

Advances in the Treatment of Bone Loss in Postmenopausal Women with Breast Cancer by Aromatase Inhibitors

Tingru Chen, Sheng Liu

Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai
Email: 504731593@qq.com

Received: Dec. 26th, 2017; accepted: Jan. 9th, 2018; published: Jan. 16th, 2018

Abstract

The bone mass is losing in postmenopausal women due to estrogen physiological decline in the body. After the use of aromatase inhibitors, the postmenopausal women with breast cancer further inhibited the estrogen in the body, which aggravated the loss of bone mass, and presented symptoms such as low back pain, weakness of the knees. A severe bone fracture even reduces the survival of the breast cancer patients. The clinical commonly used bisphosphonates, calcitonin to increase bone density. The Chinese medicine use single herbs such as epimedium, Drynaria, or prescriptions such as Rehmannia six, Erxian decoction to increase bone density and improve symptoms.

Keywords

Breast Cancer, Aromatase Inhibitors, Bone Loss, Chinese Medicine

芳香化酶抑制剂引起绝经后乳腺癌患者骨量丢失治疗的国内外进展

陈婷如, 刘 胜

上海中医药大学附属龙华医院, 上海
Email: 504731593@qq.com

收稿日期: 2017年12月26日; 录用日期: 2018年1月9日; 发布日期: 2018年1月16日

摘 要

绝经后妇女因体内雌激素生理性下降而出现骨量丢失, 绝经后乳腺癌患者在服用芳香化酶抑制剂后进一步

步抑制体内雌激素, 从而加剧了骨量的丢失而出现了腰背疼痛、膝软无力等症状, 严重者引发骨折降低乳腺癌患者生存期。临床常用二膦酸盐、降钙素等提升骨密度, 中医选用淫羊藿、骨碎补等单药, 六味地黄丸、二仙汤等组方提升骨密度及改善症状。

关键词

乳腺癌, 芳香化酶抑制剂, 骨量丢失, 中医

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. 绝经后乳腺癌患者骨丢失原因分析

绝经后妇女由于雌激素水平降低了骨转换水平, 导致骨小梁结构疏松化和骨量丢失加速。雌激素参与人体骨骼生理和病理的相关过程, 对骨的生长发育、成熟以及骨量维持有重要意义。研究表明, 妇女在绝经后第一个 5 年骨量丢失速度较快, 腰椎骨量丢失达 6.55%, 以后仍有丢失, 但速度减缓[1], 逐渐出现骨质疏松, 甚至骨折, 降低了患者的生活质量。乳腺癌患者的发病年龄高发于 45~59 岁[2], 正好在女性绝经前后, 与骨质疏松的高发年龄相契合。

化疗药物也增加了患者骨质疏松的危险性, 通过这两条途径导致性腺机能的损害, 第一通过损伤下丘脑-垂体系统而引起卵巢机能不全, 第二是直接损伤卵巢。实际上, 多数抗癌药物都可直接作用于卵巢, 引起卵巢机能的损害。化疗引起的卵巢衰竭与患者的年龄和化疗方案、种类、累积剂量、药物浓度及用药持续时间密切相关, 随着患者年龄的增加, 化疗对卵巢功能的副作用风险也会增加, 即使在低剂量化疗的情况下, 也有导致卵巢功能不全的风险。

Shapiro 等对 49 位接受了 3 个月或 6 个月化疗的绝经前乳腺癌患者进行了研究[3], 发现其中 71% 的患者出现了卵巢衰竭。在接受化疗的 6 个月内, 这些患者的腰椎骨密度下降了 4%, 6 个月后, 她们的腰椎骨密度又下降了 3.7%。股骨近端骨密度在接受化疗后的 6 个月内下降了 2.6%, 一年后又下降 2%。

激素受体阳性的乳腺癌患者占 60%~70%, 这些乳腺癌患者在化疗后会建议进行内分泌治疗, 激素受体阳性的乳腺癌患者的肿瘤细胞生长受雌激素的影响, 绝经前的雌激素主要来自卵巢, 绝经后妇女的雌激素由肾上腺产生的雄激素前体经芳香化酶作用而来。因此绝经前乳腺癌患者使用他莫昔芬(TAM), 绝经后患者使用芳香化酶抑制剂(AIs)预防肿瘤复发, AIs 能有效阻断芳香化酶活性, 从而使体内的雌激素水平下降, 还可直接阻断局部的乳腺肿瘤雌激素产生[4]。

芳香化酶抑制剂中第一、二代芳香化酶抑制剂副作用较大, 疗效较差, 现已不用, 现今主要应用第三代药物, 其根据化学结构和作用机制的不同可将 AIs 分为两大类①甾体类如依西美坦等; ②非甾体类如来曲唑、阿那曲唑等。依西美坦、来曲唑、阿那曲唑是目前临床广泛应用的第三代芳香化酶抑制剂。

大量文献表明, 长期服用芳香化酶抑制剂会导致骨丢失。国际多中心 ATAC [5] 试验共入组 9366 例患者, 比较阿那曲唑、TAM 及两药联合应用 5 年的疗效及对骨密度的影响。ATAC 试验随诊 68 个月时, 阿那曲唑组骨折发生率显著高于 TAM 组, 分别为 11% 和 7.7%, 5 年治疗结束后, 继续随访 6 年和 7 年时, 阿那曲唑组显示腰椎骨中位骨密度值(BMD)增加分别为 2.35% 和 4.02%, 而 TAM 组则下降 0.79%。因此, 预防芳香化酶抑制剂治疗相关的骨丢失(aromatase inhibitors-associated bone loss, AIBL)是十分有必要的。

BIG1-98 试验[6]是当今进行有关来曲唑辅助治疗的最大 I 期随机双盲研究, 目前虽然未得出骨密度相关的数据, 但就骨折的发生率方面讲来曲唑组高于他莫昔芬组, 分别为 5.7% vs 4.0%。

MA-17 试验[7]显示: 来曲唑组较安慰剂组腰椎密度降低显著, 分别为-5.35%和-0.70% ($P < 0.001$), 来曲唑组及安慰剂组髓骨密度的变化分别为-3.6%和-0.71% ($P < 0.001$)。并且来曲唑组骨生物标记物也较安慰剂组升高。MA-17 试验随访 30 个月的最新结果显示, 患者服用来曲唑组骨折发生率为 5.3%, 而服用来曲唑安慰剂组为 4.6%, 但这一差异无统计学意义。

OEXE-027 试验[8]是一项观察依西美坦对骨密度影响的试验, 试验人群随机分为依西美坦组与安慰剂组, 两年后观察骨密度的变化, 其平均每年腰椎骨密度变化分别为-2.17%和-1.84% ($p = 0.568$), 平均每年股骨颈密度变化分别-2.72%和-1.48%。试验结果显示依西美坦停用一年后, 骨形成及骨吸收指标恢复正常。

2. 绝经后乳腺癌患者骨丢失西医治疗现状

治疗骨质疏松症的目的是减轻疼痛, 提高骨质量, 减少骨折发生率, 纠正骨重建。目前, 根据不同程度的骨丢失和以下基本原则的防治措施, 一方面应调整一个丰富的钙平衡的饮食生活方式, 低盐和蛋白质, 有助于户外运动量, 运动与骨健康康复避免吸烟、饮酒和慎用影响骨代谢的药物, 采取各种措施, 防止跌倒, 加强保护措施及其环境。另一方面应补充钙的基础上, 每日推荐剂量每日推荐剂量的绝经后的妇女和老年人和绝经后的妇女和老年人维生素 1000~1500 mg, 但纯钙和维生素不能降低骨折的风险[9]。骨质疏松症患者或已经骨量减少并伴有骨质疏松症危险因素的患者, 应开始抗骨质疏松药物。有抗骨吸收药物, 如雌激素、降钙素、双磷酸盐、选择性雌激素受体调节剂(SERMs)、氟化物等药物, 促进骨形成。

雌激素对骨的作用有降低甲状旁腺激素(PTH)的骨吸收作用, 促进降钙素(CT)的分泌, 促进肾脏中维生素 D3 的产生。缺乏雌激素可引起骨吸收大于骨形成, 并抑制肠对钙吸收和尿钙重吸收。但对乳腺癌患者, 雌激素不适宜, 雌激素会增加乳腺癌复发转移的风险。

降钙素是调节骨代谢的激素之一, 是由甲状腺滤泡旁细胞分泌的多肽类激素, 降钙素能够调节钙代谢, 抑制甲状旁腺素, 降低高周转性骨病的骨钙丢失, 并且它能抑制骨吸收, 同时刺激成骨细胞形成, 临床应用广泛。林华等用降钙素联合钙剂治疗骨质疏松一年[10], 患者腰椎和髌部的骨密度分别上升 1.1%和 0.4%, 并且改善了一些患者的腰背痛症状。但降钙素也有一些不良反应, 有皮疹、心血管反应、恶心呕吐等消化系统反应[11]。还有临床研究表明患者服用本品后其患癌风险略有增加, 且本品的大多数临床试验均显示, 本品用于骨质疏松症患者, 虽能增加骨密度, 但不能明显降低骨折发生率, 还有致癌风险。尽管本品与癌症之间的直接关系尚难有定论, 可本品的致癌风险不容忽视[12]。

二磷酸盐是破骨细胞的有效抑制剂, 广泛用于治疗变形性骨炎、高钙血症、甲状旁腺功能亢进症、肿瘤骨转移以及骨质疏松症。Z-FAST [13]研究是评估绝经后早期乳腺癌患者不同时间接受唑来膦酸治疗的结果。随访 36 个月时, 与基线相比, 早期用药组患者腰椎和髌骨分别增加 3.72%和 1.66%, 而延迟用药组患者分别降低了 2.95%和 3.51%。两组患者上述两处绝对差异分别为 6.7%和 5.2%。延迟用药组 15%患者因 BMD 降低而使用唑来膦酸治疗。结果认为对绝经后采用来曲唑治疗的早期乳腺癌患者护早期给予唑来膦酸可有效预防骨丢失。但双磷酸盐有较多的副作用[14]如: 头痛、肌肉痛、关节痛等流感症状。

选择性雌激素受体调节剂(SERMs)对骨骼等组织有雌激素作用, 而对子宫和乳腺则有抗雌激素作用。目前已经开发出的 SERMs 化合物有以下几类: 1) 三苯乙烯类, 以他莫昔芬(tamoxifen, TAM)为代表, 它们是第一代 SERMs; 2) 苯并噻吩类, 以雷洛昔芬(raloxifene)为代表, 是第二代 SERMs; 3) 苯并吡喃类, 以左美洛昔芬为代表, 也是第二代 SERMs。Ospemifene 和拉索昔芬(Lasofexifene, LAS)为第三代 SERMs。

4) 其他类型主要有雌二醇类衍生物和喹啉类化合物、黄酮类化合物以及蒽醌类化合物等。在两个前瞻性研究中[15], 平均绝经 11 年的妇女随访研究 2 年, 发现服用他莫昔芬后椎体骨密度上升 1.4%, 而安慰剂组下降 0.7%。在另一个随机双盲安慰剂平行对照组 2 年的研究中, 与安慰剂组相比, 绝经前妇女应用 TAM 后腰椎与股骨颈骨密度显著下降, 而绝经后妇女应用 TAM 后骨密度有轻度但却是显著上升。TAM 最常见的不良反应有子宫内膜的增生、子宫内膜癌、阴道子宫内膜出血和潮热[16]。

氟化物可以同时促进骨形成和抑制骨吸收, 但其主要机制为促进骨形成。氟化物具有促进成骨细胞株的有丝分裂进而刺激成骨细胞增生的作用。氟化物治疗骨质疏松症的疗效是值得肯定的。氟化物的不良反应有周围关节痛, 还具有骨毒性, 长期大量应用可致骨硬化[17]。

3. 中医对骨丢失认识及用药

中医学无骨质疏松症之病名, 乳腺癌患者相关骨丢失的临床表现与骨质疏松症相似, 可归于中医的骨痿、骨痹、骨折、骨极等病证的范畴, 另外尚可以局部的典型症状归为腰痛、足跟痛等。其临床表现以腰背四肢膝疼, 齿摇脱落, 龟背, 或易骨折等症状为主, 或有耳鸣耳聋、盗汗、骨蒸潮热, 或遗精, 或畏寒, 或乏力食减、面色萎黄、少气懒言, 或遇天气变化疼痛加重等伴随症状。如《神巧万全方·大极总论》记载“骨极主肾”, “骨极之状, 腰背酸削, 齿痛, 手足烦疼, 不欲行动”。《内经》曰“病在骨, 骨重不可举, 骨髓酸痛, 寒气至, 名曰骨痹。”《素问·痿论篇》曰“肾气热, 则腰脊不举, 骨枯而髓减, 发为骨痿。”肾气热则耗精, 精髓不足, 骨失所养, 故骨枯髓减而腰脊不举。这些都与现代医学的骨质疏松症所表现的病症相似。

《素问·五脏生成》中“肾主骨、生髓”, “肾之合骨也”, 《素问·痿论》曰: “肾者水脏也, 今水不胜火, 则骨枯而髓虚, 故足不任身, 发为骨痿”, “肾藏骨髓之气也”, 这些充分说明肾主骨, 骨的生长、发育、修复, 都有赖于肾之精气的滋养和推动, 肾气充足则骨之生化有源, 坚固, 强健肾气不足, 则骨失所养, 脆弱无力, 甚至骨折。可见肾虚是骨质疏松的根本原因。脾为后天之本, 主百骸, 为气血生化之源。肾精与脾精互相依存, 互相补充。先天之精依赖于后天脾胃运化水谷之精微充养, 如后天脾胃虚弱, 运化失职, 使先天之精无以充养, 势必精亏髓空, 而百骸痿废, 骨骼失养, 则骨骼脆弱无力, 终致骨质疏松症。疼痛是骨质疏松症最常见最主要的症状。中医认为痛则不通, 疼痛是瘀血阻络的主要临床表现之一。瘀阻经络、经络不通则出现疼痛、功能障碍。总之, 骨质疏松的中医病机以肾虚为本, 兼有脾虚、血瘀等。

现阶段关于中药防治骨质疏松的研究较多, 包括单味药、经验方和中成药。一些动物实验表明[18], 淫羊藿、葛根、丹参、骨碎补、蛇床子、山茱萸、菟丝子、女贞子、仙茅、鹿角片、巴戟天、龟板、熟地、肉苁蓉等中药对小鼠骨质疏松有一定的防治作用。一些临床研究提示中药在改善骨量的同时, 能缓解相关的临床症状。李宁观察二仙汤加味防治乳腺癌 AIBL 的临床疗效及安全性[19], 样本量为 27 例, 健脾补肾中药组 15 例, 西药组 12 例, 两组均给予钙尔奇 D1200 mg/天, 健脾补肾中药组在此基础上加服二仙汤加味, 西药组给予阿仑膦酸钠。治疗 6 个月后, 中西医健脾补肾中药组对腰椎 L1-L4 的 BMD 改善优于西药组, 并能改善指节僵痛的、腰膝酸痛症状。研究结论认为二仙汤加味可以对抗骨丢失, 减缓乳腺癌 AIBL, 降低骨质疏松形成的风险, 缓解相关的骨关节症状。

马翠翠等评价六味地黄丸作用于乳腺癌 AIBL 的效果[20], 纳入早期乳腺癌术后拟服用 AIs 的肾阴虚型患者 68 例, 中药健脾补肾中药组和西药组各 34 人, 两组均予 AI, 中药健脾补肾中药组加服六味地黄丸。治疗 6 个月后, 西药组的腰椎 BMD 较前下降, 临床症状评分降低, 健脾补肾中药组的腰椎 BMD 无显著改变, 临床症状评分改善。结果提示: 六味地黄丸能减轻芳香化酶抑制剂对肾阴虚型乳腺癌患者骨丢失的影响。

时百玲纳入 25 例早期乳腺癌术后服用依西美坦的患者[21], 健脾补肾中药组 12 例, 西药组 13 例, 两组均补充钙尔奇, 健脾补肾中药组在此基础上加服补肾法指导下的中药, 治疗 6 个月, 观察治疗疗效和用药安全性。结果提示两组骨密度皆较治疗前下降, 但健脾补肾中药组骨密度较西药高, 有统计学意义, 用药安全性好, 未见用药不良反应出现。研究结论认为, 补肾法指导下的中药能减缓乳腺癌 AIBL, 对抗骨丢失, 减慢骨质疏松形成的进程。研究结果提示, 补肾法中药不仅有减缓乳腺癌 AIBL 的作用, 还有逆转乳腺癌 AIBL, 改善骨密度, 缓解临床症状, 但完全发挥作用需要较长的中药干预时间。

时光达教授的仙灵骨葆胶囊, 主要成分为淫羊藿、续断、补骨脂、地黄、丹参、知母。其功效是滋补肝肾, 兼以活血化瘀。吴文[22]等在研究仙灵骨葆对绝经后妇女骨形成、骨吸收和骨密度的影响中的结论是治疗 6 个月以后, 反映骨形成指标的血中骨钙素(BGP)水平比治疗前增加, 而反映骨吸收指标的 β -CTX 水平比治疗前降低。骨密度在治疗 6 个月时差异无统计学意义, 而只有在 12 个月时差异有显著性。在一项为期 24 个月的双盲随机对照临床试验中[23], 研究者招募了 100 例绝经后妇女, 结果显示, 服药 12 个月和 24 个月, 对照组受试者的颈椎和腰椎骨密度有不同程度的下降, 而试验组受试者的腰椎骨密度变化无论在 12 个月还是 24 个月的变化均小于对照组。经 12 个月治疗, 颈椎骨密度的变化试验组对照组无统计学意义, 经 24 个月的治疗, 该结果说明仙灵骨葆可减少绝经后妇女骨丢失。Zhu H 等主持的仙灵骨葆治疗绝经后妇女骨质疏松的多中心、双盲的随机对照临床试验[24], 该研究疗程 1 年, 结果表明服用仙灵骨葆 6 个月时, 受试者腰椎的骨密度与对照组相比显著增加(2.11%与 0.58%)。但颈椎骨密度未观察到明显变化。在服药 12 个月后, 服用仙灵骨葆的受试者骨密度较 6 个月有所下降, 但仍高于基线。因此在服药 6 个月后疗效最明显。

基金项目

探讨仙灵骨葆颗粒对乳腺癌内分泌治疗引起骨质丢失预防作用的研究。

参考文献 (References)

- [1] 李慧林, 朱汉民, 程群, 陈小平, 朱晓颖, 张雪梅. 绝经妇女绝经后年限及年龄与骨量丢失率关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007(7): 502-504.
- [2] 王宁, 王斌, 王雅杰. 乳腺癌患者发病年龄和临床病理学参数的相关性研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011(2): 134-138.
- [3] Shapiro, C.L., Manola, J. and Leboff, M. (2001) Ovarian Failure after Adjuvant Chemotherapy Is Associated with Rapid Bone Loss in Women with Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **14**, 3306-3311. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.14.3306>
- [4] 孙启慧, 罗东林, 田武国, 郝帅, 赵先英. 他莫昔芬与芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌的临床研究进展[J]. 解放军药学报, 2016, 32(1): 69-73.
- [5] Howell, A., Cuzick, J., Baum, M., et al. (2005) Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) Trial after Completion of 5 years' Adjuvant Treatment for Breast Cancer. *Lancet*, **365**, 60-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17666-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17666-6)
- [6] Goss, P.E. (2005) A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **353**, 2747-2757. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052258>
- [7] Perez, E.A., Josse, R.G., Pritchard, K.I., et al. (2006) Effect of Letrozole versus Placebo on Bone Mineral Density in Women with Primary Breast Cancer Completing 5 or More Years of Adjuvant Tamoxifen: A Companion Study to NCIC CTG MA.17. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 3629-3635. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.4882>
- [8] Lønning, P.E., Geisler, J., Krag, L.E., et al. (2005) Effects of Exemestane Administered for 2 Years versus Placebo on Bone Mineral Density, Bone Biomarkers, and Plasma Lipids in Patients with Surgically Resected Early Breast Cancer. *Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **23**, 5126-5137. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.097>
- [9] Porthouse, J., Cockayne, S., King, C., et al. (2005) Randomised Controlled Trial of Calcium and Vitamin D Supplementation for Fracture Prevention in Primary Care. *British Medical Journal*, **330**, 1003. <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7498.1003>

- [10] 林华, 包丽华, 韩祖斌, 孙燕芳, 陈新. 降钙素治疗骨质疏松症骨质量病变的研究[J]. 中华骨科杂志, 2001(9): 6-8.
- [11] 苏娜, 吴逢波, 徐珽. 鲑鱼降钙素致不良反应的文献分析[J]. 华西医学, 2013(2): 253-255.
- [12] 抗骨质疏松症药鲑鱼降钙素长期使用具有致癌风险[J]. 药学进展, 2013(4): 188-189.
- [13] Brufsky, A.M., Harker, W.G., Beck, J.T., *et al.* (2012) Final 5-Year Results of Z-FAST Trial: Adjuvant Zoledronic Acid Maintains Bone Mass in Postmenopausal Breast Cancer Patients Receiving Letrozole. *Cancer*, **118**, 1192-1201. <https://doi.org/10.1002/cncr.26313>
- [14] 张放维, 王英民, 薛庆云, 张华传. 唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松早期药物不良反应分析[J]. 中国新药杂志, 2011(8): 757-760.
- [15] Rosen, C.J. (1955) Post-Menopausal Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, **2**, 120-121.
- [16] 丁瑜莉, 王海霞, 俞腾飞. 他莫昔芬临床应用研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2016(2): 275-279.
- [17] 徐春生, 叶仁青. 氟化物在骨质疏松症治疗中的应用[J]. 国外医学: 内分泌学分册, 1998(2): 24-27.
- [18] 许英, 王小云. 中草药及药用植物治疗绝经后骨质疏松症——从基础研究到临床评价[J]. 辽宁中医杂志, 2009(10): 1647-1651.
- [19] 李宁. 二仙汤加味防治芳香化酶抑制剂所致乳腺癌患者骨丢失的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2009: 1-33.
- [20] 马翠翠. 六味地黄丸预防乳腺癌患者服用芳香化酶抑制剂所致骨量丢失的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建中医学院, 2009: 1-30.
- [21] 时百玲. 补肾法对乳腺癌芳香化酶抑制剂所致骨丢失的影响[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2010: 1-45.
- [22] 吴文, 李东风, 智喜梅, 韩梅清. 仙灵骨葆对绝经后妇女骨质疏松的防治作用[J]. 广州中医药大学学报, 2005(3): 191-193.
- [23] Zhang, G., Qin, L. and Shi, Y. (2007) Epimedium-Derived Phytoestrogen Flavonoids Exert Beneficial Effect on Preventing Bone Loss in Late Postmenopausal Women: A 24-Month Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Trial. *Journal of Bone & Mineral Research*, **22**, 1072-1079. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070405>
- [24] Zhu, H.M., Qin, L., Garner, P., *et al.* (2010) The First Multicenter and Randomized Clinical Trial of Herbal Fufang for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporosis International*, **47**, 457-458.

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