

## 正相 HPLC-MS/MS 法测定人体血浆中西酞普兰对映异构体浓度

向 瑾, 余 勤, 张 成, 梁茂植, 南 峰, 秦永平

(四川大学华西医院 GCP 中心临床药理研究室, 四川 成都 610041)

**摘要:**建立了正相高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法测定人体血浆中西酞普兰(citalopram, CIT)对映异构体浓度。采用 CHIRALCEL OJ-H(250 mm×4.6 mm×5 μm)手性柱,利多卡因作为内标,流动相为V(正己烷):V(无水乙醇):V(二乙胺)=70:30:0.1的溶液,流速为0.5 mL·min<sup>-1</sup>。血浆样品在碱性条件下用V(正己烷):V(异丙醇)=98:2的溶液提取浓集后,选择大气压化学电离源和多反应离子监测(MRM)模式进行测定。CIT和内标检测离子对分别为m/z 325.1→108.9和m/z 235.4→86.1。rac-CIT的线性范围为0.156~50 μg·L<sup>-1</sup>,S-CIT的线性范围为0.078~25 μg·L<sup>-1</sup>,标准曲线的线性良好(r>0.99)。rac-CIT、S-CIT和R-CIT的方法回收率分别为99.7%~101.5%,99.1%~103.3%,99.9%~100.2%;萃取回收率分别为73.5%~75.1%,73.9%~76.0%,73.1%~74.3%。各组分的日内RSD和日间RSD均小于5.0%。

**关键词:**西酞普兰;对映异构体;血药浓度;高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)

**中图分类号:**O 657.63 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-2997(2010)04-0214-06

## Determination of Citalopram Enantiomers in Human Plasma with Normal Phase HPLC-MS/MS

XIANG Jin, YU Qin, ZHANG Cheng, LIANG Mao-zhi, NAN Feng, QIN Yong-ping

(Institute of Clinical Pharmacology, GCP center, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**Abstract:** A normal phase high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method for the determination of citalopram (CIT) enantiomers concentration in human plasma was established. CHIRALCEL OJ-H column (250 mm×4.6 mm×5 μm) was used. The mobile phase consisted of *n*-hexane, alcohol and diethylamine (V(*n*-hexane):V(alcohol):V(diethylamine)=70:30:0.1). The flow rate of mobile phase was 0.5 mL·min<sup>-1</sup>. The analytes were determined using atmospheric pressure chemical ionization source and multiple reaction monitoring (MRM) detection mode, which was adopted to detect the concentration of CIT in positive mode. Lidocaine was used as internal standard. CIT and the internal standard are monitored at m/z 325.1→108.9 and m/z 235.4→86.1, respectively. Calibration curves are linear in range from 0.156 to 50 μg·L<sup>-1</sup>

for *rac*-CIT, from 0.078 to 25  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  for *S*-CIT and both the coefficient correlation were more than 0.99. For *rac*-CIT, *S*-CIT and *R*-CIT, the relative recoveries are 99.7%—101.5%, 99.1%—103.3%, 99.9%—100.2%; the extraction recoveries are 73.5%—75.1%, 73.9%—76.0%, 73.1%—74.3%, respectively. The inter-day and intra-day RSDs of the determinations of all species are less than 5.0%.

**Key words:** citalopram; enantiomer; plasma concentration; high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS)

西酞普兰(citalopram, CIT)是一种选择性的5-羟色胺再摄取抑制剂。与同类药物相比, CIT对5-羟色胺的再摄取抑制性强、选择性高,对其他摄取机制、神经递质受体和酶类没有或仅有非常微弱的作用,由于其耐受性好、副作用少的特点,已成为目前治疗抑郁症的一线药物。西酞普兰分子存在一个手性中心,临床常以消旋体(*rac*-CIT)给药,而国内外的药理研究已经表明,右旋西酞普兰(*S*-CIT)的抗抑郁作用比左旋西酞普兰(*R*-CIT)至少强100倍<sup>[1]</sup>。OJ-H手性柱为纤维素类手性柱,由于水能溶解纤维素及其衍生物,故流动相一般采用正相系统。本实验选择大气压化学电离源和多反应离子监测(MRM)模式,建立测定西酞普兰对映异构体血浆浓度的正相HPLC-MS/MS法,可用于西酞普兰对映异构体血浆浓度的测定和药代动力学研究。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与色谱条件

SIL-HTc型高效液相色谱仪:日本岛津公司产品;API 3000三重四极杆串联质谱仪:美国Applied Biosystems公司产品。CHIRAL-CEL OJ-H手性柱(250 mm×4.6 mm×5  $\mu\text{m}$ ), phenomenex 氰基预柱(4 mm×3 mm×5  $\mu\text{m}$ ),柱温为室温,流动相为 $V(\text{正己烷}):V(\text{无水乙醇}):V(\text{二乙胺})=70:30:0.1$ 的溶液,流速为0.5  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。离子源为大气压化学电离源(APCI),离子源温度350  $^{\circ}\text{C}$ ,碰撞活化气(CAD)9 kV,雾化气(NEB)流速4  $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ ,气帘气(CUR)流速7  $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 。正离子MRM模式监测,西酞普兰和内标利多卡因的检测离子对分别为 $m/z$  325.1→108.9和 $m/z$  235.4→86.1,离子去簇电压(DP)分别为45 V和33 V,离子对碰撞活化电压(CE)分别为42 V和27 V。

### 1.2 试剂与试药

氢溴酸西酞普兰化学对照品和草酸艾司西

酞普兰(*S*-CIT)对照品:纯度99.5%,均由成都市科伦药物研究所提供;利多卡因化学对照品:购自山西大同制药厂;甲醇、正己烷和异丙醇:均为色谱纯, TEDIA公司产品;其余试剂均为分析纯。

### 1.3 标准溶液配制

精密称取6.25 mg(相当于*rac*-CIT 5 mg)氢溴酸西酞普兰,置于100 mL容量瓶中,用甲醇定容至刻度,即得50  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  *rac*-CIT储备液,临用前以甲醇稀释*rac*-CIT标准系列工作液,分别为250、200、100、50、25、12.5、6.25、3.125、1.562和0.781  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ;精密称取3.2 mg(相当于*S*-CIT 2.5 mg)草酸艾司西酞普兰,置于100 mL容量瓶中,用甲醇定容至刻度,即得25  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  *S*-CIT储备液,临用前以甲醇稀释*S*-CIT标准系列工作液,分别为125、100、50、25、12.5、6.25、3.125、1.562、0.781和0.391  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ;精密称取6.2 mg(相当于利多卡因5 mg)盐酸利多卡因,置于100 mL容量瓶,用甲醇定容至刻度,即得内标储备液(50  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ),临用前以甲醇稀释为4  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的内标工作液。

### 1.4 样品预处理

取500  $\mu\text{L}$ 血浆,加入50  $\mu\text{L}$ 内标工作液和100  $\mu\text{L}$  1  $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液,混匀后加入3 mL  $V(\text{正己烷}):V(\text{异丙醇})=98:2$ 的萃取剂,漩涡萃取10 min,低温离心10 min(16  $^{\circ}\text{C}$ , 3 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ ),转移上层有机相于干净尖底试管中,置于40  $^{\circ}\text{C}$ 水浴中,通空气流挥干,残留物溶于100  $\mu\text{L}$ 流动相,进样40  $\mu\text{L}$ 。由药物与内标的峰面积比对药物浓度进行加权( $1/c^2$ )线性回归。

*rac*-CIT的浓度以*R*-CIT和*S*-CIT的峰面积之和与内标峰面积之比,通过*rac*-CIT标准曲线计算;*S*-CIT的浓度以*S*-CIT的峰面积与内标峰面积之比,通过*S*-CIT标准曲线计算;*R*-CIT的浓度为*rac*-CIT与*S*-CIT的浓度之差。

## 2 结果与讨论

### 2.1 检测方法的选择

CIT 同时具有紫外和荧光吸收,一般说来,荧光检测灵敏度较紫外高。陈国珍等<sup>[2]</sup>指出:许多共轭芳香族化合物,激发时发生  $\pi \rightarrow \pi$  跃迁,其荧光光谱受溶剂极性的影响较大。由于这些分子受激发时,其电子激发态比基态具有更大的极性,随着溶剂极性的增大,对激发态比基态产生更大的稳定作用,因此  $\pi \rightarrow \pi$  跃迁所需的能量差小,且跃迁几率增加,荧光光谱随着溶剂的极性增大而向长波方向移动,强度也会增加。但本实验发现,在浓度相同的情况下,采用紫外检测时药物的响应比荧光检测高 20 多倍。这是由于 OJ-H 手性分析柱的特殊要求,流动相采用低极性的正己烷/无水乙醇系统,CIT 在正相溶剂系统中进行  $\pi \rightarrow \pi$  跃迁,所需的能量差增大,且跃迁几率减小,强度也就大大减小。虽然其紫外响应较荧光响应高,但仍不能满足药动力学测定的需要,故最终采用 HPLC-MS/MS 法测定西酞普兰对映异构体血药浓度。

### 2.2 离子源的确定

本实验比较了电喷雾离子源(ESI)和大气压化学电离源(APCI),结果显示,在相同流速下,采用 ESI 源,药物响应只是采用 APCI 源的 20% 左右。这可能因为流动相为正相,ESI 源不利于 CIT 的离子化。在不分流的条件下,ESI 源的流速不能超过  $0.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,此时 CIT 消旋体达到基线分离所需的保留时间为 30 min; APCI 源流速可达  $2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,当流速为  $0.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  时,CIT 消旋体达到基线分离的保留时间大大缩短( $t_R < 15 \text{ min}$ ),故本研究采用 AP-

CI 离子源。有文献<sup>[3]</sup>报道正相 HPLC-MS/MS 法易发生爆炸,本研究将离子源温度设定为  $350 \text{ }^\circ\text{C}$ ,提高了正相 HPLC-MS/MS 法的安全性。

### 2.3 离子对的选择

本实验采用正相 HPLC-MS/MS 法,流动相采用低极性的正己烷/无水乙醇系统,故药物的解离程度将直接影响测定灵敏度。国外学者常在柱后添加甲酸,醋酸铵以提高正相 HPLC-MS/MS 条件下药物的响应<sup>[4-5]</sup>。本实验在进行针泵扫描时,也考察了添加甲酸、醋酸铵对药物离子化的影响,结果显示,柱后添加甲酸未能提高 CIT 的响应,添加醋酸铵也未出现预期的  $m/z$  342( $[M + \text{NH}_4]^+$ ),故未采用柱后添加的方法。CIT 和内标的二级质谱图示于图 1。

### 2.4 流动相的优化

在手性分离过程中,一些强碱、强酸类物质容易吸附在手性色谱柱上,从而造成色谱峰形展宽和拖尾,这些吸附一般存在于填料上的活性点。为了避免这种情况,可以在流动相中加入一些添加剂,这些物质比待分析样品更容易吸附在填料上,这样填料上的活性点对待分析样品而言就被屏蔽掉了。由于西酞普兰是弱碱性药物,故需要在流动相中加一定量的碱性添加剂,实验最后选定二乙胺作为碱性添加剂。

随着流动相中醇比例的增加,药物的保留时间减少,当醇的比例为 30% 时,*R*-CIT 和 *S*-CIT 能达到基线分离,*R*-CIT 和 *S*-CIT 的保留时间分别是 12.8 min 和 14.2 min,故最终确定流动相为  $V(\text{正己烷}) : V(\text{无水乙醇}) : V(\text{二乙胺}) = 70 : 30 : 0.1$  的溶液,流速为  $0.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,柱温为室温。

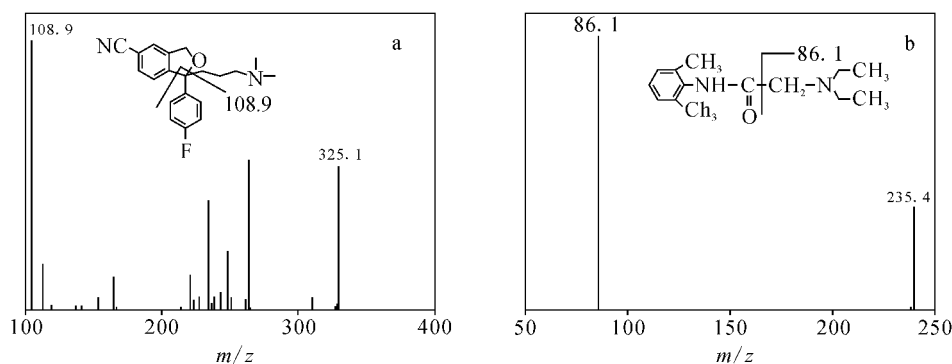


图 1 西酞普兰(a)和内标(b)的 MS<sup>2</sup> 扫描质谱图

Fig. 1 MS<sup>2</sup> spectra of citalopram(a) and internal standard(b)

## 2.5 血浆样品预处理条件的选择和优化

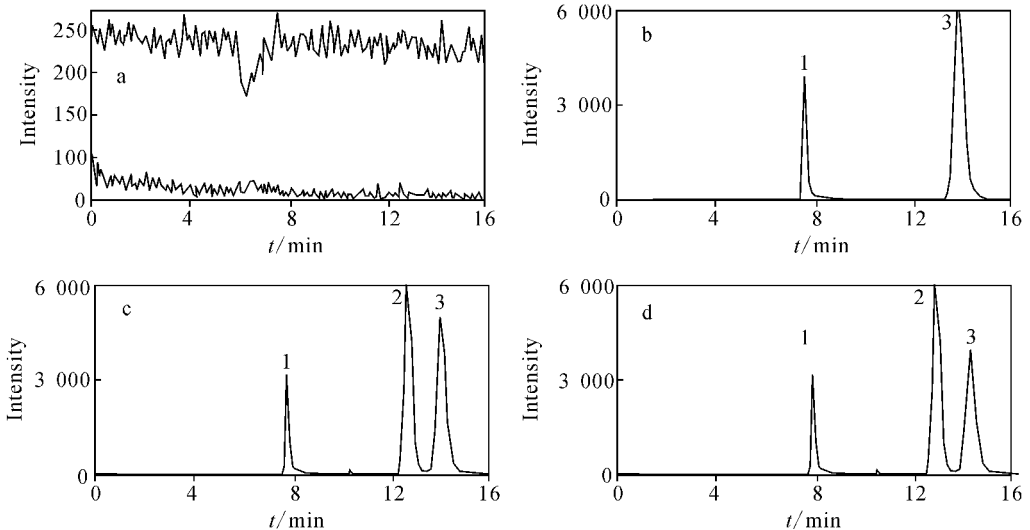
实验考察了在不同浓度氢氧化钠溶液(0.1、0.5、1 mol · L<sup>-1</sup>)中,CIT 和内标的萃取回收率,通过实验发现,随着碱浓度的增加,萃取回收率逐渐增大,且高浓度碱液条件下,萃取挥发后的残渣复溶液较澄清,故确定在 1 mol · L<sup>-1</sup> 氢氧化钠的碱性条件下萃取。

国外学者对人体血浆中的 CIT 进行研究时,预处理多采用 2 次萃取<sup>[6-7]</sup>,且萃取剂体积较大。本研究在碱性条件下对萃取剂的筛选发现:正己烷的萃取回收率最低,不到 50%;乙酸乙酯和乙醚萃取挥发后的残渣复溶后,溶液较混浊;

二氯甲烷萃取时的萃取回收率不稳定;用 V(正己烷):V(异丙醇)=98:2 的溶液萃取时,样品基线噪声较小,色谱峰的响应高,回收率恒定,故选择含 2% 异丙醇的正己烷作为本研究的萃取剂。

## 2.6 方法学验证

**2.6.1 特异性考察** 分别取空白血浆、空白血浆加标样、受试者给药后收集的血浆样品,按上述血浆样品处理方法及检测条件进行定量分析,其色谱图示于图 2。结果表明,血浆中的内源性杂质不会干扰 R-CIT、S-CIT 及其内标的测定。



注:1. I. S. 7.89 min; 2. R-CIT 12.81 min; 3. S-CIT 14.24 min

图 2 空白血浆(a)和空白血浆加 S-CIT 对照品(b)、空白血浆加 rac-CIT 对照品(c)和给药后血浆(d)色谱图

Fig. 2 Chromatograms of blank plasma(a), blank plasma with S-CIT(b), blank plasma with rac-CIT(c) and sample plasma(d)

**2.6.2 标准曲线** 以药物与内标的峰面积比为横坐标(x),血浆药物浓度为纵坐标(y)进行线性回归(1/c<sup>2</sup>), rac-CIT 在 0.156 ~ 50 μg · L<sup>-1</sup> 范围内,回归方程为:  $y = 0.2143x + 0.0018$  ( $r = 0.9992$ ); S-CIT 在 0.078 ~ 25 μg · L<sup>-1</sup> 范围内,回归方程为:  $y = 0.3057x - 0.0032$  ( $r = 0.9992$ )。

**2.6.3 精密度、方法回收率和萃取回收率** 配制 rac-CIT、S-CIT 和 R-CIT 高、中、低 3 个浓度质控样品,按 1.4 方法操作,分别在同一天内连续测定 5 次,连续测定 3 天,计算日内、日间精密

度和方法回收率,均符合生物样品分析要求;取空白血浆配制高、中、低三种浓度的质控样品,按 1.4 方法操作,同时配制绝对进样量相当于各浓度质控样品 100% 含量的对照品工作液直接进样,以药物峰面积比计算药物的萃取回收率,符合生物样品分析要求。在经过预处理的空白血浆基质中加入 rac-CIT、S-CIT 和 R-CIT 高、中、低 3 个浓度对照品溶液,记录进样得到的峰面积作为分子,以相应对照品溶液直接进样得到峰面积作为分母,二者相比计算得基质效应,结果符合生物样品分析要求。以上结果列于表 1。

**2.6.4 血浆样品稳定性** 配制 *rac*-CIT、*S*-CIT 和 *R*-CIT 高(浓度分别为 40、20、20  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )、中(浓度分别为 2.50、1.25、1.25  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )、低(浓度分别为 0.312、0.156、0.156  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )的质控样品,分别于  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱保存,考察样品长

期稳定性、反复冻融、室温放置、重复进样及萃取物稳定性实验。实验结果表明,血浆样品 4 h 内重复进样、室温放置 4 h、萃取物放置 8 h、 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存 30 天及反复冻融 2 次,与 0 时刻比较其分析物浓度无明显变化,结果列于表 2。

表 1 西酞普兰对映异构体的精密度、方法回收率和萃取回收率实验结果

Table 1 Results of precision, method recovery and extraction recovery of citalopram enantiomers

化合物	配制浓度/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	萃取回收率/ (% $\pm$ S. D.)	方法回收率/ (% $\pm$ S. D.)	日内 RSD/ %	日间 RSD/ %	基质效率/ (% $\pm$ S. D.)
<i>rac</i> -CIT	40	73.5 $\pm$ 3.9	100.6 $\pm$ 3.2	1.80	2.58	100.9 $\pm$ 4.7
	2.50	74.8 $\pm$ 2.5	101.5 $\pm$ 4.1	4.13	4.18	104.7 $\pm$ 6.6
	0.312	75.1 $\pm$ 3.4	99.7 $\pm$ 4.2	3.42	4.07	100.9 $\pm$ 4.6
<i>S</i> -CIT	20	73.9 $\pm$ 4.2	101.1 $\pm$ 3.8	3.05	3.06	101.4 $\pm$ 5.9
	1.25	75.2 $\pm$ 2.5	103.0 $\pm$ 4.7	4.42	4.77	104.8 $\pm$ 9.0
	0.156	75.9 $\pm$ 2.9	99.1 $\pm$ 5.7	3.10	4.53	101.5 $\pm$ 6.2
<i>R</i> -CIT	20	73.1 $\pm$ 3.6	100.1 $\pm$ 4.9	2.89	3.67	100.4 $\pm$ 3.7
	1.25	74.5 $\pm$ 2.6	99.9 $\pm$ 4.7	4.61	4.82	104.5 $\pm$ 4.4
	0.156	74.3 $\pm$ 4.0	100.2 $\pm$ 4.8	4.60	4.98	100.3 $\pm$ 2.8

表 2 HPLC-MS/MS 测定人体血浆中西酞普兰对映异构体浓度的稳定性考察

Table 2 Stability result of citalopram enantiomers in human plasma by HPLC-MS/MS

项目	时间	变化率/%								
		<i>rac</i> -CIT			<i>S</i> -CIT			<i>R</i> -CIT		
		高	中	低	高	中	低	高	中	低
长期稳定性( $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ )	7 d	1.11	-2.52	-1.43	0.08	-0.82	1.23	2.17	-4.19	-4.03
	15 d	-2.40	-1.60	-2.52	-3.63	-1.08	-0.72	-1.13	-2.10	-4.28
	30 d	-1.00	-0.75	-3.67	-1.43	-1.03	-5.94	-0.56	-0.48	-1.45
反复冻融稳定性	1st	1.10	-2.02	-1.13	0.88	-1.82	2.23	2.70	-1.19	-2.03
	2nd	-1.61	1.00	0.36	-2.02	3.19	-0.18	-1.19	0.44	0.88
室温放置稳定性	2 h	0.49	1.77	-2.73	1.45	3.06	-1.87	-0.51	0.51	-3.57
	4 h	1.29	2.95	-1.73	1.40	2.85	-1.59	1.18	3.05	-1.87
萃取物稳定性	4 h	-2.85	-3.65	-4.53	-4.00	-2.18	-3.75	-1.66	-5.09	-5.30
	8 h	-2.68	-2.52	-7.12	-2.56	-3.41	-6.07	-2.80	-1.65	-8.14
重复进样稳定性	4 h	-0.11	-4.45	-5.61	-1.14	-4.46	-3.57	0.94	-4.44	-7.61

### 3 方法应用

10 名男性健康受试者单次口服 20 mg 氢溴酸西酞普兰片后,用本法测定其体内西酞普兰对

映体的浓度,血药浓度-时间曲线图示于图 3。结果表明,该方法可用于西酞普兰对映异构体药代动力学、生物利用度及临床血药浓度的测定。

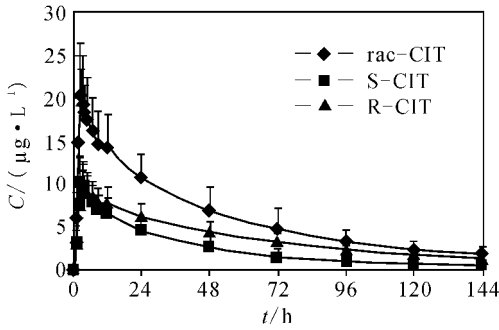


图 3 血药浓度-时间曲线

Fig. 3 Mean concentration-time curve of citalopram enantiomers

参考文献:

[1] 杜 瑜,李焕德. 抗抑郁新药西酞普兰的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2005, 21 (4): 307-310.

[2] 陈国珍,黄贤智,许金钧,等. 荧光分析法[M]. 北京:科学出版社,1990:75-81.

[3] SONIA M Z, HIERRO I D, FAJARDO M, et al. Chiral separation of kgycidol enantiomers by normal-phase high-performance liquid chromatography coupled to atmospheric pressure chemical ioniza-

tion mass spectrometry[J]. Analytica Chimica Acta, 2006, 566: 185-192.

[4] CYNTHIA M S, CARMEN F M. Determination of chiral sulfoxides in plasma by normal-phase liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography A, 2002, 964:161-168.

[5] LINDMARK B, AHNOFF M, PERSSON B A. Enantioselective determination of felodipine in human plasma by chiral normal-phase liquid chromatography and electrospray ionisation mass spectrometry [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2002, 27:489-495.

[6] TOURNEL G, HOUDRET N, HEDOUIN V, et al. High-performance liquid chromatographic method to screen and quantitate seven selective serotonin reuptake inhibitors in human serum [J]. Journal of Chromatography B, 2001, 761 (2): 147-158.

[7] OLE VO, KRISTIAN L. Studies on the stereoselective metabolism of citalopram by human liver microsomes and cDNA-expressed cytochrome P450 enzymes [J]. Journal of Chromatography B, 1996, 675:83-88.

《质谱学报》投稿须知

- 文稿务求论点明确,文字简练,数据可靠。
- 文题简明(20个汉字以内);中英文摘要须包括题目、作者姓名、作者单位、城市名、省名和邮政编码,并写成叙述性文摘(含有研究目的、方法、结果和结论);关键词为3~5个。
- 文稿应采用阿拉伯数字进行分级编号,最多可用4级。引言不编号,也不写“引言”字样。
- 基金项目名称及项目编号、作者简介(第1作者姓名(出生年~)、性别(民族)、籍贯、职称、学位、从事专业)需在首页以下页下注形式写明。
- 文稿中外文字母、符号须分清大、小写;上下角的字母、数码和符号等位置的高低应区别明显;易混淆的外文字母、符号在第1次出现时用铅笔(电子版用红色)注明文种。
- 文稿中的数据不能同时以表和图表述,只能选择其一;采用法定计量单位,物理量用法定量符号表示,不得用废弃的物理量,例如压强的单位用帕斯卡(Pa),不要用 bar 或者 torr 表示;在图和表中用量与单位的比值表示数值,即量与单位之间用除号“/”相隔,如  $t_R/\text{min}$ ;正文中插图下要写明中英文图号、图题和图注。
- 参考文献须按《文后参考文献著录规则》著录。请将参考文献原文的电子版以压缩文件的格式作为附件在投稿的同时上传。
- 欢迎登录网站投稿,网址 <http://www.jcmss.com.cn>。
- 来稿须附作者单位(学术委员会或业务部门)对文稿内容的学术性、真实性,作者署名是否准确以及内容有无保密问题的审查证明和版权转让协议书,以上两项均可在网站的下载中心下载。
- 收稿后本刊立即向作者发送收稿通知单;若待审处理时间超过3个月不予回复,作者可改投它刊;退修稿逾期半年不修回者,本刊即作自动退稿处理;录用稿一经排版,作者要求退稿需部分补偿编辑部经济损失。
- 来稿一经刊登,本刊将按规定酌致稿酬,并赠作者当期《质谱学报》2册。本刊已纳入重庆维普、《中国学术期刊(光盘版)》、《方正 Apabi 电子期刊》、《中文科技期刊数据库》、《CEPS 中文电子期刊服务》、《书生数字期刊》和入网“万方数据——数字化期刊群”等数据库,本刊所付稿酬包含上述几项报酬。
- 请勿一稿两投。