

替米沙坦在胰岛素抵抗大鼠体内的药动学-药效学结合模型

郝琨, 陈渊成, 曹彦光, 柳晓泉*, 王广基

(中国药科大学药物代谢和药理学研究中心, 南京 210009)

摘要 目的:建立替米沙坦在胰岛素抵抗大鼠体内的药动学-药效学(PK-PD)结合模型,揭示替米沙坦改善大鼠胰岛素抵抗的时程关系。**方法:**正常SD大鼠高脂高糖饲料喂养,形成大鼠胰岛素抵抗模型。然后随机分为替米沙坦4 mg/(kg·day)、8 mg/(kg·day)组和对照组,连续45 d灌胃给予替米沙坦。在给药后不同时间点取血测定血药浓度,同时在给药前和给药后第9,18,27,36,45天早上空腹情况下采血测定血糖浓度和胰岛素浓度,计算胰岛素敏感性指数作为定量药效的指标。药物的体内暴露程度和胰岛素敏感指数的关系根据PK-PD结合模型估算。**结果:**胰岛素抵抗大鼠连续给予替米沙坦后,替米沙坦在体内无明显蓄积现象,首次给药和末次给药的主要药动学参数均无明显变化。胰岛素抵抗大鼠长期连续给药后,大鼠胰岛素浓度有较大幅度的降低而血糖浓度变化不大,胰岛素敏感性指数在给药后有显著性提高。替米沙坦4 mg/(kg·day)组 AUC_{50} 为 2 886.0 ng·day/mL, 8 mg/(kg·day)组 AUC_{50} 为 3 218.9 ng·day/mL。**结论:**替米沙坦对胰岛素抵抗的改善作用是一个长期而缓慢的过程,其改善胰岛素抵抗的作用与 AUC 间有良好的相关性。

关键词 替米沙坦; 胰岛素抵抗; 药动学-药效学结合模型

中图分类号 R969.1 文献标识码 A 文章编号 1000-5048(2008)05-0422-06

Pharmacokinetic-pharmacodynamic model of telmisartan in insulin-resistance rats

HAO Kun, CHEN Yuan-cheng, CAO Yan-guang, LIU Xiao-quan*, WANG Guang-ji

Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Aim: A multiple-dose pharmacokinetic-pharmacodynamic model was proposed to study the relationship between pharmacokinetic profile and insulin sensitivity index of telmisartan. **Methods:** Model of insulin-resistance was developed by feeding high-fat and high-fructose diet to SD rats in two successive months. The insulin-resistance rats were then randomly divided into telmisartan(4 mg/(kg·day)), telmisartan(8 mg/(kg·day)) and control groups. The insulin-resistance rats received repeated gastric dosing of telmisartan in 45 days. The rat plasma samples were collected at predetermined intervals, and determined for telmisartan blood levels. Meanwhile, rat blood glucose and blood insulin levels were determined before dosing and at days 9, 18, 27, 36, and 45 after dosing. Insulin sensitivity index was used as the quantitative parameter for measuring the efficacy. The relationship of drug exposure to insulin sensitivity index was modeled by the suggested pharmacokinetic-pharmacodynamic model. **Results:** There was no considerable telmisartan accumulation in the rats after oral multiple-dosing administration. No significant difference in the pharmacokinetic parameters between the first and the final administration was found. AUC_{50} of insulin sensitivity index at 4 mg/(kg·day) and 8 mg/(kg·day) were 2 886.0 ng·day/mL and 3 218.9 ng·day/mL, respectively. **Conclusion:** Our results indicates that there is a long and slow period in the improvement of telmisartan to insulin resistance and that this effect is well correlated with the drug exposure index instead of drug concentration.

Key words telmisartan; insulin resistance; pharmacokinetic-pharmacodynamic model

This study was the Key Laboratory of Drug Metabolism & Pharmacokinetics of Jiangsu Province(No. BM2001201)

* 收稿日期 2008-05-18 * 通讯作者 Tel:025-83271260 E-mail:lxq_cpu@yahoo.com.cn
基金项目 江苏省药物代谢药理学重点实验室资助项目(No. BM2001201)

替米沙坦(telmisartan)是一种非肽类苯并咪唑类新型血管紧张素受体拮抗剂,竞争性地抑制 AT_1 受体而降低血压^[1-2]。但近些年的研究表明,替米沙坦对胰岛素抵抗等一些代谢性疾病有良好的改善作用。替米沙坦这种改善胰岛素抵抗的主要作用机制是激活靶组织中 $PPAR_\gamma$ 受体,启动下游基因的转录,加强胰岛素的信号转导,增强外周组织对葡萄糖的转运^[3-6],但是在临床上,替米沙坦的改善胰岛素抵抗作用仅仅是其作为降血压药物使用中的伴行效应。针对其改善胰岛素抵抗的药理效应还没有一个明确的量效关系,有必要对其改善胰岛素抵抗的量效关系进行深入研究。PK-PD 结合模型是研究药物量效关系的有力工具,其将药物给药方案与药理效应通过体内药物浓度有机结合起来。本文针对替米沙坦改善胰岛素抵抗的作用特点,利用 PK-PD 模型揭示了替米沙坦改善胰岛素抵抗的时程关系,为替米沙坦在临床上用于改善胰岛素抵抗提供了理论基础。

1 材料

1.1 药品和试剂

替米沙坦原料药(江苏省药品检验所,批号:508028,含量 99.87%);坎地沙坦乙酯原料药(江苏省药品检验所,批号:010821,含量 99.1%);乙腈(色谱纯,美国 Merck 公司);肝素钠(中国药品生物制品检定所);血糖测定试剂盒(南京建成生物工程研究所);血清胰岛素测定试剂盒(美国 ADL 公司)。

1.2 仪器

LC/MS-2010EV 高效液相色谱-质谱联用仪及附件(日本 Shimadzu 公司);Power Wave X 酶标仪(美国 Bio-Tek 公司);Eppendorf 5810R 全自动高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司)。

1.3 动物

正常 SD 大鼠,雄性,体重 250~300 g,6 周龄,购于中国药科大学动物实验中心。许可证号:SCXK(苏)2003-2004。

2 方法

2.1 胰岛素抵抗大鼠造模方法

正常 SD 大鼠,给予高脂高糖饲料(60%果糖和 10%猪油),连续饲养两个月后测定血浆中血糖和胰岛素浓度,选择造模成功的大鼠进行下一步给

药实验。

2.2 胰岛素抵抗大鼠治疗给药方法

18 只大鼠随机分为 3 组,每组 6 只,分别为替米沙坦 4 mg/(kg·day)组、替米沙坦 8 mg/(kg·day)组和对照组(同时继续饲以高脂高糖饲料)。每天早上灌胃给予替米沙坦,连续给药 45 d,在给药前和给药后的不同时间点采集血样用于测定血药浓度。在给药前和给药后的第 9,18,27,36,45 天早上给药前空腹采血测定空腹血糖和胰岛素浓度。

2.3 大鼠血浆样品中替米沙坦测定方法

2.3.1 色谱条件 岛津 C_{18} -ODS 柱(2.1 mm × 150 mm, 5 μ m);流动相为乙腈-5 mmol 醋酸铵水溶液(50:50);流速 0.2 mL/min;柱温 35 $^{\circ}$ C;进样量 10 μ L。

2.3.2 质谱条件 质谱离子化方式:电喷雾离子化(ESI);替米沙坦离子极性:正离子;选择性离子检测(SIM);替米沙坦 m/z [M+H]⁺:515.0,坎地沙坦乙酯 m/z [M+H]⁺:611.1;雾化气流速:1.5 L/min;曲形脱溶剂装置,温度:250 $^{\circ}$ C,电压:25 V;加热块温度:200 $^{\circ}$ C;探针电压:4.5 kV;检测电压:1.60 kV。

2.3.3 血样处理 取抗凝血浆 50 μ L,加入内标 10 μ g/mL 坎地沙坦酯 10 μ L 振荡 10 s 混匀。加入乙醚 4 mL 混旋振荡 2 min,4 000 r/min 离心 5 min,取上清液 3 mL,55 $^{\circ}$ C 下挥干,残留物用流动相 100 μ L 溶解,离心后取上清液 10 μ L 进样。

2.4 模型理论基础

2.4.1 药动学模型 大鼠灌胃给予替米沙坦后血药浓度-时间关系根据口服一房室模型拟合,如图 1 所示。多次给药的血药浓度和稳态血药浓度方程见公式(1)~(2)。根据一房室口服吸收模型估算药动学参数并按多剂量血药浓度时间关系式拟合药时曲线。其中, FD_0 表示药物吸收进入体内的药量, k_a 和 k 指的是药物吸收速率常数和消除速率常数, c_n 和 c_{ss} 分别为多次给药的血药浓度和稳态时的血药浓度。

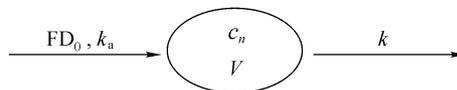


Figure 1 Schematic representation of the pharmacokinetic model after oral administration telmisartan

$$c_n = \frac{k_a FD_0}{V(k_a - k)} \left(\frac{1 - e^{-nk\tau}}{1 - e^{-k\tau}} e^{-kt} - \frac{1 - e^{-nk_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} e^{-k_a t} \right) \quad (1)$$

$$c_{ss} = \frac{k_a FD_0}{V(k_a - k)} \left(\frac{1}{1 - e^{-k\tau}} e^{-kt} - \frac{1}{1 - e^{-k_a\tau}} e^{-k_a t} \right) \quad (2)$$

2.4.2 药效学模型 替米沙坦改善大鼠胰岛素抵抗的 PK-PD 结合模型采用图 2 所示的 PK-PD 结合模型,由于胰岛素抵抗的改善过程即胰岛素敏感性指数的升高过程是一个药物在体内长期暴露的结果,增敏胰岛素的过程是一个缓慢渐进的过程。所以在 PK-PD 结合模型拟合中药动力学拟合数据用药物在体内不同时间段的累积暴露程度 (AUC_t) 来表示,而药效学数据拟合用血清胰岛素敏感性指数 (ISI) 的变化来表示。图 2 所示的 PK-PD 结合模型相应的微分方程式为(3)~(6)。

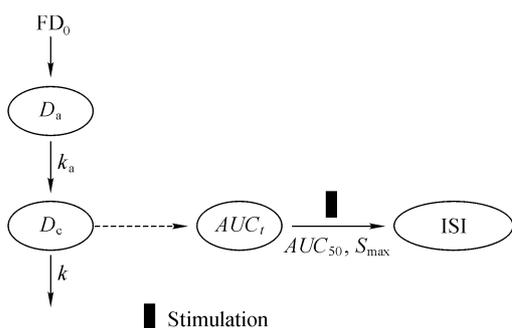


Figure 2 Schematic representation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic model after oral administration telmisartan

其中, AUC_t 代表不同时间段的累加血药浓度曲线下面积, ISI 的大小用血糖和胰岛素浓度的乘积的倒数来表示, AUC_{50} 为 ISI 达到最大值 50% 时所需要的血药浓度曲线下累积面积, 此参数为面积型参数, 表征发挥半数最大药效所需的 AUC 。 D_a 指吸收部位的药量, D_c 指血浆中的药量, R_0 指的是 ISI 的初始值, S_{max} 是可以激动的最大药效。

$$\frac{dD_a}{dt} = -k_a \cdot FD_0 \quad (3)$$

$$\frac{dD_c}{dt} = k_a \cdot FD_0 - k \cdot D_c \quad (4)$$

$$AUC_t = \int_0^t c_0 dt \quad (5)$$

$$R = R_0 + S_{max} \cdot \left(\frac{AUC_t}{AUC_t + AUC_{50}} \right) \quad (6)$$

2.5 数据分析

基于 Matlab 7.0 软件运用蒙特卡洛 (Monte Carlo) 方法拟合 PK-PD 参数。蒙特卡洛法是一种计算概率分布的方法。蒙特卡洛法的目标是从输入自变量函数的分布中不断随机抽样来预见 (测量) 输出因变量函数, 从而模拟已有的模型 (函数) 的合理性。其流程图见图 3。

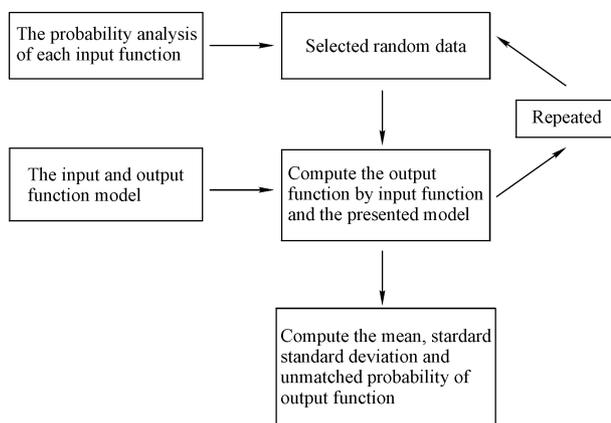


Figure 3 Schematic representation of the Monte Carlo model

以上述蒙特卡洛模拟法为核心思想, 借助 Matlab 提供的命令和函数, 使得参数拟合在 Matlab 当中得以实现。具体分为模拟随机输入变量的产生, 计算输出函数的指标, 绘制直方图判别模型的合理性。在不确定性随机因素的生成过程中, 如果随机因素服从某种比较经典的理论分布, 0-1 分布、几何分布、均匀分布、正态分布、 t 分布等, 可以直接调用函数并赋予函数特定的参数来生成随机变量的值; 如果随机因素服从的是经验上的概率分布, 则可以利用 $random()$ 函数生成一个随机变量, 通过编程的方法和经验累计概率分布建立联系模拟该随机因素具体值的生成。

3 结果

3.1 药动力学结果

多剂量给药首次给药与末次给药替米沙坦的血药浓度-时间曲线见图 4, 经时过程的药动力学参数见表 1。

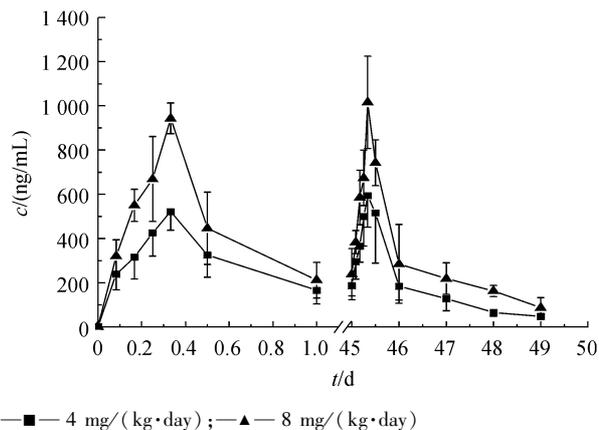


Figure 4 Plasma concentration-time profiles of telmisartan after a multiple ig administration in rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

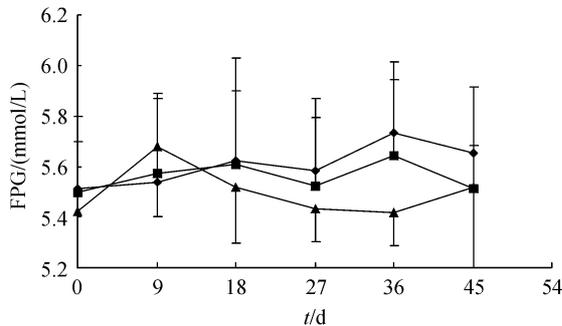
Table 1 Pharmacokinetic parameters of the first and last oral administration of telmisartan ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Parameter	Dose/(mg/(kg·day))			
	4		8	
	First dosing	Last dosing	First dosing	Last dosing
$t_{1/2}/h$	28.7 ± 8.9	33.7 ± 7.2	31.3 ± 9.5	35.1 ± 10.4
$AUC_{\infty}/(ng \cdot h/mL)$	9 906.1 ± 2 412.3	9 515.6 ± 2 291.9	13 519.4 ± 3 329.0	14 225.7 ± 1 730.5
$CL/F/(mL/h)$	184.7 ± 44.0	194.3 ± 55.9	268.5 ± 62.3	246.4 ± 31.3
V/FmL	2 681.1 ± 345.3	2 664.0 ± 792.2	3 075.8 ± 516.3	3 433.1 ± 1 869.6

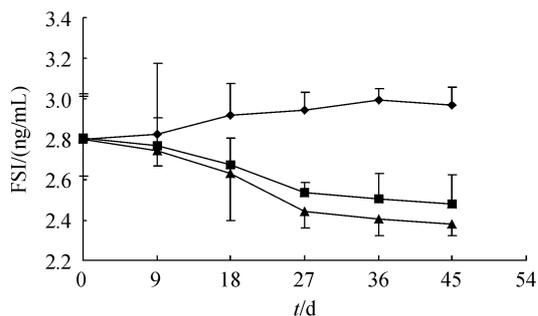
多剂量药动学研究结果表明,替米沙坦首次给药与末次给药之间的药动学参数不存在显著性差异,说明替米沙坦多剂量给药药物在体内没有蓄积。另外,不同的给药剂量下,血药浓度随着剂量的增加而增加,但不存在明显的剂量相关性,提示替米沙坦的药动学在胰岛素抵抗大鼠体内具有一定的饱和性特征。

3.2 药效学结果

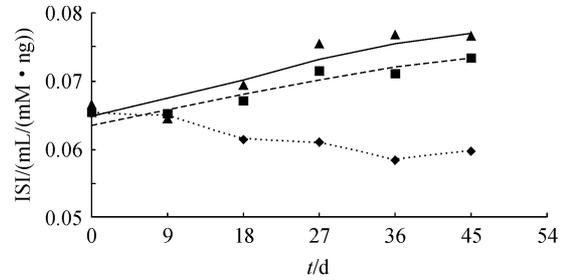
胰岛素抵抗大鼠连续长期给予替米沙坦后,各组血糖(FPG)、胰岛素(FSI)以及 ISI 的结果见图 5~7, ISI 变化的药效学参数分别见表 2。



—◆—Control; —■— 4 mg/(kg·day); —▲— 8 mg/(kg·day)
Figure 5 Observed glucose concentration versus time profiles after a multiple oral administration of telmisartan in insulin-resistance rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)



—◆—Control; —■— 4 mg/(kg·day); —▲— 8 mg/(kg·day)
Figure 6 Observed insulin concentration versus time profiles after a multiple oral administration of telmisartan in insulin-resistance rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)



.....◆..... Control ; 4 mg/(kg·day) : ■ Observed, --- Predicted; 8 mg/(kg·day) : ▲ Observed, — Predicted

Figure 7 Insulin sensitivity index versus time profiles after a multiple oral administration of 4 mg/(kg·day) and 8 mg/(kg·day) telmisartan to insulin-resistance rats. The resultant fittings by the presented pharmacokinetic-pharmacodynamic model ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Pharmacodynamic parameters after a multiple oral administration of 4 mg/(kg·day) and 8 mg/(kg·day) telmisartan to insulin-resistance rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Parameter	Dose/(mg/(kg·day))	
	4	8
$R_0/\%$	100.7 ± 1.2	100.3 ± 0.7
$S_{max}/\%$	340.6 ± 90.7	297.7 ± 50.7
$AUC_{50}/(ng \cdot day/mL)$	2 886.0 ± 509.6	3 218.9 ± 239.2

药效学结果显示,高脂高糖饲料喂养的对照组大鼠体内胰岛素水平上升,而血糖水平并没有明显变化,ISI 下降 [(0.068 ± 0.007 9) vs (0.057 7 ± 0.001 9) mL/(mM·ng)],表明高脂高糖饲料可以造成大鼠胰岛素抵抗。大鼠长期给予替米沙坦后,胰岛素水平明显下降,血糖水平与对照组相比无显著差异,ISI 升高,表明替米沙坦能够改善由于高脂高糖饮食引起的胰岛素抵抗。替米沙坦提高 ISI 的程度随着剂量的增加而增加,4 mg/(kg·day) 给药组 ISI 给药前后分别为 (0.060 7 ± 0.005 5) 和 (0.073 3 ± 0.003 8) mL/(mM·ng)。8 mg/(kg·day) 给药组 ISI 分别为 (0.061 1 ± 0.004 2) 和 (0.079 4 ± 0.002 0) mL/(mM·ng)。PK-PD 模型拟合得到的药效学参数结果显示药效学参数没有明显的剂量依赖性,不会随着剂量的变化而变化。

胰岛素抵抗大鼠长期灌胃替米沙坦后用 PK-PD 结合模型拟合得到的血药浓度和 ISI 之间的关

系见图 8。

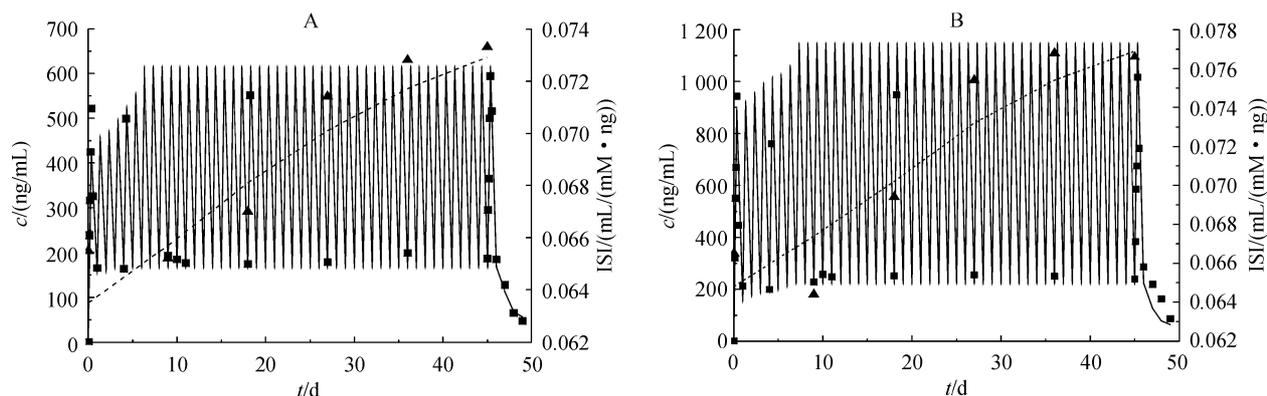


Figure 8 Plasma concentration and insulin sensitivity index versus time profiles after a multiple oral administration of (A) 4 mg/(kg·day) and (B) 8 mg/(kg·day) telmisartan to insulin resistance rats. The resultant fittings by the presented pharmacokinetic- pharmacodynamic model are shown for comparison. ■, observed plasma concentration after drug administration; solid line represented predicted plasma concentration after drug administration; ▲, observed insulin sensitivity index after drug administration; dash line represented predicted insulin sensitivity index after drug administration. ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

由图 8 的实验结果可以看出,随着替米沙坦给药次数的不断增加,药物在胰岛素抵抗大鼠体内暴露程度不断增加,继而 ISI 逐渐增加,胰岛素抵抗的现象不断改善,改善的幅度随着给药次数的增加而逐渐趋缓。同时用 PK-PD 模型估算得到的胰岛素抵抗指数的拟合值与实测值吻合较好,说明了建立的 PK-PD 模型具有一定的适用性。

4 讨论

胰岛素抵抗是指胰岛素效应器官对胰岛素生理作用钝化的一种病理状态,表现为靶器官,如肝脏、肌肉、脂肪组织等对胰岛素介导的葡萄糖代谢作用不敏感。胰岛素抵抗现象在人类普遍存在,特别是大多数 2 型糖尿病患者及肥胖者,25% 糖耐量正常者及 25% 的老年人身上亦可见胰岛素抵抗现象。目前研究表明,在胰岛素发病机制及药物治疗中 PPAR_γ 受体亚型发挥了比较重要的作用,PPAR_γ 受体激活可以启动与之相关的一系列下游基因的转录调节,在分子和细胞水平对胰岛素抵抗起到调节和改善作用,主要包括加强胰岛素信号传导,增强外周组织对葡萄糖的转运,调控脂肪酸代谢相关基因表达等。近年研究表明,AT₁ 受体拮抗剂替米沙坦除了阻断 AT₁ 受体起到降血压作用外,还可以选择性激动 PPAR_γ 受体有效改善胰岛

素抵抗作用^[9-10]。目前替米沙坦改善胰岛素抵抗作用大多数集中在机制探讨方面,PK-PD 结合模型研究方面还未涉及,缺少较为合理和准确的 PK-PD 定量方法。所以本实验针对此探讨了替米沙坦的药动学和胰岛素增敏之间的 PK-PD 结合模型方面的工作。

实验结果显示,单纯给予高脂高糖饲料的对照组大鼠实验后胰岛素水平升高,而血糖浓度没有显著性的变化,ISI 降低,表明高脂高糖饲料可以引起胰岛素抵抗现象的发生。而同时给予替米沙坦的给药组胰岛素浓度降低,血糖浓度不变,ISI 升高,说明替米沙坦给药组在降低胰岛素浓度的前提下仍维持了血糖浓度稳定,所以替米沙坦改善了胰岛素抵抗的症状和加强了机体对胰岛素的利用程度。从药效时间曲线上可以看出 ISI 随着给药次数的不断增加 ISI 逐渐升高直至变化幅度趋缓达到近似的平台,存在一定的饱和性特点。同时替米沙坦给药后 ISI 的升高不具有剂量依赖性特点,药效时间曲线下面积与剂量不相关。本论文从 PK-PD 结合模型角度定量研究了替米沙坦的药动学和胰岛素增敏作用之间的关系,比较合理准确的拟合了药物暴露和 ISI 的变化规律,预测了不同给药剂量下胰岛素抵抗的改善程度。

替米沙坦改善胰岛素抵抗是一个长期治疗的

过程,ISI的升高是缓慢渐进的过程,是药物体内长期滞留和存在的结果,这种药效的产生和发展过程是慢性和不易转归的,药效曲线类似于缓慢爬坡的过程。所以替米沙坦改善胰岛素抵抗作用的PK-PD模型的药动学和药效学拟合数据不能采用瞬时的药物浓度和瞬时的药物效应。本研究将药物暴露程度(累积 AUC_t)与给药后不同时间的胰岛素浓度联系起来估算PK-PD参数。体内累积暴露程度的概念,不仅反映了药物在体内的浓度大小,而且还反映了药物在体内的滞留时间,与爬坡式的胰岛素增敏的药效特点更具有相关性。而药效学参数 AUC_{50} 是指胰岛素增敏到最大程度的一半时所需要的药物体内累积暴露的大小,反应了替米沙坦治疗胰岛素抵抗的潜能。通过此模型预测的ISI的拟合值和实测值较为接近,累积 AUC_t 与药效拟合得到的AIC最小,表明此种PK-PD模型拟合得到的结论准确可靠,可以用此种方法来描述替米沙坦胰岛素增敏过程发生,发展的变化规律。

参考文献

- [1] McClellan KJ, Markham A. Telmisartan [J]. *Drugs*, 1998, **56**(6):1 039 - 1 044.
- [2] Doggrell SA. Telmisartan—killing two birds with one stone [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, **5**(11):2 397 - 2 400.
- [3] Mager DE, Jusko WJ. Receptor-mediated pharmacokinetic/pharmacodynamic model of interferon-beta 1a in humans [J]. *Pharm Res*, 2002, **19**(10):1 537 - 1 543.
- [4] Derosa G, Cicero AF, Bertone G, et al. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study [J]. *Clin Ther*, 2004, **26**(8):1 228 - 1 236.
- [5] Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system [J]. *Drugs*, 2004, **64**(22):2 537 - 2 565.
- [6] Yamagishi S, Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardiometabolic sartin due to its unique PPAR-gamma-inducing property [J]. *Med Hypotheses*, 2005, **64**(3):476 - 478.
- [7] Jackson TC, Mi Z, Bastacky SI. PPAR alpha agonists improve renal preservation in kidneys subjected to chronic *in vitro* perfusion: interaction with mannitol [J]. *Transpl Int*, 2007, **20**(3):277 - 290.
- [8] Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, et al. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor-alpha [J]. *Hypertens Res*, 2006, **29**(11):849 - 856.
- [9] Bahadir O, Uzunlulu M, Oguz A, et al. Effects of telmisartan and losartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome [J]. *Hypertens Res*, 2007, **30**(1):49 - 53.
- [10] Tuck ML. Angiotensin-receptor blocking agents and the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma system [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2005, **7**(4):240 - 243.

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2009 年《中国天然药物》

《中国天然药物》是由中国药科大学与中国药学会共同主办、科学出版社出版的国家级药学期刊,2003年5月创刊。刊物以报道来自天然产物活性化合物的发现与改造以及药效与药理作用机制为重点,是具有我国独特优势的中药、草药、海洋药物、微生物药物、生化药物、民族药物进行国际交流的重要窗口。

《中国天然药物》以学术质量为生命线,国内外学术影响不断扩大。2007年总被引频次1022次,仅4年就进入高被引期刊行列(总被引频次>1000);本刊高下载文章的85%是由国内学术权威撰写的“思路与方法”与“综述”栏目文章;目前本刊已被国际17个权威数据库收录为来源期刊。2008年起,Elsevier出版集团将基于全球2000万ScienceDirect用户,同步出版发行本刊全文英文网络版(印刷版精选英译文章)。

本刊为双月刊,单月20日出版,2009年国内定价为每期30元,全年定价180元。国内邮发代号28-306,请到当地邮局订阅。

编辑部地址:南京童家巷24号《中国天然药物》编辑部

邮编:210009

电话:025-83271565/83271568

传真:025-83271229

E-mail: cjm@ yahoo. cn