

· 基础研究 ·

氯吡格雷对人参皂苷 Rg1 血浆蛋白结合率的影响

马世堂^{1,2} 戴国梁¹ 程小桂¹ 赵文珠¹ 孙冰婷¹ 居文政³ 谈恒山⁴

摘要 目的 研究氯吡格雷对人参皂苷 Rg1 血浆蛋白结合率影响。**方法** 建立人参皂苷 Rg1 在胎牛血清及透析外液中含量测定方法,随机分成人参皂苷 Rg1 低、中、高三种浓度单独组(浓度分别为 0.4、1.0、5.0 mg/L)和人参皂苷 Rg1 低、中、高三种浓度合并氯吡格雷组(人参皂苷 Rg1 浓度依次为 0.4、1.0、5.0 mg/L,合并使用 2.0 mg/L 氯吡格雷),采用平衡透析法观察合并使用氯吡格雷时对人参皂苷 Rg1 的血浆蛋白结合率影响,采用同源建模方法(homology modeling)构建牛血清白蛋白(bovine serum albumin,BSA)三维构建结构,在此基础上采用分子对接方法观察氯吡格雷和人参皂苷 Rg1 与 BSA 间结合效应,观察在血浆蛋白结合率层面的相互作用。**结果** 人参皂苷 Rg1 低、中、高三种浓度单独组与胎牛血清蛋白结合率分别为(11.2±2.1)%、(13.4±2.2)%、(14.6±1.4)%,人参皂苷 Rg1 在低、中、高三种浓度合并氯吡格雷组血浆蛋白结合率分别下降,分别为(6.5±2.3)%、(9.2±1.5)%、(12.1±1.7)%,差异有统计学意义($P < 0.05$),分子对接结果显示两个化合物与 BSA 存在竞争结合效应。**结论** 平衡透析法和分子对接实验综合表明氯吡格雷对人参皂苷 Rg1 血浆蛋白结合率存在影响作用。

关键词 氯吡格雷;人参皂苷;血浆蛋白结合率;相互作用

Effect of Clopidogrel on Plasma Protein Binding Rates of Ginsenoside Rg1 MA Shi-tang^{1,2}, DAI Guo-liang¹, CHENG Xiao-gui¹, ZHAO Wen-zhu¹, SUN Bing-ting¹, JU Wen-zheng³, and TAN Heng-shan⁴ 1 College of Food and Drug, Anhui Science and Technology University, Anhui (233100); 2 College of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210029); 3 Department of Clinical Pharmacology, Affiliated Hospital, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210029); 4 Department of Clinical Pharmacology, General Hospital of Nanjing Military Area Command, Nanjing (210029)

ABSTRACT Objective To observe the effect of clopidogrel on plasma protein binding rates of ginsenoside Rg1. **Methods** Concentrations of ginsenoside Rg1 were measured in fetal bovine serum and phosphate buffered solution (PBS). Samples were randomly divided into ginsenoside Rg1 groups (low: 0.4; middle: 1.0; high 5.0 mg/L, respectively) and clopidogrel combined ginsenoside Rg1 groups (low: 0.4 mg/L + 2.0 mg/L clopidogrel; middle: 1.0 mg/L + 2.0 mg/L clopidogrel; high: 5.0 mg/L + 2.0 mg/L clopidogrel). The effect of clopidogrel on plasma protein binding rates of ginsenoside Rg1 was observed using equilibrium dialysis. Then 3-dimensional structure of bovine serum albumin (BSA) was constructed using homology modeling. On this basis, binding effect of small compounds (ginsenoside Rg1 and clopidogrel) and BSA was observed using molecular docking method. **Results** The serum protein binding rate was 11.2% ± 2.1% in the low dose ginsenoside Rg1 group, 13.4% ± 2.2% in the middle dose ginsenoside Rg1 group, and 14.6% ± 1.4% in the high dose ginsenoside Rg1 group, respectively. It was 6.5% ± 2.3% in the clopidogrel combined low dose ginsenoside Rg1 group, 9.2% ± 1.5% in the clopidogrel combined middle dose ginsenoside Rg1 group, 12.1% ± 1.7% in the clopidogrel combined high

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81403268);江苏省中医药领军人才(No. LJ200906);科技部重大新药创制科技重大专项(No. 2012ZX09303009-002);江苏高校优势学科建设工程资助项目(No.2010)

作者单位:1. 安徽科技学院食品药品学院(安徽 233100); 2. 南京中医药大学药学院(南京 210029); 3. 南京中医药大学附属医院临床药理科(南京 210029); 4. 南京军区总医院临床药理科(南京 210002)

通讯作者:居文政, Tel: 025-86617141-60310, E-mail: wzhju333@163.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20170204. 019

dose ginsenoside Rg1 group, respectively. They were lower in clopidogrel combined ginsenoside Rg1 groups than in ginsenoside Rg1 groups with statistical difference ($P < 0.05$). Results of molecular docking showed that competitive binding effect existed between compounds (ginsenoside Rg1 and clopidogrel) and BSA. Conclusion Results of equilibrium dialysis and molecular docking comprehensively indicated clopidogrel had effect on plasma protein binding rate of ginsenoside Rg1.

KEYWORDS clopidogrel; ginsenoside Rg1; plasma protein binding rate; interaction

氯吡格雷是二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 拮抗剂^[1,2], 广泛应用于防治缺血性脑血栓、闭塞性脉管炎和动脉粥样硬化引起的并发症、急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 及经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 等血小板聚集相关疾病。但在临床使用过程中有患者对氯吡格雷药物反应较低, 服药后抗血小板聚集药效反应较差, 达不到预期疗效^[3-6], 治疗中仍有心血管临床事件发生, 产生抵抗现象, 需要借助于其他抗血小板药物, 如复方丹参滴丸^[7]、血塞通^[8]、血栓通^[9]、丹参注射液^[10]等。

研究显示人参皂苷 Rg1 等皂苷为上述中药抗血小板聚集活性成分^[11-13]。在临床上氯吡格雷与上述中药联用十分普遍^[7-10], 具体机制尚不明确, 而有关于氯吡格雷对人参皂苷 Rg1 体内药代动力学方面研究较少。血浆蛋白结合率的变化可引起药物血药浓度的变化, 从而改善药动学行为, 目前有关血浆蛋白结合率间相互作用研究大多数还停留在单体成分层面^[14,15], 对中药活性组分研究较少, 尚未见国内外文献有关于氯吡格雷对人参皂苷 Rg1 血浆蛋白结合率影响方面的研究报道。

本实验首先建立了人参皂苷 Rg1 在胎牛血清及透析外液样品中含量测定方法, 采用平衡透析法观察了氯吡格雷对人参皂苷 Rg1 与血清蛋白结合率影响, 然后采用同源建模方法 (homology modeling)^[16] 构建了牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA) 三维网格结构, 采用分子模拟技术揭示小分子氯吡格雷、人参皂苷 Rg1 与 BSA 间结合效应, 观察两种药物分子在血浆蛋白结合率方面的竞争作用, 目的是为进一步探讨联用药物体内药代动力学特征, 进而为临床安全合理用药提供实验依据。

材料与方法

1 胎牛血清 购自上海楷洋生物技术有限公司, 批号: 20140125, 优级。

2 药物、试剂及仪器 硫酸氢氯吡格雷片, 25 mg/片, 批号: AA20130211, 深圳信立泰药业; 人

参皂苷 Rg1 (批号: 110703 - 201128), 购于中国食品药品检定研究院; 乙腈 (批号: I743830428), 色谱纯, 德国默克公司; 甲酸 (批号: HX090818), 色谱纯, 德国 CNW Technologies; GmbH 磷酸 (批号: J1321063), 色谱纯, Aladdin; 透析袋 MD25: 8000 ~ 14400 D, Biosharp 公司; 乙二胺四乙酸二钠 (东京化成工业株式会社)。分别配置空白 PBS、Rg1 系列溶液 I (0.156、0.312、0.625、1.250、2.500、5.000 mg/L, 溶剂为 50% 乙腈 - 水)、Rg1 系列溶液 II (0.156、0.312、0.625、1.250、2.500、5.000 mg/L, 溶剂为空白 PBS)。Agilent 1100 高效液相色谱 (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) 仪: 包括 G1311A 四元泵、G1313A 自动进样器、G1322A 脱气机、柱温箱、G1315B 二极管阵列紫外检测器; Chem Station 色谱工作站; Micro-17R 冷冻离心机: 美国 Thermo 公司; Mettler AE240 电子天平, 瑞士梅特勒 - 托利多有限公司。

3 样品前处理与 HPLC 方法学考查 透析袋内血样采用三倍量的乙腈沉淀后, 上清液氮气吹干, 流动相复溶后进样分析, 透析外液超速离心后进样分析, 建立人参皂苷 Rg1 在透析外液 (PBS) 和内液 (胎牛血清) 含量测定方法, 对其方法专属性、标准曲线线性、精密度 (RSD)、准确度 (RE)、提取回收率和稳定性按照分析方法验证 SOP 进行分析和验证, 以证明建立的分析方法可以用于下述的平衡透析法^[17]。

4 分组及干预方法 将样品随机分成人参皂苷 Rg1 低、中、高三种浓度单独组 (对照组, Rg1 浓度分别为 0.4、1.0、5.0 mg/L) 和人参皂苷 Rg1 低、中、高三种浓度合并氯吡格雷组 (联合组, 人参皂苷 Rg1 浓度依次为 0.4、1.0、5.0 mg/L, 合并使用 2.0 mg/L 氯吡格雷), 用空白 PBS 配成透析外液, 内液由胎牛血清组成。

5 检测指标及方法

5.1 检测条件 将 1 mL 胎牛血清 (空白) 加置于透析袋中, 悬浮于含 30 mL 不同浓度实验药物 (人参皂苷 Rg1 质量浓度分别为 0.4、1.0、5.0 mg/L) 透析外液溶液的带盖棕色瓶中, 置于 4 °C 冰箱中。透析实验结束后取

出透析袋样品。并对透析袋对样品的吸附和透析平衡时间进行考查。HPLC 检测色谱条件:Kromasil 100-5C18 Dimensions 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm I.D.);柱温 30 ℃;检测波长 203 nm;流速 1 mL/min;进样量 10 μL;流动相乙腈:2%磷酸,梯度洗脱,检测流动相比例见表 1。

表 1 检测流动相比例

成分(%)	时间(min)			
	0	7	8	10
乙腈	22	40	22	22
2% 磷酸	78	60	78	78

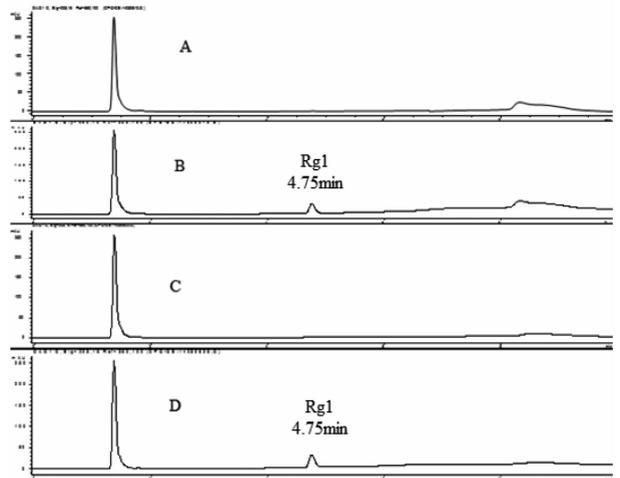
5.2 分子模拟考查化合物与胎牛血清结合效应通过 NCBI BLAST 氨基酸序列比对选择了马源血清白蛋白三维晶体结构 (PDB ID 3V08) 为模板,选用 Maestro Prime 模块对胎牛血清三维结构采用同源模建方法进行构建,蛋白 1N5U 的分辨率、*R-value*、*R-free* 依次为 2.45、0.206、0.245,对模建的 BSA 三维结构选用 ERRAT、PRO-CHECK 工具进行合理性评价。选用分子模拟 Glide 模块研究氯吡格雷、人参皂苷 Rg1 与 BSA 的结合模式^[18]。

6 统计学方法 采用 BAPP 2.3 对分析物 Rg1 的 HPLC 色谱峰面积-样品浓度(透析内液、外液)的标准曲线进行拟合;采用 SPSS 17.0 统计学软件配对样本 *t* 检验分析对照组与联合组蛋白结合率组间差异, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 HPLC 方法学考查(图 1,表 2) 内液血样前处理选择了乙腈沉淀法,人参皂苷 Rg1 指标分析物保留时间为 4.75 min,无杂峰干扰测定,色谱峰峰形良好,基线平稳;样品在内液胎牛血清和外液中标准曲线依次为 $Y = 9.2747X + 3.9837$ (线性相关系数 $r = 0.9995$) 和 $Y = 6.7233X - 3.6183$ ($r = 0.9993$),线性范围为 0.1562 ~ 5.0000 mg/L,最低定量限为 0.1562 mg/L;平衡透析样品在 3 种(低、中、高)浓度

下 Rg1 的提取回收率分别为 (86 ± 5)%、(85 ± 5)%、(83 ± 6)%;平衡透析样品在含药血清(内液)、平衡透析液(外液)中稳定性结果考查显示,人参皂苷 Rg1 在 -20 ℃ 冻藏 14 天、前处理后 4 ℃ 条件下放置 24 h、室温放置 5 h 均稳定,不需要特殊处理。



注:A 为空白血清;B 为空白血清加 Rg1;C 为空白透析液;D 为空白透析液加 Rg1

图 1 人参皂苷 Rg1 血清和透析液的 HPLC 色谱图

2 各组血浆蛋白结合率比较(表 3) 人参皂苷 Rg1 在 48 h 时已达到扩散平衡;透析平衡后 5.0、1.0、0.4 mg/L 的 Rg1 透析膜吸附率分别为 (2.1 ± 1.8)%、(3.2 ± 1.0)%、(3.5 ± 1.3)%。与同浓度对照组比较,联合组血浆蛋白结合率降低 (*P* < 0.05)。

表 3 各组血浆蛋白结合率比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	浓度(mg · L)	<i>n</i>	血浆蛋白结合率
对照	0.4	3	11.2 ± 2.1
	1.0	3	13.4 ± 2.2
	5.0	3	14.6 ± 1.4
联合	Rg1(0.4) + 氯吡格雷(2.0)	3	6.5 ± 2.3*
	Rg1(1.0) + 氯吡格雷(2.0)	3	9.2 ± 1.5*
	Rg1(5.0) + 氯吡格雷(2.0)	3	12.1 ± 1.7*

注:与同浓度对照组比较,**P* < 0.05

表 2 人参皂苷 Rg1 HPLC 分析 ($\bar{x} \pm s$)

透析内液				透析外液(血样)			
浓度(mg/L)	日内 RSD (% , <i>n</i> = 5)	日间 RSD (% , <i>n</i> = 15)	RE (%)	浓度(mg/L)	日内 RSD (% , <i>n</i> = 5)	日间 RSD (% , <i>n</i> = 15)	RE (%)
0.4	4.3	3.1	-5.8	0.4	5.1	2.3	-3.8
1.0	5.1	4.4	-4.2	1.0	3.3	4.7	-2.3
5.0	6.0	3.6	-3.4	5.0	4.7	3.3	1.9

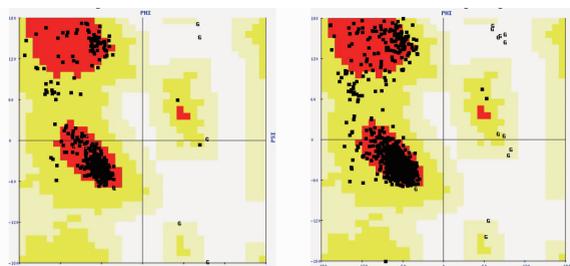
3 分子模拟考查化合物与胎牛血清结合效应

3.1 BSA 三维结构构建(表 4, 图 2) Ram-

achandran plot 仅有 GLY206, GLY15, GLY398, GLY247, GLY61, GLY85 和 ASP111 在白色不合理区域, 而上述氨基酸残基距离蛋白活性口袋较远, 说明模建的结果符合要求, 可以应用于下述分子对接操作。

表 4 应用 ERRAT 和 PRO-CHECK 工具对构建的蛋白及模板蛋白进行比较分析

蛋白	ERRAT 总评分(分)	PRO-CHECK 结果		
		不合理区 (%)	核心区 (%)	G-评分(分)
模板蛋白	98.43	0	94.7	0.16
胎牛血清	90.77	0	92.8	-0.13

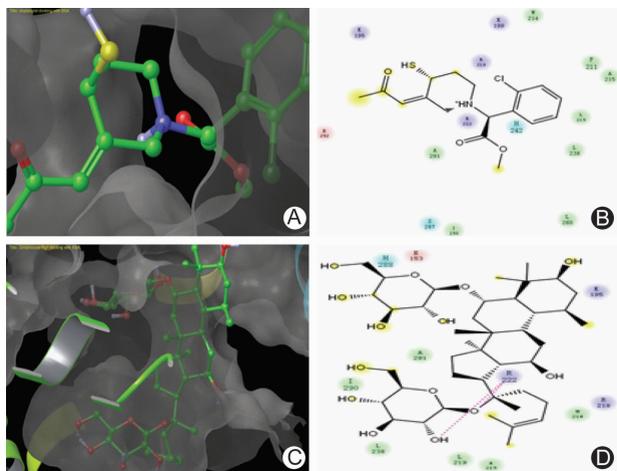


	散点图结果	
	模板蛋白 (%)	胎牛血清 (%)
核心区	94.7	92.8
附加区域	5.3	7.2
一般区域	0	0
不合理区	0	0

图 2 模板蛋白和胎牛血清 Ramachandran plot 评价

3.2 分子对接实验结果(图 3) 氯吡格雷、人

皂苷 Rg1 对接得分分别为 -8.45 和 -4.34。



注:A 为氯吡格雷与 BSA 结合效应图;B 为与氯吡格雷有结合效应的氨基酸残基;C 为人参皂苷 Rg1 与 BSA 结合效应图;D 为与人参皂苷 Rg1 有结合效应的氨基酸残基

图 3 人参皂苷 Rg1、氯吡格雷与 BSA 结合模式图

讨 论

目前有关于中西药联合应用后药效协同作用比较多, 而对联用后药动学协同效应特别是对中药活性成分的药动学行为改变方面研究的比较少, 加上血浆蛋白结合率的竞争效应可直接导致中药血药浓度及药动学和药效学行为发生一系列的变化, 故选择了 Rg1 的血浆蛋白结合率为突破点, 试图阐释氯吡格雷对含有 Rg1 的相关中药制剂血浆蛋白结合率及药动学影响, 有关于人参皂苷 Rg1 高、中、低三个浓度方面, 我们主要参考了人参 Rg1 血药浓度范围进行选择^[19-22], 最终确定了 0.4 ~ 5.0 范围, 此范围可满足大部分药代实验中血药浓度-时间曲线, 目的是确保血浆蛋白结合率的实验结果与药代结果保持一致, 为药代动力学服务, 从整体水平研究考察中西药联用后体内药代动力学相互作用特征。因药代动力学行为属于药物的在机体内动态变化特征, 下一步拟采用在体研究法, 比较人参皂苷 Rg1 高、中、低三个浓度单独给药组和合并氯吡格雷组各组间体内血浆蛋白结合率的统计学差异以及与药效学协同结果联系起来, 在药效-药动学整体层面上阐明相关药物的联用机制。

平衡透析法实验中透析袋对人参皂苷 Rg1 存在微量吸附作用, 对测定结果无显著影响; 合并使用氯吡格雷时, 三个浓度均可降低人参皂苷 Rg1 的血浆蛋白结合率; 分子模拟表明两个化合物与 BSA 均有一定程度的结合效应, 其中氯吡格雷的结合效应明显高于人参皂苷 Rg1, 两个化合物之间存在竞争结合效应, 氯吡格雷的存在可明显降低人参皂苷 Rg1 的血浆蛋白结合率, 以上结合与平衡透析法实验结果相一致, 这在一定程度上证明了我们实验方法的可行性和可靠性。依据上述结果, 推测氯吡格雷与人参皂苷 Rg1 相关药物在心血管疾病联合使用时, 可能会在一定程度上改变中药活性组分血浆蛋白结合率产生影响, 从而使得机体内药物药代特征发生改变。

参 考 文 献

- [1] Kim BH, Kim JR, Lim KS, et al. Comparative pharmacokinetics/pharmacodynamics of clopidogrel besylate and clopidogrel bisulfate in healthy Korean subjects [J]. Clin Drug Investig, 2012, 32(12): 817-826.
- [2] Karaniewicz-Lada M, Danielak D, Burchardt P, et al. Clinical pharmacokinetics of clopidogrel and its metabolites in patients with cardiovascular diseases [J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(2): 155-164.
- [3] 张磊, 刘涛. 补阳还五汤联合阿司匹林治疗短暂性脑缺

- 血发作阿司匹林抵抗患者的随机对照观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 594-597.
- [4] 王嘉莉, 柯元南. 氯吡格雷抵抗的发生率和危险因素分析[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(13): 2434-2436.
- [5] 陈慧, 严威, 吴小盈, 等. 血瘀证和 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗和 PCI 术预后的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(12): 1245-1249.
- [6] 郭瑞琦, 吴迪, 周艳秋, 等. 急性冠脉综合征患者氯吡格雷抵抗的相关影响因素分析[J]. 中国心血管病研究, 2014, 12(1): 78-82.
- [7] 蔡洪滨, 姚朱华, 高仪, 等. 复方丹参滴丸联合氯吡格雷片对不稳定型心绞痛患者血小板功能的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 500-502.
- [8] 韩献, 唐明强, 韦汉松. 血塞通注射液联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的疗效[J]. 中国医学创新, 2010, 7(30): 7-9.
- [9] 邹文, 赵玉环, 胡青英, 等. 阿司匹林联合硫酸氢氯吡格雷与血栓通治疗大面积脑梗死的疗效比较[J]. 中国当代医药, 2012, 19(25): 85-86.
- [10] 张志恩. 氯吡格雷加丹参注射液治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2011, 15(11): 289-290.
- [11] 孟康, 朱华刚, 宋现涛, 等. 三七总皂苷联合双重抗血小板药物对冠状动脉支架术后患者心血管事件的影响[J]. 中国医药, 2013, 8(4): 445-447.
- [12] 张可, 马旭, 韩淑燕, 等. 人参总皂苷与丹参总酚酸配伍对急性血瘀大鼠血液流变性的改善作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(5): 641-645.
- [13] 华声瑜, 曲凤, 陈丽平, 等. 人参皂苷 Rg1 对血小板聚集及环磷腺苷的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2012, 31(1): 31-33.
- [14] 张杜娟. 瑞舒伐他汀与瑞格列奈药物相互作用研究[D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [15] 徐玫. 山奈酚对大鼠体内硝苯地平药物动力学的影响[D]. 杭州: 浙江大学, 2005.
- [16] 马世堂, 刘培勋, 龙伟, 等. 血必净抗炎作用药效物质基础和靶点作用效应[J]. 物理化学学报, 2009, 25(10): 2080-2086.
- [17] 马世堂, 戴国梁, 孙冰婷, 等. 氯吡格雷对复方丹参滴丸药动学的影响[J]. 中药材, 2014, 37(12): 2240-2243.
- [18] 梁晶, 冯素玲. 光谱法和分子对接法研究盐酸氨溴素与人血清白蛋白的相互作用[J]. 光谱学与光谱分析, 2011, 31(4): 1020-1024.
- [19] 冯亮, 蒋学华. 三七总皂苷在大鼠体内的药物动力学研究[J]. 华西药理学杂志, 2010, 25(1): 46-49.
- [20] 赖玲, 刘华钢, 秦艳娥, 等. 三七中 3 种皂苷类成分体内整合药动学研究[J]. 广西医科大学学报, 2012, 29(2): 193-196.
- [21] 陈博, 原红果, 王万, 等. HPLC 测定双参胶囊中人参皂苷 Rg1, Re 的含量[J]. 中成药, 2007, 29(2): 221-223.
- [22] Liu R, Xing D, Lu H, et al. Pharmacokinetics of puerarin and ginsenoside Rg1 of CBN injection and the relation with platelet aggregation in rats [J]. Am J Chin Med, 2006, 34(6): 1037-1045.

(收稿: 2014-03-13 修回: 2015-05-18)

责任编辑: 赵芳芳

英文责编: 张晶晶

欢迎订阅 2017 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine*

Chinese Journal of Integrative Medicine (《中国结合医学杂志》)是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如: Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/Medline、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Media (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。根据 2016 年 6 月底汤森公司公布的 2015 年期刊引证报告,本刊 SCI 影响因子为 1.234。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投稿系统。

Chinese Journal of Integrative Medicine 为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 60.00 元/期,全年定价:720.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672-0415,国内统一刊号:CN 11-4928/R,国内邮发代号:82-825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827, 62876547, 62876548;传真:010-62874291;E-mail:cjim_en@cjim.cn;网址:http://www.cjim.cn。