

· 基础研究 ·

# 核因子 $\kappa$ B 抑制物激酶 $\alpha$ 在肾脏缺血再灌注损伤炎症反应中的作用及机制

张倩 万辛 刘林 陈鑫 黄文娟 陈文 曹长春

**【摘要】** 目的 研究核因子 $\kappa$ B 抑制物激酶 $\alpha$ (IKK $\alpha$ ) 在肾脏缺血再灌注(IR) 诱导的炎症反应中的作用及相关机制。方法 用 6~8 周龄健康雄性 C57BL/6 小鼠构建肾脏 IR 模型, 采用常规生化法检测 Scr、BUN 水平, HE 染色法观察肾组织学改变, 免疫组织化学法、Western 印迹法检测肾组织 IKK $\alpha$ 、p52、RelB、IL-10、IL-18 的表达。在肾实质内转入以慢病毒为载体的短发夹 RNA (shRNA), 抑制 IKK $\alpha$  的表达, 检测抑制后的肾功能与肾组织形态学改变以及 IKK $\alpha$ 、p52、RelB、IL-10、IL-18 的表达变化。结果 IR 损伤组 1 d、3 d、7 d 血清 Scr[(29.80 $\pm$ 2.10)  $\mu$ mol/L、(27.00 $\pm$ 3.40)  $\mu$ mol/L、(23.00 $\pm$ 3.70)  $\mu$ mol/L] 和 BUN[(9.47 $\pm$ 3.50) mmol/L、(11.68 $\pm$ 4.30) mmol/L、(13.12 $\pm$ 2.10) mmol/L] 高于假手术组 Scr[(7.30 $\pm$ 0.13)  $\mu$ mol/L] 和 BUN[(8.39 $\pm$ 0.30) mmol/L]。HE 染色显示, IR 损伤组存在肾组织病理损害。免疫组化结果显示, Sham 组小鼠肾组织抗炎因子 IL-10、促炎因子 IL-18 均呈弱阳性表达, IR 损伤后 IL-10、IL-18 均呈高表达, 且 IL-10 表达呈时间依赖性上调, IL-18 表达呈时间依赖性下调。IR 损伤后 7 d 内, IKK $\alpha$ 、p52、RelB 表达均上调, 以第 3 天时最为明显。与 IR 损伤组相比, 慢病毒载体 shRNA 组肾组织 IR 损伤第 3 天的 IKK $\alpha$ 、p52、RelB 表达下调, IL-18 表达上调, IL-10 表达下调。结论 肾脏 IR 损伤炎症反应消退过程中, NF- $\kappa$ B 信号通路被激活, IKK $\alpha$  表达上调。抑制 IKK $\alpha$  可能通过下调 NF- $\kappa$ B 旁途径家族成员 p52、RelB 的活性, 阻碍肾脏 IR 损伤炎症反应的消退。

**【关键词】** 再灌注损伤; 炎症; 急性肾损伤; IKK $\alpha$

**Role of inhibitor of nuclear factor kappa B kinase alpha on renal inflammation after ischemia-reperfusion injury and its associated mechanism** ZHANG Qian, WAN Xin, LIU Lin, CHEN Xin, HUANG Wen-juan, CHEN Wen, CAO Chang-chun. Department of Nephrology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Corresponding author: CAO Chang-chun, Email: caochangchun@njmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To reveal the role of inhibitor of nuclear factor kappa B kinase alpha (IKK $\alpha$ ) in renal inflammation after renal ischemia-reperfusion (IR) injury and its potential associated mechanism. **Methods** Ischemia-reperfusion injury models were induced in a total of 24 healthy C57BL/6 male mice. Renal function and histological changes were estimated. The expression and site of IKK $\alpha$ , p52, RelB, IL-10 and IL-18 were determined by immunohistochemistry and Western blotting. After the short hairpin RNA (shRNA) targeting IKK $\alpha$  was injected into renal parenchyma, renal function and protein expressions of IKK $\alpha$ , p52, RelB, IL-10, IL-18 were detected. **Results** Compared with sham-operated group [Scr(7.30 $\pm$ 0.13)  $\mu$ mol/L, BUN (8.39 $\pm$ 0.30) mmol/L], levels of Scr [(29.80 $\pm$ 2.10)  $\mu$ mol/L, (27.00 $\pm$ 3.40)  $\mu$ mol/L, (23.00 $\pm$ 3.70)  $\mu$ mol/L] and BUN [(9.47 $\pm$ 3.50) mmol/L, (11.68 $\pm$ 4.30) mmol/L, (13.12 $\pm$ 2.10) mmol/L] were higher on day 1, 3, 7 and the injury of kidney was serious in IR

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.09.006

基金项目: 国家自然科学基金(81170658)

作者单位: 210006 南京医科大学附属南京医院肾内科(张倩、万辛、曹长春), 心胸外科(陈鑫、陈文); 徐州医学院肾内科(刘林、黄文娟)

通信作者: 曹长春, Email: caochangchun@njmu.edu.cn

injury group. Immunohistochemical expression of both IL-18 and IL-10 were increased. Markedly increased IKK $\alpha$ , p52 and RelB protein expression were noted in experiments from day 1 to day 7 during kidney recovery period, with a peak on day 3 and then decreasing toward baseline after day 7. Compared with IR injury group, low-expression of IKK $\alpha$  by injection of shRNA up-regulated the expression of IL-18 and down-regulated the expression of IKK $\alpha$ , p52, RelB and IL-10. **Conclusions**

The NF- $\kappa$ B pathway is activated and IKK $\alpha$  expression is up-regulated during the kidney ischemia-reperfusion injury, low-expression of IKK $\alpha$  may block inflammation resolution via down-regulation of alternative NF- $\kappa$ B pathway family members of both p52 and RelB.

**【Key words】** Reperfusion injury; Inflammation; Acute renal injury; IKK $\alpha$

急性肾脏缺血是引起急性肾损伤(AKI)最主要的原因<sup>[1-3]</sup>。诸多人类与动物模型的研究发现, AKI对肾外器官的影响不容忽视<sup>[4]</sup>。而以急性炎症反应为特征的早期肾缺血,肾组织的炎症反应消退速度与肾损伤程度密切相关<sup>[3, 5-6]</sup>。因此如何及早消退肾组织的炎症反应显得尤为重要。我们前期的研究发现, NF- $\kappa$ B信号通路的主要激酶核因子 $\kappa$ B抑制物激酶 $\alpha$ (IKK $\alpha$ )参与肾脏缺血再灌注(IR)损伤早期修复过程<sup>[7]</sup>,但IKK $\alpha$ 对IR肾脏的保护作用与抑制肾脏炎症反应是否有关尚不清楚。我们拟通过本研究探讨IKK $\alpha$ 在IR诱导的肾脏炎症反应中的作用及相关机制。

## 材料与方 法

1. 对象及分组: 选用6~8周龄清洁级健康雄性C57BL/6小鼠,随机数字法分组。所有小鼠术前禁食12~16 h,自由饮水。用10%水合氯醛0.4 ml/100 g腹腔内注射麻醉,分别于左、右侧背部肾区行约2 cm切口,暴露并游离双侧肾蒂,并按以下分组进行处理:(1)假手术组(sham组):单纯分离及暴露双侧肾蒂而不予夹闭;(2)IR损伤组(IR组):无损伤动脉夹夹闭并注意肾脏颜色变化,确认血流阻断,25 min后松开动脉夹。小鼠肾脏颜色在短时间内由暗褐色逐渐变为鲜红色,提示再灌注良好。给予腹腔内注射37℃生理盐水(100  $\mu$ l/10 g)补充水分,缝合伤口;(3)短发夹RNA干扰组(shRNA组):小鼠充分麻醉后暴露双侧肾脏,行两侧肾蒂短暂夹闭5 min,同时用无齿镊轻轻固定左肾,31G胰岛素注射器从肾脏的下极与肾被膜平行的方向缓慢刺向上极,在此过程中,50  $\mu$ l的慢病毒载体shRNA(0.1 $\times$ 10<sup>9</sup> IU/ $\mu$ l)注入肾脏实质,松开动脉夹,轻轻按压进针处止血,分层缝合切口,两周后建模,方法同IR组<sup>[8]</sup>;(4)盐

水对照组(saline组):将50  $\mu$ l的慢病毒载体换成等体积的盐水,余方法同shRNA组。各组小鼠均24只,每个时间点处死6只。

2. 标本收集: 各组小鼠在术后不同时间点处死,留取全血以及双侧肾脏备用。全血于4℃冰箱过夜,以4000 r/min离心15 min(离心半径8.26 cm),留上清液于-80℃冰箱。采用全自动生化分析仪检测Scr、BUN水平。双侧肾脏分别冻存于液氮以及4%中性甲醛溶液中,以备提取组织蛋白及组织病理学检测。

3. 试剂及检测方法:(1)GV118-shRNA-IKK $\alpha$ -GFP慢病毒(GV118为慢病毒载体)由上海吉凯公司构建,shRNA IKK $\alpha$ 干扰序列:有意义链为5'-GGAAUAAAACAGGUUCUCTT-3',无意义链为5'-GAGAACCUGUAUUUAUUCCTG-3'<sup>[9]</sup>。兔抗小鼠IKK $\alpha$ 多克隆抗体(美国Santa Cruz),兔抗小鼠p52多克隆抗体、兔抗小鼠RelB多克隆抗体(英国Abcam),兔抗小鼠IL-18单克隆抗体、全蛋白提取试剂盒(北京博奥森),兔抗小鼠IL-10单克隆抗体(美国Novus),快捷型酶标羊抗兔(福建迈新),HRP-GAPDH(上海康成),山羊抗兔IgG-HRP(北京中杉金桥)。(2)HE染色:取各组肾组织标本制成3  $\mu$ m厚石蜡切片,常规行HE染色,在普通光学显微镜下观察各组小鼠肾组织病理变化。(3)免疫组织化学染色:取各组肾组织石蜡切片,常规免疫组化法制成肾组织组化玻片,光学显微镜下观察各因子信号表达情况。(4)Western印迹:从液氮中取保存的肾组织,每组各取约30 mg加入约0.3 ml预冷蛋白裂解液,12 000 r/min离心30 min(离心半径8.26 cm)取上清,Bradford法测蛋白浓度。每组蛋白取80  $\mu$ g上样,经电泳、转膜、封闭后加一抗,4℃冰箱孵育过夜。次日复温30 min, TBST洗膜,加入HRP标记的二抗识别,37℃孵育。TBST洗膜,ECL显色后曝光。采用Image J

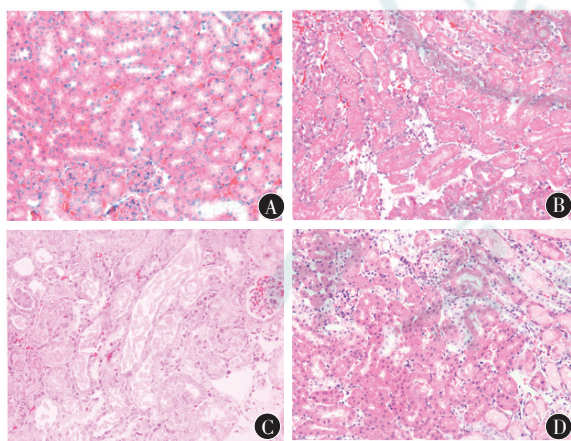
软件进行灰度分析,以 GAPDH 作为内参,结果用目的蛋白与 GAPDH 的比值表示。(5)Scr、BUN 生化指标测定:采用全自动生化分析仪检测。

4. 统计方法:应用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用成组 *t* 检验,  $P < 0.05$  视为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、IR 损伤诱导肾脏炎性反应伴随 IKK $\alpha$ 表达增加

1. IR 损伤肾脏组织形态学改变: sham 组小鼠肾小管基底膜完整,小管上皮细胞结构清晰,无炎性细胞浸润;IR 组再灌注 1 d 时在皮质区以及外髓质区可以见到典型的肾小管损伤,包括肾小管上皮细胞严重变性、崩解和脱落,肾小管管腔扩张,部分刷状缘消失以及较多的炎性细胞浸润;3 d 时肾组织损伤程度较 1 d 时有所减轻,炎性细胞浸润有所减少;7 d 时虽仍可见间质炎性细胞浸润,部分刷状缘脱落,但程度较 3 d 时明显减轻。见图 1。



注:A: sham 组;B: IR 组 1 d;C: IR 组 3 d;D: IR 组 7 d

图 1 IR 损伤后小鼠肾组织形态学改变(HE  $\times 400$ )

2. IR 损伤小鼠肾功能的变化: IR 组小鼠再灌注 1 d 时 Scr 显著高于 sham 组,1 d 后有所下降,但仍维持在较高水平;IR 再灌注 7 d 时 BUN 水平高于 sham 组且差异有统计学意义。见表 1。

3. IR 损伤后炎性因子的表达: sham 组小鼠肾组织 IL-10、IL-18 均呈弱阳性表达,位于肾小管上皮细胞以及间质细胞胞质内;IR 损伤后 IL-10、

表 1 IR 损伤小鼠肾功能的变化及 shRNA 对 IR 小鼠肾功能的影响( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

时间	Scr( $\mu\text{mol/L}$ )		BUN( $\text{mmol/L}$ )	
	IR 组	shRNA 组	IR 组	shRNA 组
sham (0 d)	7.30 $\pm$ 0.13	6.98 $\pm$ 0.51	8.39 $\pm$ 0.30	8.67 $\pm$ 0.26
1 d	29.80 $\pm$ 2.10 <sup>a</sup>	42.60 $\pm$ 6.30	9.47 $\pm$ 3.50	16.88 $\pm$ 4.70
3 d	27.00 $\pm$ 3.40 <sup>a</sup>	46.50 $\pm$ 6.60 <sup>c</sup>	11.68 $\pm$ 4.30	17.90 $\pm$ 3.61
7 d	23.00 $\pm$ 3.70 <sup>a</sup>	39.10 $\pm$ 6.17	13.12 $\pm$ 2.10 <sup>a</sup>	20.38 $\pm$ 3.88 <sup>b</sup>

注:与 sham 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 IR 组 7 d 比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 IR 组 3 d 比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$

IL-18 均呈高表达,且 IL-10 表达呈时间依赖性上调,IL-18 表达呈时间依赖性下调,两者呈现“此消彼长”的趋势。见图 2。

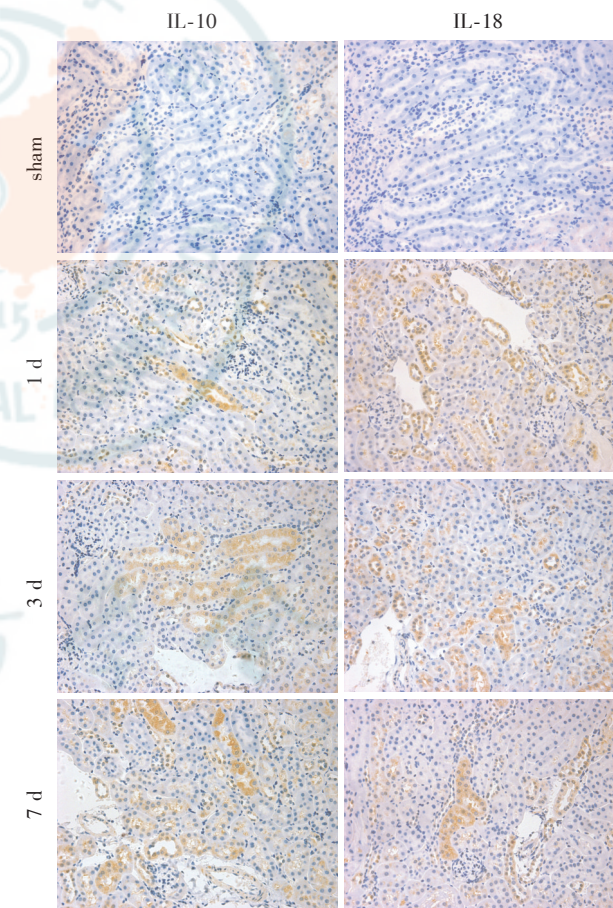
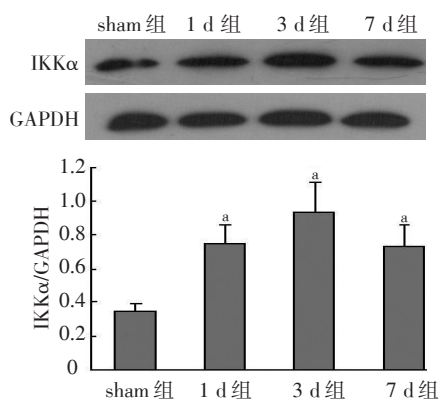


图 2 IR 损伤后鼠肾组织 IL-10、IL-18 的表达(免疫组化  $\times 400$ )

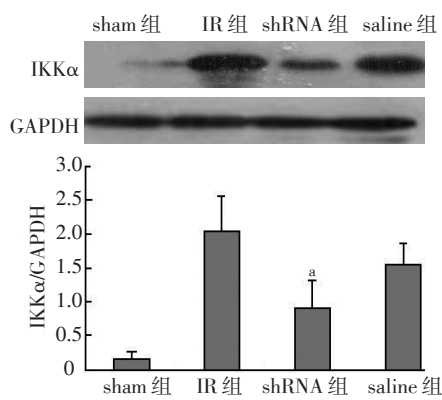
4. IR 损伤后 IKK $\alpha$  的表达: Western 印迹结果显示, sham 组肾组织仅表达少量的 IKK $\alpha$ , IR 组 IKK $\alpha$  表达增加,3 d 时表达量增加明显,与 sham 组差异有统计学意义。见图 3。

### 二、IR 损伤后肾脏 NF- $\kappa$ B 信号通路被激活



注:与 sham 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ;  $n = 3$

图 3 IR 损伤后小鼠肾组织 IKKα 的表达 (Western 印迹)



注:与 IR 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ;  $n = 3$

图 5 shRNA 干扰效率鉴定 (Western 印迹)

免疫组化结果显示,与 sham 组相比,IR 损伤后肾脏组织 NF-κB 信号通路的 p52、RelB 表达明显增加,主要分别表达于肾小管上皮细胞核与肾小管上皮细胞胞质,见图 4。

### 三、抑制 IKKα 的表达对 IR 损伤小鼠肾脏炎症反应的影响

1. shRNA 干扰效率的鉴定:Western 印迹结果显示,shRNA 组肾组织低表达 IKKα,与 IR 组相

比,差异有统计学意义;而 saline 组与 IR 组差异无统计学意义,见图 5。

2. 抑制 IKKα 的表达对 IR 损伤小鼠肾功能的影响:shRNA 组 Scr、BUN 水平均高于同时时间点的 IR 组,提示抑制 IKKα 表达加重肾功能损害,见表 1。

3. 抑制 IKKα 的表达加重 IR 损伤小鼠肾脏炎症反应:与 sham 组相比,IR 组肾组织 IL-10、IL-18 蛋白表达增加,且两者分别为时间依赖性增加与时间依赖性减少。与 IR 组比较,shRNA 组 IL-10 蛋白表达明显下调,且在 IR 后 3 d 和 7 d 差异有统计学意义,IL-18 蛋白表达明显上调,且在 IR 后 3 d 时差异有统计学意义。见图 6。

### 四、抑制 IKKα 的表达影响 NF-κB 信号通路的活化

IR 后 3 d 时,IR 组、shRNA 组、saline 组肾组织

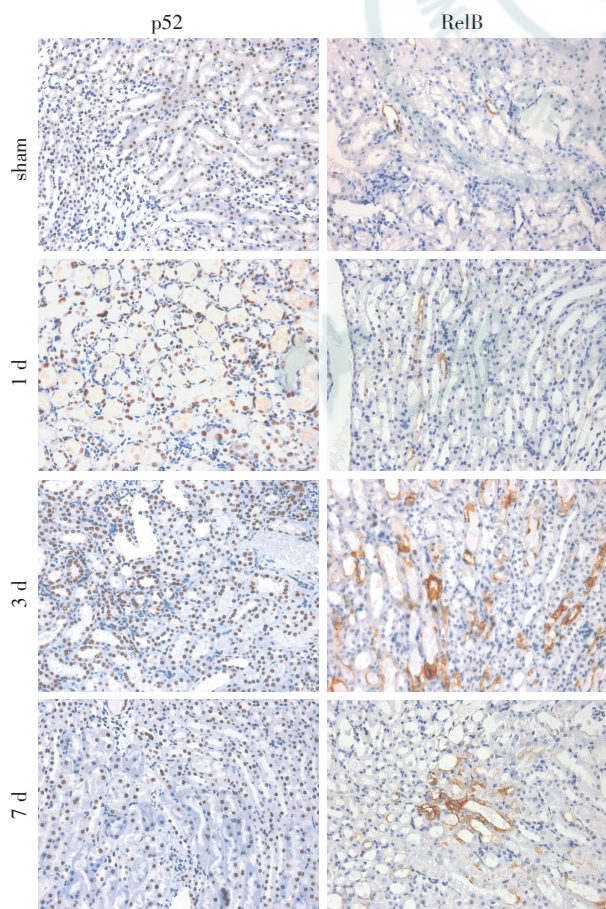
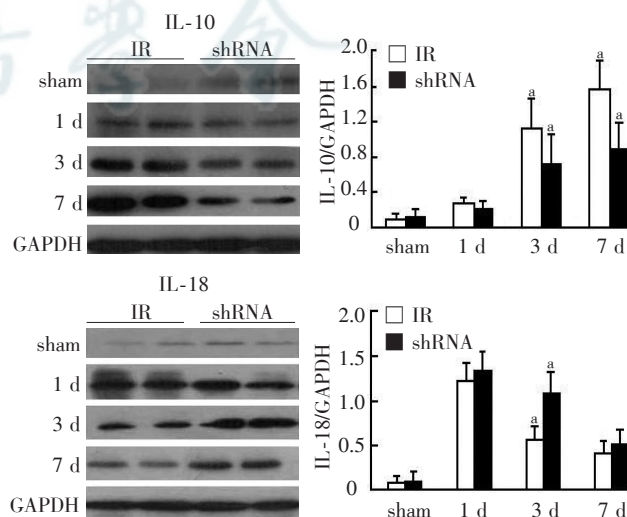


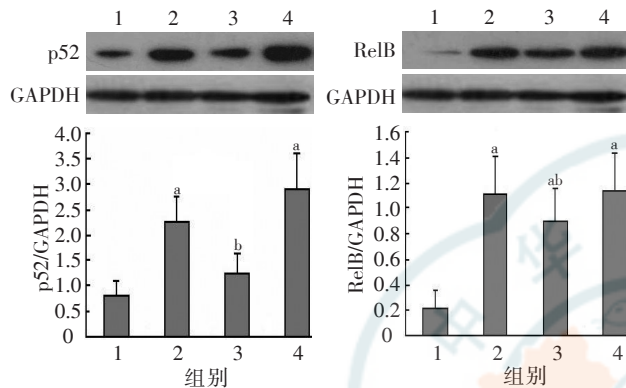
图 4 IR 损伤后小鼠肾组织 p52、RelB 的表达 (免疫组化 ×400)



注:与 IR 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ;  $n = 3$

图 6 shRNA 干扰对 IL-10、IL-18 蛋白表达的影响 (Western 印迹)

RelB 蛋白表达高于 sham 组, IR、saline 组肾组织 p52 蛋白表达高于 sham 组, 差异均有统计学意义; shRNA 组肾组织 p52、RelB 表达低于 IR 组, 而 saline 组与 IR 组 p52、RelB 表达量差异无统计学意义, 见图 7。结果提示, 抑制 IKK $\alpha$  表达可改变 p52、RelB 蛋白的活化状态, 降低 p52、RelB 的表达水平。



注: 1: sham 组; 2: IR 组; 3: shRNA 组; 4: saline 组; 与 sham 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 IR 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ;  $n = 3$

图 7 IR 后 3 d 时各组 p52、RelB 蛋白的表达 (Western 印迹)

## 讨 论

近年来, 肾脏 IR 损伤引发的炎症反应在 AKI 中的作用日益受到重视。研究表明, AKI 可通过多个信号通路诱导肾脏炎症反应。本研究中 IR 损伤诱发肾脏炎症反应, 主要表现为单核细胞浸润增加, 肾小管上皮细胞分泌炎症因子增加。

大量研究表明, IKK 调控的 NF- $\kappa$ B 的活化参与多种病理生理过程, 其中包括炎症反应。IKK 由 IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$  和 NEMO (或称 IKK $\gamma$ ) 三者共同组成, 根据 IKK 活化的特点, 可将 NF- $\kappa$ B 激活途径分为两条: 一条是研究较多的 IKK $\beta$  依赖的经典途径, 另外一条是 IKK $\alpha$  依赖的旁路途径 (alternative pathway), 其中参与旁路途径的 NF- $\kappa$ B 成员 p100/p52、RelB 与炎症因子的产生有关<sup>[10-11]</sup>, 因此可通过调节 p100/p52、RelB 的生成影响 AKI 肾小管的炎症反应。IKK $\alpha$  是参与旁路途径的主要激酶, 活化的 IKK $\alpha$  将 p100 加工成 p52 与 RelB 结合, 形成 p52-RelB 异二聚体。活化的 p52-RelB 从胞质进入核内, 特异性识别并与调控靶基因表达的启动子序列结合, 诱导靶基因的表达<sup>[12]</sup>。

本研究中, sham 组 IKK $\alpha$  表达较少, IR 损伤后

IKK $\alpha$  表达明显增加, 在第 3 天时达到峰值。为了探究 IKK $\alpha$  的活化与肾脏 IR 损伤炎症反应消退之间的关系, 我们选用 IL-10、IL-18 作为观察指标。IL-10 是一种重要的抗炎因子, 它通过有效抑制与炎症反应发生相关因子的转录, 达到减轻并最终终止炎症反应的效应<sup>[13]</sup>。免疫组织化学结果显示, IR 损伤后 IL-10 表达水平呈时间依赖性上调。IL-18 是一种重要的促炎因子, 在肾脏 IR 损伤中加重炎症反应<sup>[14]</sup>, 同时通过激活 NF- $\kappa$ B 参与炎症反应以及巨噬细胞的活化<sup>[15-17]</sup>。IR 损伤后 IL-18 表达水平呈时间依赖性下调。进一步研究显示, 采用慢病毒转入 shRNA 干扰 IKK $\alpha$  后, 小鼠 Scr、BUN 水平上调, 损伤的肾小管上皮细胞分泌的 IL-10 表达量减少, IL-18 表达量增加, 两者呈现“此消彼长”的现象, 提示抑制 IKK $\alpha$  的表达可干扰 IR 损伤的肾脏炎症反应消退过程, 而 saline 组则无此效应, 说明调控 IKK $\alpha$  表达的结构域在肾脏炎症反应消退中起关键作用。Bonizzi 等<sup>[12]</sup>发现, IKK $\alpha$  依赖性的靶基因通过 p52-RelB 异二聚体识别特异性  $\kappa$ B 序列而得以活化, 靶向干扰与 IKK $\alpha$  表达相关的结构域后, IKK $\alpha$  不能将 p100 加工成 p52, 因而 p52-RelB 异二聚不能形成, 继而不能发挥其生物学效应。

本研究结果初步证实, 抑制 IKK $\alpha$  的活性可能减少 p52 和 RelB 的表达, 阻碍 IR 损伤肾脏炎症反应的消退, 对临床治疗 AKI 有一定的指导意义。IR 通过何种机制介导 IKK $\alpha$  表达以及是否有其它二聚体参与此炎症反应消退过程目前尚不清楚, 值得深入探讨。

## 参 考 文 献

- [1] El Sabbahy M, Vaidya VS. Ischemic kidney injury and mechanisms of tissue repair. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2011, 3: 606-618.
- [2] Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3: 962-967.
- [3] Benigni A, Morigi M, Remuzzi G. Kidney regeneration. *Lancet*, 2010, 375(9722): 1310-1317.
- [4] Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, et al. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19: 547-558.
- [5] Goligorsky MS. Immune system in renal injury and repair: burning the candle from both ends? *Pharmacol Res*, 2008, 58:

- 122-128.
- [6] Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int*, 2004, 66: 480-485.
- [7] 刘林, 黄文娟, 张倩, 等. IKK $\alpha$ 影响小鼠缺血性肾损伤的修复. *南京医科大学学报·自然科学版*, 2013, 5: 610-615.
- [8] Nakamura A, Imaizumi A, Yanagawa Y, et al. beta (2) - Adrenoceptor activation attenuates endotoxin - induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: 316-325.
- [9] 杨志峰, 王龙, 杨生生, 等. 慢病毒载体介导 I $\kappa$ B 激酶- $\alpha$  (IKK $\alpha$ ) 基因 RNA 干扰转基因小鼠的制备. *生物化学与生物物理进展*, 2007, 34: 215-221.
- [10] Lawrence T, Bebie M. IKK $\alpha$  in the regulation of inflammation and adaptive immunity. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35 Pt 2: 270-272.
- [11] Li T, Morgan MJ, Choksi S, et al. MicroRNAs modulate the noncanonical transcription factor NF - kappaB pathway by regulating expression of the kinase IKK $\alpha$  during macrophage differentiation. *Nat Immunol*, 2010, 11: 799-805.
- [12] Bonizzi G, Bebie M, Otero DC, et al. Activation of IKK $\alpha$  target genes depends on recognition of specific kappaB binding sites by RelB:p52 dimers. *EMBO J*, 2004, 23: 4202-4210.
- [13] Moore KW, de Waal MR, Coffman RL, et al. Interleukin - 10 and the interleukin - 10 receptor. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19: 683-765.
- [14] Wu H, Craft ML, Wang P, et al. IL - 18 contributes to renal damage after ischemia - reperfusion. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19: 2331-2341.
- [15] Micallef MJ, Ohtsuki T, Kohno K, et al. Interferon - gamma - inducing factor enhances T helper 1 cytokine production by stimulated human T cells: synergism with interleukin - 12 for interferon - gamma production. *Eur J Immunol*, 1996, 26: 1647-1651.
- [16] Neighbors M, Xu X, Barrat FJ, et al. A critical role for interleukin 18 in primary and memory effector responses to *Listeria monocytogenes* that extends beyond its effects on Interferon gamma production. *J Exp Med*, 2001, 194: 343-354.
- [17] Swain SL. Interleukin 18: tipping the balance towards a T helper cell 1 response. *J Exp Med*, 2001, 194: F11-F14.

(收稿日期: 2013-05-16)

(本文编辑: 杨克魁)

· 读者·作者·编者 ·

## 中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会杂志社对一稿两投问题的处理声明如下:

(1) 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文章在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部作出说明。(2) 如 1 篇文章已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。(3) 请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。(4) 凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。(5) 编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(6) 一稿两投一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名以及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2 年内将拒绝在中华医学会系列杂志上发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社