

阿魏酸在 Caco-2 细胞模型的通透性及其在大鼠体内吸收特性研究

莫李立, 王素军*, 杨本坤

广东药学院药科学院, 广东 广州 510006

摘要: **目的** 研究阿魏酸在大鼠体内的绝对生物利用度 (F_{abs}) 及其吸收特点。**方法** 建立人源结肠腺癌细胞系 Caco-2 单层细胞模型, LC-MS/MS 法分析阿魏酸由绒毛面 (AP 侧) 到基底面 (BL 侧) 和由 BL 侧到 AP 侧两个方向的转运过程; 用大鼠原位肠肝血管灌流模型研究阿魏酸在肠道的吸收率; 通过测定大鼠 ig 和 iv 阿魏酸后的血药浓度计算其 F_{abs} 。**结果** 阿魏酸的表现渗透系数 (P_{app}) 分别为 $P_{app\ AP \rightarrow BL}$: $(10.24 \pm 1.58) \times 10^{-6}$ cm/s, $P_{app\ BL \rightarrow AP}$: $(11.25 \pm 1.45) \times 10^{-6}$ cm/s; 在肠肝血管灌流模型中的吸收率为 59.00%; 在大鼠体内的 F_{abs} 为 64.91%。**结论** LC-MS/MS 定量分析法灵敏、简单、专属性强; 阿魏酸在 Caco-2 细胞具有良好的转运, 在肠肝血管灌流模型中吸收速度快, 主要吸收部位为小肠, 阿魏酸 ig 给药后在大鼠体内达峰时间短, 吸收、分布、消除较快。

关键词: 阿魏酸; 吸收特性; 绝对生物利用度; Caco-2 细胞; 肠肝血管灌流模型; LC-MS/MS

中图分类号: R282.710.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2012)05-0947-05

Permeability of ferulic acid in Caco-2 cell model and its absorption properties in rats *in vivo*

MO Li-li, WANG Su-jun, YANG Ben-kun

School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical College, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective To study the absolute bioavailability (F_{abs}) of ferulic acid in rats and its absorption properties. **Methods** Based on the LC-MS/MS method, Caco-2 (the human colon adenocarcinoma cell lines) cell monolayer model was applied to studying the absorption and transport of ferulic acid from apical (AP) to basolateral (BL) side and from BL to AP side; the *in situ* vascularly perfused intestine-liver preparation was used to investigate the intestinal absorption rate; the F_{abs} was calculated by measuring the plasma concentration after iv or ig administration of ferulic acid in rats. **Results** The apparent permeability coefficients of ferulic acid from AP to BL side ($P_{app\ AP \rightarrow BL}$) and from BL to AP side ($P_{app\ BL \rightarrow AP}$) were $(10.24 \pm 1.58) \times 10^{-6}$ and $(11.25 \pm 1.45) \times 10^{-6}$ cm/s, respectively; the intestinal absorption rate in the *in situ* vascularly perfused intestine-liver preparation was 59.00%; the F_{abs} was 64.91% in rats. **Conclusion** LC-MS/MS method is a simple, sensitive, and specific approach for the quantitative analysis; ferulic acid shows a good permeability in Caco-2 cells; a fast absorption in vascularly perfused intestine-liver preparation with the small intestine as a main absorptive site, and shortly reaches t_{max} with rapid absorption, distribution, and elimination in rats *in vivo* after ig administration. **Key words:** ferulic acid; absorption characteristic; absolute bioavailability (F_{abs}); Caco-2 cell; vascularly perfused intestine-liver preparation; LC-MS/MS

阿魏酸 (ferulic acid) 存在于阿魏、川芎、卷柏状石松、木贼、升麻等多种中药, 属于苯丙素酚类化合物, 是桂皮酸的衍生物之一, 其结构中的甲氧基使其具有很强的抗氧化能力, 在很多国家阿魏酸作为一种食品添加剂用来预防脂质过氧化。由于阿魏酸具有抑制血小板聚集与释放、减轻心肌缺血

与降低耗氧量等生物活性, 临床上已用于治疗动脉粥样硬化、冠心病和心绞痛等, 近年来更是由于其防癌活性而备受关注^[1]。阿魏酸是很多中药复方制剂中的指标性成分^[2], 其单体在体内的药动学研究是探讨复方作用物质基础的前提, 然而其绝对生物利用度 (F_{abs}) 和吸收特性研究却鲜见报道。因此本

收稿日期: 2011-09-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81073141); 广东省自然科学基金资助项目 (9152402301000007)

作者简介: 莫李立 (1986—), 女, 壮族, 广西柳州市人, 硕士研究生, 研究方向为药动学。

Tel: 13760665955 E-mail: 13760665955@139.com

*通讯作者 王素军 Tel: 15975301626 E-mail: wsj7272@126.com

实验分别建立了体外 Caco-2 细胞模型、在体肠肝血管灌注模型和体内整体动物模型, 研究阿魏酸的跨膜转运、吸收和 F_{abs} , 为阿魏酸制剂的开发和复方药动力学研究提供参考。

1 材料

1.1 药品与试剂

阿魏酸 (质量分数 > 98%), 批号 A0050, 广州市齐云生物技术有限公司; 大黄素 (内标, 质量分数 > 98%), 批号 110756-200110, 中国药品生物制品检定所。DMEM 培养基、胎牛血清、非必需氨基酸, 美国 Hyclone 公司; *L*-谷氨酰胺、胰蛋白酶, 美国 Sigma 公司。水为 Milli-Q 超纯水, 乙腈为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

1.2 仪器

4000Q TRAP 串联四极杆质谱仪, 美国 Applied Biosystem 公司; LC—20AD 高效液相色谱仪, 日本岛津公司; 细胞培养箱, 德国 Hearous 公司; SX—40 扫描电子显微镜, 日本日立公司; 24 孔培养板, 美国 Costar 公司; Milli—Q Gradient A10 超纯水器、Millicell 转运系统, 美国 Millipore 公司; SU—PER T21 高速冷冻离心机, 美国 Sorvail 公司; EVOM 皮肤伏特计, 美国 WPI 公司; HL—2 恒流泵, 上海精科实业有限公司。

1.3 动物

SD 大鼠, 雄性, 体质量 200~250 g, 6~8 周龄, 购自广州中医药大学实验动物中心, 许可证号 SCXK (粤) 2008-0020。

2 方法

2.1 分析方法

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Phenomenex C₁₈ 柱 (50 mm×2.0 mm, 5 μm), 柱温 25 °C; 流动相 A 为甲醇-水 (5:95) 和 10 mmol/L 醋酸铵, 流动相 B 为甲醇-水 (95:5) 和 10 mmol/L 醋酸铵; 梯度洗脱程序, 0~0.2 min, 0% B; 0.2~0.5 min, 0%~100% B; 0.5~3.3 min, 100% B; 3.3~3.5 min, 100%~0% B; 3.5~6 min, 0% B; 体积流量 0.2 mL/min, 进样量 10 μL。

2.1.2 质谱条件 电喷雾离子化 (ESI) 方式, 采用多反应检测法, 检测离子为负离子 $[M-H]^-$, 阿魏酸和内标大黄素的检测离子对分别为 m/z : 192.9→133.9、269.0→225.0。去簇电压 -56 V, 碰撞能 -21 V, 入口电压 -10 V, 出口电压 -9 V, 气帘气流量 0.172 MPa, 雾化温度 550 °C, 喷雾电

压 -4 500 V, 雾化气流量 (GS1) 和辅助气流量 (GS2) 0.379 MPa。

2.2 细胞培养^[3]

将传代在 40 代之内的 Caco-2 细胞 (购自美国 ATCC) 接种于培养瓶, 培养液为 DMEM 高糖 (4.5 g/L) 培养基 (含 10% 胎牛血清、1% 非必需氨基酸、1% *L*-谷氨酰胺以及青霉素-链霉素双抗液), 将其置于 5% CO₂、37 °C 培养箱, 细胞按 $6 \times 10^4/\text{cm}^2$ 密度接种于 24 孔培养板, 每 2 天换培养液 1 次, 1 周后每天换液, 并在接种后的 2、4、8、12、16、21 d 测定其电阻值 (TEER)。以跨膜电阻作为细胞融合的指标, 发现接种后 5~6 d 细胞融合, 融合后的细胞会自发呈上皮样分化, 形成分化良好的微绒毛及连接复合体, 约第 21 天分化完全, TEER 达到平台 ($> 500 \Omega \cdot \text{cm}^2$) 开始进行透过实验。

2.3 转运试验

实验前将接种有细胞的 Millicell 在 37 °C Hanks 液浸泡 30 min, 轻微冲洗 Millicell 并除去细胞表面的附着物。绒毛面 (AP) 到基底面 (BL) 侧的通透性操作: 在 AP 侧加入质量浓度为 5 μg/L 的含药 Hanks 液 200 μL, BL 侧加入空白 Hanks 液 800 μL, 50 r/min 振摇、37 °C 温育 120 min, 于下层采样 100 μL。取出的样品精密加入 2 000 μg/L 内标溶液 10 μL, 混匀, 高速离心后进样测定含药量。BL 到 AP 侧的通透性操作: 将含药的 Hanks 液加入 BL 侧, AP 侧加入空白的 Hanks 液, 以下步骤与 AP 到 BL 侧的通透性操作相同。计算药物的表观渗透系数 (P_{app})^[4]。

$$P_{\text{app}} = (dQ/dt)/(A \cdot C_0)$$

C_0 为受试药物在给予端的初始浓度, Q 为累计转运量, 即接收池受试药物出现的总量, dQ/dt 为接收池受试药物出现的速率, A 为多聚碳酸酯微孔滤膜的表面积

2.4 大鼠原位肠肝血管灌注模型制备与检测^[5]

大鼠麻醉后腹部切口, 先结扎腹腔动脉与肝动脉, 用硬膜外麻醉用管对幽门静脉插管, 为门静脉取样用。胆管用塑料管 (0.5 mm×1 mm, 下同) 插管, 引流胆汁。将上肠系膜动脉、右肾动脉和腹主动脉游离出来, 用线围绕主动脉与右肾动脉和上肠系膜动脉分支处上下松结扎, 右肾动脉在靠近右侧肾门处扎紧, 然后用动脉夹夹住右肾动脉恰好进入腹主动脉的点, 在右肾动脉上夹子和结扎点之间作一切口, 用塑料管插入右肾动脉, 穿过腹主动脉进入上肠系膜动脉, 插管固定后立即开通灌注 (灌注

液为含有 5%牛血清白蛋白和 3%右旋糖酐 T-40 的 Krebs-Ringer NaHCO_3 缓冲液), 体积流量 5 mL/min, 同时通入氧气。随即快速打开胸腔, 在右心房上作一切口, 用塑料管插入切开的右心房, 其尖端顺下腔静脉进入肝静脉, 固定插管后将体积流量提高至 10 mL/min。将上述松结扎处扎紧, 用加热灯泡维持模型温度在 37 °C 左右, 先用灌流液冲洗残血并平衡 15 min, 待肝脏转为浅黄色时换用 100 mL 灌流液进行灌流, 此时作为实验的零时间点并同时在十二指肠给予阿魏酸 5 mg/kg, 分别于 0、5、15、30、45、60、75、90、105、120 min 从灌流液中采样并同时补充相同体积的灌流液, 测定阿魏酸在灌流液中的浓度。

2.5 阿魏酸体内药动学考察

取大鼠 12 只随机平均分为 2 组, 分别 ig 阿魏酸溶液 (乙醇-PEG400-水, 1:4:5) 10 mg/kg 和股静脉 iv 阿魏酸溶液 2 mg/kg, ig 给药组于给药后 0.083、0.167、0.333、0.5、1、2、3、4、6、12 h, iv 组于给药后 0.083、0.167、0.5、1、2、3、5、8、12 h 眼球后静脉丛采血 0.5 mL, 置肝素化的 EP 管中, 以 4 000 r/min 离心 10 min, 分离出 100 μL 血浆样品加入含内标的甲醇溶液沉淀蛋白, 14 000 r/min 离心 30 min 后取上清注入 LC-MS/MS 系统检测。

2.6 数据分析

采用药动学程序 3P97 处理血药浓度值, 用房室模型和统计矩法计算药动学参数。 C_{max} 、 t_{max} 以实测值计算, AUC 按梯形面积法计算, 时间范围取 0~ ∞ h。计算 F_{abs} 。

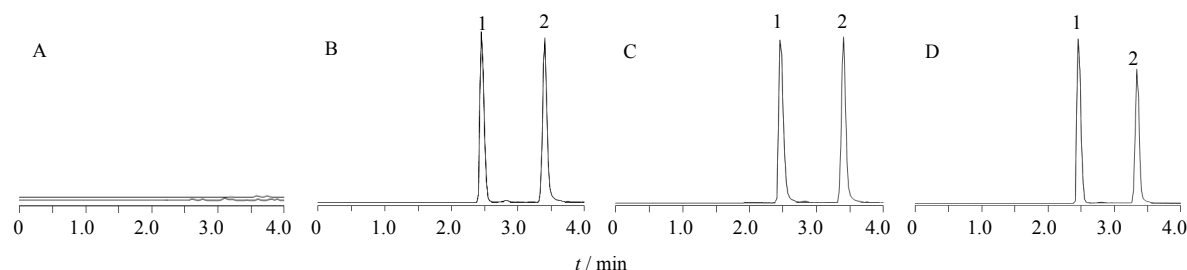
$$F_{\text{abs}} = (\text{AUC}_{\text{ig}} \times D_{\text{iv}}) / (\text{AUC}_{\text{iv}} \times D_{\text{ig}})$$

D_{iv} 为 iv 给药剂量, D_{ig} 为 ig 给药剂量

3 结果

3.1 分析方法验证

阿魏酸和内标大黄素的检测灵敏度高, 有较好分离, 保留时间分别为 2.47、3.36 min, 血浆中的内源性物质不干扰样品的测定, 二者典型的 LC-MS/MS 色谱图见图 1。分别用空白 Hanks 液、空白灌流液和空白血浆配制阿魏酸的 3 个系列的对照品溶液, 线性范围分别为: 0.03~5.50、50~10 000、5~15 000 ng/mL; 以待测物质量浓度 (X) 为横坐标, 待测物与内标的峰面积比值 (Y) 为纵坐标, 求得回归方程分别为: $Y=0.000\ 116\ X-0.000\ 173$ ($r=0.994\ 2$)、 $Y=0.000\ 139\ X-0.000\ 101$ ($r=0.999\ 0$)、 $Y=0.000\ 122\ X-0.000\ 671$ ($r=0.992\ 2$)。分别采用低、中、高 3 种质量浓度阿魏酸标准 Hanks 液、灌流液和血浆样品, 对测定方法的精密度、准确度、回收率及稳定



A-空白血浆 B-空白血浆+阿魏酸+内标 C-大鼠 ig 阿魏酸后血浆样品+内标 D-大鼠 iv 阿魏酸后血浆样品+内标 1-阿魏酸 2-内标
A-blank plasma B-blank plasma+ferulic acid+IS C-rat plasma after ig administration of ferulic acid+IS D-rat plasma after iv administration of ferulic acid+IS 1-ferulic acid 2-IS

图 1 阿魏酸血浆样品的 LC-MS/MS 图谱

Fig. 1 LC-MS/MS chromatograms of ferulic acid in plasma of rats

性进行考察, 结果符合生物样品分析要求。

3.2 阿魏酸在 Caco-2 细胞的双向转运

将在 Caco-2 细胞转运试验中收集的 AP 侧或 BL 侧的样品预处理后注入 LC-MS/MS 系统, 把得到的阿魏酸浓度值带入公式, 计算其在 Caco-2 细胞模型中的双向转运 P_{app} 值。结果 $P_{\text{app AP} \rightarrow \text{BL}}$ 为 $(10.24 \pm 1.58) \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ($n=3$), $P_{\text{app BL} \rightarrow \text{AP}}$ 为 $(11.25 \pm 1.45) \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ($n=3$), 外排比率 ($P_{\text{app BL} \rightarrow \text{AP}} / P_{\text{app AP} \rightarrow \text{BL}}$) 为 1.10。

3.3 大鼠原位肠肝血管灌流模型检测阿魏酸的肠吸收率

大鼠十二指肠给药后不到 5 min, 即可检测到灌流液中存在阿魏酸, 约 60 min 以后灌流液中阿魏酸质量浓度的变化趋势逐渐变小, 灌流结束时检测到阿魏酸的质量浓度为 $(6.028\ 4 \pm 4.740\ 6) \mu\text{g/mL}$ 。用最后灌流液中阿魏酸的质量浓度与给药质量浓度的比值求算其肠道吸收率为 59.00%。结果见图 2。

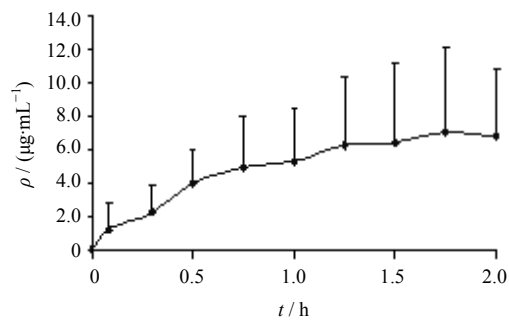


图 2 灌流液中阿魏酸的浓度-时间曲线
Fig. 2 Concentration-time curve of ferulic acid in perfusate

3.4 阿魏酸体内药动学特征

大鼠 ig、iv 阿魏酸后, 各检测时间点的血药浓度值经 3P97 程序拟合后表明, 阿魏酸给药后的体内过程为二室模型。结果见图 3 和表 1。

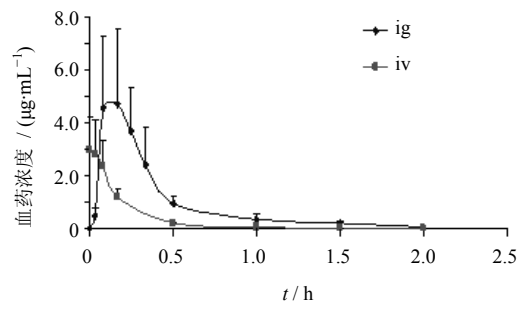


图 3 大鼠 ig 和 iv 给予阿魏酸后平均血药浓度-时间曲线
Fig. 3 Mean plasma concentration-time curves after ig and iv administration of ferulic acid

4 讨论

用甲醇作为血浆蛋白沉淀剂时蛋白干扰小, 在流动相中加入醋酸铵后峰形较好。用 LC-MS/MS 法检测样品中的阿魏酸具有准确性好、灵敏度高, 分析速度快等特点。用 Caco-2 细胞模型判断药物在体

表 1 阿魏酸 ig 和 iv 给药后在大鼠体内的主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Main pharmacokinetic parameters in rats after ig and iv administration of ferulic acid ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数	单位	ig 给药	iv 给药
$t_{1/2\beta}$	h	0.62 ± 0.34	0.73 ± 0.38
V_d	$\text{kg} \cdot \text{L}^{-1}$	1.37 ± 0.91	0.84 ± 0.40
CL	$\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	6.10 ± 2.20	4.38 ± 1.67
$\text{MRT}_{0 \sim t}$	h	0.42 ± 0.11	0.20 ± 0.03
$\text{MRT}_{0 \sim \infty}$	h	0.46 ± 0.13	0.21 ± 0.03
$\text{AUC}_{0 \sim t}$	$\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$	$1\ 815.26 \pm 522.62$	568.78 ± 183.90
$\text{AUC}_{0 \sim \infty}$	$\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$	$1\ 853.72 \pm 523.56$	571.20 ± 184.03
$t_{\max}$	h	0.14 ± 0.07	—
$C_{\max}$	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	$5\ 387.83 \pm 2\ 858.45$	—
F_{abs}	%	64.91	—

内吸收程度的标准为: 无论药物的吸收转运机制是跨细胞膜转运、细胞旁路转运还是载体介导的主动转运, $P_{\text{app AP} \rightarrow \text{BL}}$ 为 $1 \times 10^{-6} \sim 1.0 \times 10^{-5}$, 吸收率为 20%~70%, 则为吸收中等; $P_{\text{app AP} \rightarrow \text{BL}} < 1.0 \times 10^{-6}$, 吸收率为 0%~20%, 为吸收不良; $P_{\text{app AP} \rightarrow \text{BL}} > 1.0 \times 10^{-5}$, 吸收率为 70%~100%, 为吸收良好^[6-7], 这与本实验所得到的阿魏酸正向 $P_{\text{app AP} \rightarrow \text{BL}}$ 值和体内 F_{abs} 是相符合的。另外, 阿魏酸外排比率 < 2 ^[8], 说明其可能不是 P-糖蛋白 (P-gp) 的底物, P-gp 对该药物的跨膜转运无外排作用。

有学者用混合培养的细胞模型以及升结肠和降结肠的外翻模型进行研究, 发现大部分阿魏酸以游离形式被动扩散, 只有不到 20% 的阿魏酸由一元羧

酸转运载体 (monocarboxylic acid transporter, MAT) 介导发生主动转运^[9]。大鼠原位肠肝血管灌流模型是一个封闭的循环系统, 它截取了大鼠自上肠系膜动脉到下腔静脉的血管通路, 且在 2 h 内能保持稳定活性^[10]。在本实验中, 向该通路中灌以自行配制的灌流液代替血液, 十二指肠一次性给药, 排除了阿魏酸在胃内吸收的干扰, 单独考察其在肠道的吸收, 不到 5 min 即检测到灌流液中有阿魏酸, 提示阿魏酸吸收速度快, 吸收率为 59.00%, 表明阿魏酸的吸收部位主要在小肠。

在动物体内实验中, 阿魏酸 ig 给药达峰时间短, 说明药物吸收很快; 不管是 ig 还是 iv 给药, 阿魏酸的分布、消除也均较快, 2 h 后体内游离阿魏

酸的量接近于零。此外, F_{abs} 值大于灌流实验得到的吸收率是由于灌流持续时间为 2 h, 少于体内实验持续的时间。检测灌流液和动物血样, 发现其中并不存在与阿魏酸分子结构类似的咖啡酸, 因此阿魏酸 F_{abs} 的降低与之前 Bourne 等^[11]报道的人摄取阿魏酸量的 11%~25% 以游离和葡萄糖醛酸苷的形式出现在回收尿液中的结论相符。

参考文献

- [1] 胡益勇, 徐晓玉. 阿魏酸的化学和药理研究进展 [J]. 中成药, 2006, 28(2): 253-255.
- [2] 赵红英, 尹忠臣, 吕 燊, 等. HPLC 法测定养血当归胶囊中阿魏酸 [J]. 中草药, 2011, 42(5): 911-912.
- [3] Braun A, Hämmerle S, Suda K, et al. Cell cultures as tools in biopharmacy [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 11(2): S51-S60.
- [4] Artursson P, Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 175(3): 880-885.
- [5] 王素军, 张志伟, 赵艳红, 等. 建立大鼠原位肠-肝灌流模型评价绿原酸的代谢 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(12): 1340-1344.
- [6] Yee S. *In vitro* permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict *in vivo* (small intestinal) absorption in man—fact or myth [J]. *Pharm Res*, 1997, 14(6): 763-766.
- [7] 杨秀伟, 杨晓达, 王 莹, 等. 中药化学成分肠吸收研究中 Caco-2 细胞模型和标准操作规程的建立 [J]. 中西医结合学报, 2007, 5(6): 634-641.
- [8] 刘治军, 傅得兴, 汤 光. FDA 药物相互作用研究指南 (草案) 2006 版解读 [J]. 国际药学研究杂志, 2008, 35(1): 50-58.
- [9] Poquet L, Clifford M N, Williamson G. Transport and metabolism of ferulic acid through the colonic epithelium [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(1): 190-197.
- [10] Hirayama H, Xu X, Pang K S. Viability of the vascularly perfused, recirculating rat intestine and intestine-liver preparations [J]. *Am J Physiol*, 1989, 257(20): G249-G258.
- [11] Bourne L C, Rice-Evans C. Bioavailability of ferulic acid [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 253(2): 222-227.

天津中草药杂志社售过刊信息

天津中草药杂志社是经国家新闻出版总署批准于 2009 年 8 月在天津滨海新区注册成立。编辑出版《中草药》、*Chinese Herbal Medicines*、《现代药物与临床》(2009 年由《国外医药·植物药分册》改刊)、《药物评价研究》(2009 年由《中文科技资料目录·中草药》改刊)。欢迎投稿, 欢迎订阅。

《中草药》杂志合订本: 1974—1975 年、1976 年、1979 年、1988—1993 年 (80 元/年), 1996、1997 年 (110 元/年), 1998 年 (120 元/年), 1999 年 (135 元/年), 2000 年 (180 元/年), 2001—2003 年 (200 元/年), 2004 年 (220 元/年), 2005 年 (260 元/年), 2006—2008 年 (280 元/年), 2009 年 (400 元/年), 2010 年 (400 元/年), 2011 年 (550 元/年)。

《中草药》增刊: 1996 年 (50 元), 1997 年 (45 元), 1998 年 (55 元), 1999 年 (70 元), 2000、2001 年 (70 元), 2002—2007 年 (65 元/年), 2008、2009 年 (55 元/年)。凡订阅《中草药》杂志且提供订阅凭证者, 购买增刊 7 折优惠, 款到寄刊。

Chinese Herbal Medicines 合订本: 2010 年 (150 元/年), 2011 年 (150 元/年)。

《现代药物与临床》合订本: 2009 年 (120 元/年), 2010 年 (120 元/年), 2011 年 (120 元/年)。

《国外医药·植物药分册》合订本: 1996—2008 年 (80 元/年), 2006—2008 年 (90 元/年)。

《药物评价研究》2009 年单行本每册 15 元, 2010 年合订本 (120 元/年), 2011 年 (120 元/年)。

《中文科技资料目录·中草药》: 1993—2006 年合订本 (全套 2040 元), 2007—2008 年单行本, 每册定价 30 元, 全年订价 210 元 (6 期+十年索引)。

天津中草药杂志社

地 址: 天津市南开区鞍山西道 308 号

邮 编: 300193

电 话: (022) 27474913 23006821

传 真: (022) 23006821

电子邮箱: zcy@tiprpress.com

网 址: www.中草药杂志社.中国

www.tiprpress.com (在线投稿)

开户银行: 兴业银行天津南开支行

账 号: 44114010010081504

户 名: 天津中草药杂志社