

超高效液相色谱-串联质谱法检测兔血浆中利格列汀及其药代动力学研究

郑孝振, 刘静, 李明明, 任益锋, 韩箫笛

基金项目: 河南省科技发展计划项目(编号:192102310367); 开封市科技发展计划项目(编号:1803028)

作者单位: 475000 开封, 河南大学第一附属医院麻醉与围术期医学科(郑孝振, 刘静, 李明明, 任益锋), 重症医学科(韩箫笛)

作者简介: 郑孝振(1976-), 男, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 麻醉镇痛及围术期器官保护。E-mail: 1050342740@qq.com

[摘要] **目的** 建立一种检测兔血浆中利格列汀浓度的超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)的方法。**方法** 以地西洋为内标, 血浆样品用乙腈沉淀后检测。用 Acquity UPLC BEH C18 柱为分离柱, 流动相: 乙腈-0.1% 甲酸梯度洗脱, 总运行时间为 3.0 min, 利格列汀的洗脱时间为 1.09 min; 用 Acquity Xevo TQD 三重四级杆质谱仪检测, 用多反应监测法测定样品中的药物浓度。考察该方法的专属性、线性关系、精密度、准确度和回收率及稳定性。**结果** 色谱图显示血浆中的利格列汀保留时间为 1.09 min, 无内生峰干扰; 校准曲线的典型方程: $y = 0.1646x + 0.0303$, $r = 0.9914$, 线性关系良好; 日内、日间精密度及准确度范围均低于 15%; 药物回收率在 76.0% ~ 82.1% 范围内; 在不同储存条件下浓度的偏差在均值的 $\pm 15\%$ 以内, 较稳定。**结论** 该方法简便、快速, 可用于兔血浆利格列汀的检测、药代动力学研究和药物相互作用研究。

[关键词] 超高效液相色谱-串联质谱法; 利格列汀; 兔血浆; 含量测定; 药代动力学

[中图分类号] R 969.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)12-1221-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.12.09

Ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of linagliptin and its pharmacokinetics in rabbit plasma ZHENG Xiao-zhen, LIU Jing, LI Ming-ming, et al. Department of Anesthesia and Perioperative Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

[Abstract] **Objective** To establish a method for the determination of linagliptin in rabbit plasma by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). **Methods** After the rabbit plasma samples were precipitated with acetonitrile, diazepam was used as the internal standard for the determination of linagliptin. Acquity UPLC BEH C18 column was used as the separation column. The gradient elution of linagliptin was performed using a mobile phase of acetonitrile-0.1% formic acid. The total running time was 3.0 min, and the eluting time of linagliptin was 1.09 min. Acquity Xevo TQD triple quadrupole mass spectrometer was used for detection. The concentration of the drug in the samples was determined by multiple reaction monitoring (MRM). The specificity, linearity, precision, accuracy, recovery and stability of the method were investigated. **Results** The chromatogram showed that the retention time of linagliptin in plasma was 1.09 min, without the interference of endogenous peaks. The typical equation of the calibration curve was ($y = 0.1646x + 0.0303$, $r = 0.9914$), with a good linear relationship. The within-day and between-day precisions and accuracies were less than 15%. The drug recovery rate was in the range of 76.0% ~ 82.1%. The deviation of the drug concentrations under different storage conditions was within $\pm 15\%$ of the mean value, which was relatively stable. **Conclusion** The method is simple and can be used for rapid determination of linagliptin in rabbit plasma, pharmacokinetic research and drug interaction study.

[Key words] Ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS); Linagliptin; Rabbit plasma; Content determination; Pharmacokinetics

利格列汀是一种新型的二肽基肽酶-IV (dipeptidyl peptidase-IV, DPP-IV) 抑制剂, 由美国食品和药

物管理局和欧洲药品管理局批准用于治疗 2 型糖尿病^[1,2]。相对于其他现有的 DPP-IV 抑制剂, 利格列

汀的特异性主要为经胆汁排泄,经肾排泄较少^[3,4]。因此,它不仅可改善胰岛 β 细胞功能,还可减轻肾脏纤维化,保护肾功能且无需调整剂量^[5],而其他 DPP-IV 抑制剂则需根据降低肾小球滤过率来减少剂量^[6,7]。但是,使用利格列汀时可发生肝酶升高、胰腺炎等不良反应^[8],为了防止不良反应的发生,应特别注意该药的药代动力学特点^[9]。目前,仅有少数研究对利格列汀在不同物质中进行检测,方法包括高效液相色谱法和液相二级质谱法^[10~12]。但上述方法具有灵敏度低、运行时间长、药代动力学应用不充分等缺点,不适于大量样品的分析。本研究旨在探寻一个简单、快速、灵敏的超高效液相色谱-串联质谱 (ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS) 方法以测定血浆中利格列汀及其药代动力学,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 试剂与药品 利格列汀 (批号 J20130081, Boehringer Ingelheim Roxane Inc 公司),纯度 >98%;地西洋 (批号 20151123,安徽济人药业有限公司),纯度 >98%,作为内标 (internal standard, IS);甲醇 (HPLC, Merck Company),乙腈 (HPLC, Merck Company),甲酸 (分析纯,北京化学试剂公司)。

1.2 仪器 超高效液相色谱仪 Waters Acquity 系列,包括:1860-15018 四元溶剂管理器、1860-15017 自动进样管理器和工作站, Waters 公司产品。质谱仪 Acquity-Xevo TQD 三重四级杆质谱仪, Waters 公司产品。其他仪器:电子分析天平 [AB204-A,梅特勒-托利多(上海)仪器公司]。涡旋混合器 (FZQ-2,江苏泰县医疗器械厂)。超纯水仪 (Millipore Milli-Q, Bedford, MA, USA)。

1.3 色谱和质谱条件 (1) 色谱条件 色谱柱: Acquity UPLC BEH C18 柱 (2.1 mm \times 50 mm, 1.7 μ m); 流动相: 乙腈-0.1% 甲酸体系, 梯度洗脱, 0 min 20% 乙腈, 0~0.3 min 乙腈 20% \rightarrow 95%, 0.3~1.6 min 乙腈 95%, 1.6~1.7 min 乙腈 95% \rightarrow 20%, 1.7~3.0 min 乙腈 20%; 流速: 0.40 ml/min; 柱温: 40 $^{\circ}$ C, 样品室温度 4 $^{\circ}$ C。(2) 质谱条件: 离子源为电喷雾 (electrospray ionization, ESI) 离子源, 正离子方式检测, 利格列汀和地西洋采用多反应监测 (multiple reaction-monitoring, MRM) 的方法检测, 2 种物质的 MRM 分别是 m/z 473.2 \rightarrow 420.3、 m/z 285.2 \rightarrow 193.2。氮气流速 3.0 L/min; 毛细管电压 3 kV; 去溶线 (demelting line, DL) 温度 250 $^{\circ}$ C; 加热块温度 400 $^{\circ}$ C; 压力 1.8×10^{-3} mbar。数据处理采用 Masslynx 软件 (version 4.1, Waters)。

1.4 药代动力学应用 健康 3 月龄雄性日本大耳白兔 (2 500~3 500 g) 由河南大学实验动物中心提供。试验方案经河南大学第一附属医院动物伦理委员会批准 (批号: 2017AW063)。实验兔受试前 12 h 可以饮水但禁食。灌胃给予利格列汀 (1.0 mg/kg) 后, 分别于 0.01、0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0 h 尾静脉取血 0.3 ml, 注入肝素化的试管 (1.5 ml), 3 000 rpm 离心 10.0 min 后取血浆 (100 μ l), -20 $^{\circ}$ C 冷冻保存备测。用 UPLC-MS/MS 方法检测血浆中利格列汀的浓度, 用 DAS (Drug and Statistics, version 2.0) 程序分析计算药代动力学参数。

1.5 血浆样品的处理方法 准确吸取待测血浆样品 100 μ l 于 1.5 ml 离心管 (Eppendorf, EP) 中, 加入 100 μ g/ml 的地西洋内标工作液 200 μ l (乙腈稀释), 漩涡混匀 1.0 min。15 000 \times g 离心 10.0 min, 取上清液放入样品瓶中, 设定 2 μ l 进样检测, UPLC-MS/MS 系统进行分析。

1.6 方法学确证

1.6.1 专属性测定 通过将 10 mg 利格列汀溶解在 10 ml 甲醇中以获得 1.0 mg/ml 浓度的贮存液。将贮存液进一步用甲醇稀释以获得稀释标准溶液。通过用空白实验兔血浆稀释相应的稀释标准溶液来制备血浆标准品溶液。兔血浆中利格列汀标准品溶液终浓度为 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、20.0 ng/ml。用于质量控制的利格列汀血浆标准品溶液浓度为 0.2、2.0、16.0 ng/ml。所有贮存溶液、稀释标准溶液、血浆标准品溶液均立即存储在 -20 $^{\circ}$ C 下。样品制备在分析之前, 将血浆样品解冻至室温。取空白血浆, 血浆标准品溶液, 兔灌胃给予利格列汀后的血浆样品, 按上述“1.5 血浆样品的处理方法”操作, 进样测定。

1.6.2 线性关系测定 配成利格列汀浓度为 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、20.0 ng/ml 血浆标准品溶液, 按血浆样品处理方法处理后检测, 测定利格列汀峰面积 A_s 、内标峰面积 A_i , 以 A_s/A_i 为纵坐标 (y), 浓度为横坐标 (x) 绘制利格列汀的标准曲线, 权重 $1/x^2$ 。

1.6.3 精密度和准确度试验 配制低、中、高 3 个质量浓度 (0.2、2.0、16.0 ng/ml) 的利格列汀血浆标准品溶液评估精密度和准确度, 平行 6 组, 按血浆样品处理方法处理, 重复进样 3 次, 连续 3 d, 测定日内和日间精密度及准确度。计算日内精密度, 以相对标准偏差的百分比 (percentage of relative standard deviation, RSD%) 表示, 计算日间精密度, 以相对误差的百分比 (percentage of relative error, RE%) 表示。

要求准确度在 $\pm 15\%$ 以内,日内和日间精密密度不得超过 15% 。

1.6.4 回收率试验 配制低、中、高3个浓度(0.2、2.0、16.0 ng/ml)的利格列汀血浆标准品溶液,平行6组,按“1.5 血浆样品的处理方法”处理后检测。以血浆标准的峰面积与内标的峰面积的比值计算回收率。

1.6.5 样品稳定性分析 通过分析暴露于不同条件的浓度为0.2、2.0、16.0 ng/ml的利格列汀血浆样品,将分析结果与从新鲜制备的血浆样品获得的结果进行比较,评估利格列汀在兔血浆中的稳定性。将加标样品在室温下暴露3 h,然后在UPLC自动进样器中将准备注射的样品(蛋白质沉淀后)放置24 h后,确定短期稳定性。在连续的三个完整的冻融循环($-20 \sim 25\text{ }^{\circ}\text{C}$)后评估冻融稳定性。将标准加标血浆样品在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下存储49 d后,评估其长期稳定性。

2 结果

2.1 专属性分析结果 用UPLC-MS/MS方法检测兔血浆样品中的分析物的色谱结果。利格列汀和IS的保留时间分别是1.09 min和1.37 min。与空白样品的色谱图相比,没有观察到内生峰的干扰。见图1。

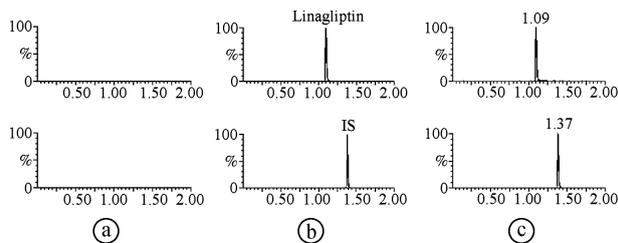


图1 兔血浆样品中利格列汀和IS的代表性色谱图

2.2 线性关系分析结果 据峰面积的比值与浓度下的线性回归分析,兔血浆中的利格列汀浓度范围应在 $0.1 \sim 20\text{ ng/ml}$ 。校准曲线的典型方程: $y = 0.1646x + 0.0303$, $r = 0.9914$,其中y代表利格列汀峰面积与内标峰面积的比值,x代表血浆浓度。兔血浆中利格列汀最低定量限为 0.1 ng/ml 。

2.3 精密密度、准确度和回收率结果 在利格列汀血浆标准品溶液中,日内精密密度 $\leq 7.7\%$,日间精密密度 $\leq 8.4\%$ 。该方法的准确度范围为 $-7.8\% \sim 8.1\%$,精密密度及准确度范围均低于 15% 。浓度为0.2、2.0、16.0 ng/ml的利格列汀的提取回收率,通过分析6个重复评价,分别为 $(76.0 \pm 3.1)\%$ 、 $(82.1 \pm 3.9)\%$

以及 $(79.1 \pm 4.1)\%$ 。血浆中IS(100 ng/ml)的回收率为 $(83.7 \pm 2.9)\%$ 。见表1。

表1 兔血浆中利格列汀标准品溶液的精密密度、准确度和回收率结果

| 浓度 (ng/ml) | 精密密度(%) | | 准确度(%) | | 回收率 (%) |
|---------------|---------|-----|--------|------|----------------|
| | 日内 | 日间 | 日内 | 日间 | |
| 0.2 | 7.7 | 8.4 | -7.8 | 8.1 | 76.0 ± 3.1 |
| 2.0 | 5.9 | 5.1 | 6.9 | 7.3 | 82.1 ± 3.9 |
| 16.0 | 3.1 | 2.1 | 3.3 | -4.4 | 79.1 ± 4.1 |

2.4 稳定性试验结果 对浓度为0.2、2.0、16.0 ng/ml的利格列汀进行稳定性试验,在不同的存储条件下即室温、短期、冻融和长期冷藏($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 49 d)的稳定性。结果表明浓度的偏差在均值的 $\pm 15\%$ 以内,故上述存储条件适用,所建立的方法适用于药代动力学研究。见表2。

表2 利格列汀在各种储存条件下的稳定性试验结果

| 状态 | 浓度(ng/ml) | RE(%) | RSD(%) |
|--------------------------------------|-----------|-------|--------|
| 室温(3 h) | 0.2 | 7.1 | -8.2 |
| | 2.0 | 4.6 | 6.1 |
| | 16.0 | 1.7 | -2.3 |
| 室温(24 h) | 0.2 | 8.3 | 8.9 |
| | 2.0 | 6.5 | 7.9 |
| | 16.0 | 1.9 | -2.2 |
| 3次冻融 | 0.2 | 8.4 | 10.4 |
| | 2.0 | 6.7 | 5.4 |
| | 16.0 | 2.6 | -3.0 |
| $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (49 d) | 0.2 | 9.8 | 8.3 |
| | 2.0 | 4.9 | 5.9 |
| | 16.0 | 2.1 | 2.3 |

2.5 主要药代动力学参数结果 将该方法应用于兔的药代动力学研究。灌胃给予 1.0 mg/kg 利格列汀后的利格列汀平均血药浓度-时间曲线,见图2。用非房室模型计算利格列汀的主要药代动力学参数结果,见表3。

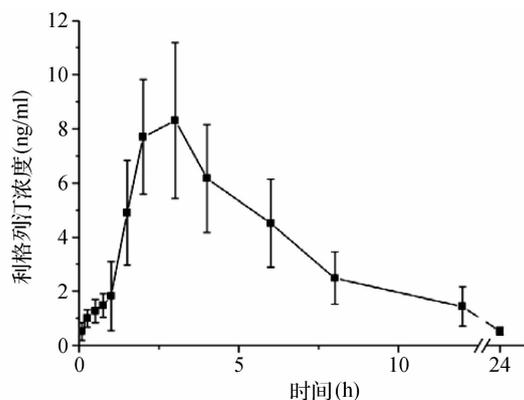


图2 灌胃给予 1.0 mg/kg 利格列汀后兔的利格列汀平均血药浓度-时间曲线图

表3 兔给予 1.0 mg/kg 利格列汀后的主要药代动力学参数结果($\bar{x} \pm s$)

| 参数 | 结果 |
|----------------------------|---------------|
| $t_{1/2}$ (h) | 5.14 ± 2.23 |
| C_{max} (ng/ml) | 12.89 ± 4.61 |
| T_{max} (h) | 2.39 ± 0.71 |
| AUC_{0-24} (ng·ml/h) | 58.12 ± 14.87 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·ml/h) | 60.77 ± 16.13 |
| MRT_{0-24} (h) | 7.13 ± 1.78 |
| $MRT_{0-\infty}$ (h) | 8.03 ± 2.12 |

注: $t_{1/2}$:药物消除半衰期(half life); C_{max} :峰浓度(peak concentration); T_{max} :达峰时间(peak time);AUC:药-时曲线下面积(area under curve);MRT:平均驻留时间(mean residence time)

3 讨论

3.1 本研究旨在探寻一个简单、快速、灵敏的 UPLC-MS/MS 方法测定兔血浆中利格列汀及其药代动力学。本研究发现该方法专属性高,分离完全,检测时间短;药物回收率在 76.0% ~ 82.1%,日内、日间精密度均 < 15%,在不同储存条件下浓度的偏差在均值的 ± 15% 以内。该方法简单、可靠、应用性强。该方法采用乙腈沉淀血浆蛋白,操作简单,一个样品检测仅需 3 min,符合生物样品高通量检测的要求并成功用于兔体内的药代动力学研究。

3.2 由于各种复杂因素,样品制备通常需要对生物样品中分析物进行测定以除去可能的干扰因素,提高选择性和灵敏度^[13],这种情况下有两种方法可以使用,包括蛋白质沉淀法和乙酸乙酯萃取法^[14]。相比乙酸乙酯萃取法,本研究利用有机溶剂沉淀法制备样品。在样品制备过程中加入 200 μ l 的乙腈,产生了一个干净的色谱图的空白血浆样品,分析物的回收率令人满意。该方法的样品制备方法简单,一步蛋白沉淀,省时、省力,满足了高效制备生物样品的要求。本研究对利格列汀和 IS 进行正负离子模式测试。基于分析物的响应,选择正离子模式检测。当利格列汀和 IS 分别注入到质谱仪,强大而稳定的 $[M + H]^+$ 前体离子与丰富的碎片离子以 ESI 正离子源模式产生。最终确定利格列汀和地西洋的 MRM 分别是 m/z 473.2 \rightarrow 420.3、 m/z 285.2 \rightarrow 193.2。该方法稳定,优化质谱条件并可快速定量利格列汀暴露后的血浆浓度。

3.3 为了获得满意分辨率和高灵敏度,分析物进入 MS/MS 系统之前应基于电离效率考虑色谱分析流动相的选择^[15]。强洗脱流动相可选择甲醇和乙腈^[16]。

研究表明,以乙腈为流动相的分析物的响应均高于 ESI 正离子源模式下的甲醇。为了获得最大的灵敏度,我们研究了不同流动相 pH 对离子化效率的影响。在流动相中含有 0.1% 的甲酸时,发现分析物具有最高的响应和最好的峰值形状。用不同比例的有机溶剂和在水中不同的改性剂液晶的流动相进行优化,以获得更高灵敏度^[17]。用梯度流动相组成的乙腈和 0.1% 甲酸水,发现 Acquity UPLC BEH C18 色谱柱分离。每个样品 3 min 内完成分析物的整体分离,该方法准确、快捷,符合人体药代动力学指导原则关于生物样品分析方法的基本要求^[18]。此外,利格列汀的体内研究较少,随着液-质联用技术不断普及^[19],利格列汀物质基础研究包括体内研究将越来越多。本研究为利格列汀的质量控制提供了依据,且为该药在临床前及临床药代动力学等方面的研究提供了一定的参考。

本研究开发和验证了兔血浆中用 UPLC-MS/MS 法测定利格列汀的方法并取得满意效果。近年来,随着各种分析仪器、分离手段和计算机技术的迅速发展,为药物制剂的定性、定量研究及阐明该药物制剂的物质基础研究提供了重要手段^[20]。由此可知新理论、新方法及新技术将有利于推动药物制剂的现代化研究。

参考文献

- Retlich S, Duval V, Graefe-Mody U, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Pharmacokinet, 2015, 54(7):737-750.
- Wang W, Yang J, Yang G, et al. Efficacy and safety of linagliptin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin: a multinational 24-week, randomized clinical trial[J]. J Diabetes, 2016, 8(2):229-237.
- Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid[J]. Front Immunol, 2019, 10:1238.
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 321(1):69-79.
- 刘顺瑶,李 佳,刘菊红,等. 新型降糖药物治疗糖尿病肾脏疾病作用的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(11):870-873.
- Hanssen NM, Jandeleit-Dahm KA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular and renal disease in type 2 diabetes: what have we learned from the CARMELINA trial? [J]. Diab Vasc Dis Res, 2019, 16(4):303-309.
- 刘新胜. 前列地尔联合厄贝沙坦治疗对早期糖尿病肾病患者血流变学及肾功能的影响[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(9):883-886.
- Katsiki N, Ofori-Asenso R, Ferrannini E, et al. Fixed-dose combination

- of empagliflozin and linagliptin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(6):1001-1005.
- 9 陈勇彬. 社区糖尿病患者降糖药物应用情况调查分析[J]. 中国临床新医学, 2013, 6(3):248-250.
- 10 Friedrich C, Emser A, Woerle HJ, et al. Renal impairment has no clinically relevant effect on the long-term exposure of linagliptin in patients with type 2 diabetes[J]. Am J Ther, 2013, 20(6):618-621.
- 11 Hüttner S, Graefe-Mody EU, Withopf B, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single oral doses of BI 1356, an inhibitor of dipeptidyl peptidase 4, in healthy male volunteers[J]. J Clin Pharmacol, 2008, 48(10):1171-1178.
- 12 Vemula P, Dodda D, Balekari U, et al. Simultaneous determination of linagliptin and metformin by reverse phase-high performance liquid chromatography method: an application in quantitative analysis of pharmaceutical dosage forms[J]. J Adv Pharm Technol Res, 2015, 6(1):25-28.
- 13 陈慧玲, 许欣欣, 刘红河, 等. 基于液质联用法对塑料管材中三甲基氯化锡含量测定[J]. 预防医学情报杂志, 2018, 34(8):1015-1018.
- 14 叶英剑, 李启彬, 刘园园. 食品碱性嫩黄 O 含量测定采取超高效液相色谱-串联质谱法的效果及评价[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(7):181-182.
- 15 邓思珊, 刘洪旭, 马丽红, 等. 三叶青叶黄酮类化学成分的 UPLC-MS/MS 定性分析及 HPLC 含量测定[J]. 中国医药导报, 2018, 15(33):80-84, 88.
- 16 徐宝欣. 基于一测多评法的山楂叶提取物 4 种黄酮类成分含量测定及 UPLC-MS/MS 法药代动力学研究[D]. 河北:承德医学院, 2019.
- 17 刘廷, 狄留庆, 李娟, 等. 双黄连制剂中酚酸与黄酮类成分的含量测定及药代动力学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(18):82-87.
- 18 Damavandi MD, Chan EC, Kraus JP, et al. Development of an UPLC-MS/MS method for assaying the enzymatic activity of propionyl coenzyme-A carboxylase[J]. Bioanalysis, 2014, 6(3):335-348.
- 19 李博, 李新霞. 固相萃取-UPLC-MS/MS 法建立大鼠血浆中蒜氨酸含量测定方法[J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(1):58-60.
- 20 周贻兵, 李磊, 吴坤, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定鸡肝中恩诺沙星残留含量测定[J]. 现代预防医学, 2017, 44(16):2988-2991, 3009.
- [收稿日期 2020-06-13][本文编辑 余军 吕文娟]

本文引用格式

郑孝振, 刘静, 李明明, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法检测兔血浆中利格列汀及其药代动力学研究[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(12):1221-1225.

《中国临床新医学》杂志 2021 年征稿征订启事

《中国临床新医学》杂志是由国家卫生健康委员会主管, 由中国医师协会和广西壮族自治区人民医院共同主办的国家级医学学术性科技期刊, 中国标准连续出版物号:ISSN 1674-3806, CN 45-1365/R, 月刊, 每期定价 16 元, 全年 192.0 元, 邮发代号:48-173, 国内外公开发售, 欢迎踊跃投稿和订阅。

栏目设置:专家特稿、专题报道、基金课题研究、博硕论坛、临床研究、诊疗和手术视频展示、病例报告、护理研讨、新进展综述等。

重点论文征稿及奖励:本刊重点诚征各级基金课题论文和博士、硕士研究生毕业论文, 对重点论文开辟“快速通道”, 以最快速度发表, 并给予 1000~2000 元奖励。

投稿方式:在线投稿:www.zglxxyzz.com

邮箱投稿:zglxxyzz@163.com

本刊地址:广西南宁市桃源路 6 号广西壮族自治区人民医院

邮编:530021 E-mail:zglxxyzz@163.com 电话:0771-2186013