬化的起始阶段, 细胞黏附分子是这一阶段重要的细胞因子, 如 P-选择素、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等。当血管内皮细胞受损时, 细胞内的 NF- κ B 被激活, 然后启动 P-选择素在内的多种因子, 促使 AS 的发生。李光辉等[35]研究显示 P-选择素表达增高的模型组其 NF- κ B p65 mRNA 的表达也增高, 而 SMYA 及阿魏酸、绿原酸可通过抑制 NF- κ B p65 mRNA 的表达来下调 P-选择素的表达, 进而抑制中性粒细胞、内皮细胞的黏附。MMP-9 对细胞外基质合成与降解的平衡起重要作用, SMYA 部分提取物可抑制 LPS 刺激后巨噬细胞 MMP-9、ICAM-1 的分泌, 提示其可能通过抑制 ICAM-1 和 MMP-9 表达发挥抗动脉粥样硬化的药理作用[36]。

4.7. 抑制血管平滑肌细胞的迁移增生

平滑肌细胞及成纤维细胞的迁移增生是形成粥样物质的斑块的重要过程, 斑块的形成导致血管壁狭窄是 AS 的重要病理基础。杨萃等[37]研究 SMYA 对血管平滑肌细胞迁移的影响时, 观察到在 VEGF 诱

导条件下, SMYA 通过上调 VSMC 的 TIMP-2 蛋白的表达, 下调 VSMC 的 MMP-9 mRNA 的表达起到抗 VSMC 迁移的作用。于洪静等[38]研究发现 SMYA 含药血清对高糖/高胰岛素诱导的兔 VSMC 增殖有一定的抑制作用, 其机制可能与减少 IL-6 和 TNF- α 分泌有关。

4.8. 稳定斑块

在 AS 的发生发展中, 斑块的稳定性较管腔狭窄更为重要, 因为斑块容易发展为易损斑块, 易损斑块容易破裂导致血栓的形成, 从而引起急性冠状动脉综合征。SMYA 在改善斑块内部成分, 降低血脂, 抑制斑块内血管新生, 抑制炎症因子表达等方面稳定斑块。许颖智等[39]研究显示 SMYA 可降低斑块内细胞外脂质含量、脂核与斑块面积比、MMP-9 和 NF- κ B 阳性面积百分比, 同时可明显缩小斑块脂核池, 增加斑块表面纤维帽厚度和斑块内胶原含量, 使斑块结构趋于稳定状态。许颖智在会议上也总结出[40], SMYA 能够抑制炎症反应, 阻碍炎症信号通路 P38 MAPK 及 NF- κ B 的表达, 起到稳定斑块的作用。

5. 四妙勇安汤在抗动脉粥样硬化研究中的展望

四妙勇安汤从抑制炎症、抑制血小板聚集、保护血管内皮细胞、调节脂质代谢等方面起到抗动脉粥样硬化的作用, 在心血管疾病治疗上发挥重要的作用。以四妙勇安汤为基础方形成的常用中成药“脉络宁注射液”、“通塞脉片”广泛用于周围血管病变, 冠心病、颈椎病等疾病。四妙勇安汤能清热解毒、活血通络, 抑制炎症, 改善血液流变而达到治疗 AS 的目的, 在其他疾病上也有重要的应用。虽然四妙勇安汤的成分及药理作用研究众多, 但其中的单位药成分已多样, 四位药组合一起成分更加复杂, 煎煮时药物成分之间还有相互作用, 哪些物质成分发挥的药理作用并不明确。然而, 四妙勇安汤在心血管疾病上的治疗作用是有目共睹的, 对其成分的具体作用机制和对其他疾病的更多治疗作用都需要进一步研究。

参考文献 (References)

- [1] 胡小菁, 迟丽屹, 张文韬, 等. 动脉粥样硬化炎症机制及阿托伐他汀药物多样性的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2014, 35(2): 261-265.
- [2] 吴先杰, 王永霞. 动脉粥样硬化发生机制研究现状及思路[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(7): 629-631.
- [3] 丁义, 彭立, 吕仕超, 等. AS 易损斑块研究现状与四妙勇安汤疗效探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(9): 1287-1289.
- [4] 蒋芙蓉, 于睿. 几种常用中药抗动脉粥样硬化作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014(2): 149-151.
- [5] 王亚丹, 杨建波, 戴忠, 等. 中药金银花的研究进展[J]. 药物分析杂志, 2014, 16(11): 1928-1935.
- [6] 李杰, 詹琤琤, 段时振, 等. 中药玄参研究概况[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(8): 73-75.
- [7] 许福泉, 许旭东, 陈士林. 玄参化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国现代中药, 2013, 15(9): 752-759.
- [8] 卢芳, 于卉, 张宁, 等. 玄参保护心血管系统的药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(22): 3148-3150.
- [9] 董晴, 陈明苍. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(2): 32-34.
- [10] 李海华, 青梅, 于娟, 等. 甘草的研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2015(2): 199-204.
- [11] 高雪岩, 王文全, 魏胜利, 等. 甘草及其活性成分的药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(21): 2695-2700.
- [12] 薛刚, 韩旭. 四妙勇安汤防治冠心病的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(4): 183-184.
- [13] 张军平. 四妙勇安汤防治心血管疾病的研究与实践[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 88-151.
- [14] Rupasinghe, H.P.V., Boehm, M.M.A., Sekhonloodu, S., et al. (2015) Anti-Inflammatory Activity of Haskap Cultivars is Polyphenols-Dependent. *Biomolecules*, 5, 1079-1098.
- [15] 李静, 陈长勋, 高阳, 等. 玄参提取物抗炎与抗动脉硬化作用的探索[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(3): 532-534.
- [16] 李娜, 曲晓波, 蔺爽, 等. 四妙勇安汤对大鼠血栓闭塞性脉管炎的抗炎作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2013, 39(2): 264-267.

- [17] 于红红, 吴玛莉, 张智伟, 等. 四妙勇安汤含药血清对巨噬细胞 TLR4/MyD88 信号通路及其下游炎症因子的影响[J]. 免疫学杂志, 2016, 32(6): 519-522.
- [18] 汪莲开. 氧化应激致动脉粥样硬化的研究进展[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2008, 25(1): 49-52.
- [19] 张莹莹, 王银环, 史亚, 等. 金银花水煎剂对 D-半乳糖致衰老模型小鼠的抗氧化作用[J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(3): 321-326.
- [20] 陈莉华, 廖微, 肖斌, 等. 玄参多糖体外清除自由基和抗氧化作用的研究[J]. 食品工业科技, 2013, 34(7): 86-89.
- [21] 张军平, 许颖智, 李明, 等. 四妙勇安汤对动脉粥样硬化模型兔氧化应激及炎症反应的影响[J]. 中医杂志, 2010, 51(1): 72-74.
- [22] 朱宏斌, 郝建军, 张耕, 等. 四妙勇安汤对动脉粥样硬化大鼠氧化损伤的保护作用[J]. 中日友好医院学报, 2013, 27(3): 168-171.
- [23] 倪正, 蔡雪珠, 黄一平, 等. 玄参提取物对大鼠血液流变性、凝固性和纤溶活性的影响[J]. 中国微循环, 2004, 8(3): 152-153.
- [24] 樊宏伟, 肖大伟, 余黎, 等. 金银花及其有机酸类化合物的体外抗血小板聚集作用[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(2): 145-147.
- [25] 李娜, 曲晓波, 蔺爽, 等. 四妙勇安汤对血栓闭塞性脉管炎大鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 225-227.
- [26] 石晓明, 赵伟, 杨永宾, 等. 四妙勇安汤联合舒地尔治疗下肢动脉硬化闭塞症疗效观察[J]. 河北中医, 2017, 39(8): 1202-1206+1218.
- [27] 庄丽, 张超, 阿里穆斯. 金银花的药理作用与临床应用研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(2): 378-380.
- [28] 李静, 陈长勋, 高阳, 等. 玄参提取物抗炎与抗动脉硬化作用的探索[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(3): 532-534.
- [29] 朱宏斌, 郝建军, 张耕, 等. 四妙勇安汤对动脉粥样硬化大鼠脂质代谢的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2013, 15(3): 17-19.
- [30] 徐冰, 聂波, 徐颖, 等. 基于 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化模型的四妙勇安汤活性部位配伍规律研究[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(6): 1250-1252.
- [31] 李娜, 曲晓波, 叶豆丹, 等. 四妙勇安汤对 H₂O₂ 致内皮细胞 ECV304 损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(19): 5510-5511.
- [32] 黄金玮, 常柏. 四妙勇安汤对 2 型糖尿病大鼠血管内皮细胞功能的影响[J]. 天津中医药, 2010, 27(6): 499-500.
- [33] 李建鹏, 王大伟, 吴红丽. 四妙勇安汤对糖尿病足血管内皮功能的干预研究[J]. 中国实用医药, 2015, 10(17): 48-49.
- [34] 高慧, 刘真, 于慧卿, 等. 四妙勇安汤对缺氧人脐静脉内皮细胞炎症因子白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 及血管内皮生长因子的影响[J]. 河北中医, 2014, 36(6): 898-900+906.
- [35] 李光辉, 张军平, 丁义, 等. 四妙勇安汤抑制血管内皮细胞 P-选择素、NF- κ B 表达的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(8): 2058-2060.
- [36] 聂波, 徐颖, 徐冰, 等. 四妙勇安汤提取物对脂多糖诱导的巨噬细胞表达 ICAM-1 和 MMP-9 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(7): 1479-1481.
- [37] 杨萃, 袁卓, 张军平. 四妙勇安汤对血管平滑肌细胞迁移的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1480-1483.
- [38] 于洪静, 李秋梅, 张宝文, 等. 四妙勇安汤含药血清对高糖/高胰岛素诱导的兔 VSMC 增殖的影响及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 251-254.
- [39] 许颖智, 张军平, 李明, 等. 四妙勇安汤对动脉粥样硬化易损斑块内细胞外基质的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(4): 822-824.
- [40] 许颖智, 张军平, 李明, 等. 四妙勇安汤对动脉粥样硬化斑块易损指数的影响及机制探讨[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 2298-2301.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2166-6067，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：tcm@hanspub.org