

## · 基础研究 ·

# 运动对自发性高血压大鼠血管平滑肌 血红素氧合酶-1 活性及血红素氧合酶-1 mRNA 表达的影响

任彩玲 唐卫东 张钧

**【摘要】** 目的 观察运动对自发性高血压大鼠血管平滑肌血红素氧合酶-1 (HO-1) 活性及 HO-1 mRNA 表达的影响及其作用机制。方法 选取雄性 Wistar 大鼠 12 只 (正常对照组) 以及雄性自发性高血压大鼠 (SHR) 24 只, SHR 大鼠按随机数字表法分为高血压对照组和高血压运动组。高血压运动组每日均进行 60 min 游泳训练, 每周 6 次, 共 9 周。3 组大鼠均每周测量 1 次血压, 并于入组 9 周后检测血管平滑肌 HO-1 的活性和 HO-1 mRNA 的表达, 同时测定其血浆一氧化碳含量。结果 入组 9 周后, 高血压运动组的收缩压接近正常对照组水平, 2 组间比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 高血压对照组的收缩压继续上升, 显著高于组内和其余 2 组各时间点, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。入组 9 周后, 高血压对照组血管平滑肌 HO-1 的活性为 ( $637.94 \pm 73.64$ ), 显著低于正常对照组大鼠的 ( $786.20 \pm 74.70$ ) 和高血压运动组 ( $1036.53 \pm 140.63$ ), 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且高血压运动组血管平滑肌 HO-1 的活性亦显著高于正常对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。高血压对照组血管平滑肌 HO-1 mRNA 的表达为 ( $80.85 \pm 6.95$ ), 显著高于正常对照组的 ( $45.15 \pm 7.65$ ), 且低于高血压运动组的 ( $90.70 \pm 11.20$ ), 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 另外, 高血压运动组血管平滑肌 HO-1 mRNA 的表达显著高于正常对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。入组 9 周后, 高血压对照组的血浆一氧化碳含量显著低于正常对照组和高血压运动组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 运动可以通过增强高血压大鼠血管平滑肌 HO-1 活性和 HO-1 mRNA 表达来降低血压。

**【关键词】** 血红素氧合酶; 高血压; 运动

**The effects of exercise on the activity of heme oxygenases and the expression of heme oxygenase-1 mRNA in vascular smooth muscle tissue of rats with spontaneous hypertension** REN Cai-ling\*, TANG Wei-dong, ZHANG Jun. \*Rehabilitation College of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of exercise on the activity of heme oxygenase-1 (HO-1) and the expression of HO-1 mRNA and the mechanisms involved in the vascular smooth muscle tissue of rats with spontaneous hypertension (SHR). **Methods** Twelve male Wistar rats with normal blood pressure were used as control group (group C). Another 24 male rats with SHR were randomly assigned to one of 2 experimental groups (12 rats per group): an SHR group (group S) and an SHR treated group (group T). Rats in group T were treated with 60 minutes of unloaded swimming exercise 6 times a week for 9 weeks. Their blood pressure was measured once a week. After the nine weeks HO-1 activity as well as the expression of HO-1 mRNA in vascular smooth muscle and the concentration of carbon monoxide in plasma were measured. **Results** After the 9 weeks of training, average systolic blood pressure in group T was close to that of group C. The systolic blood pressure of group S continued to rise, and was significantly higher than that of the other 2 groups at each time point. Average HO-1 activity in group S ( $637.94 \pm 73.637$ ) reduced significantly compared with that of group C ( $786.20 \pm 74.698$ ) or with that of group T ( $1036.53 \pm 140.63$ ). That of group T was significantly higher than that of group C. The average expression of HO-1 mRNA in group S ( $80.85 \pm 6.953$ ) was significantly higher than that of group C ( $45.15 \pm 7.651$ ) and lower than that of group T ( $90.70 \pm 11.20$ ), and the differences were statistically significant at the 5% level of confidence. The average level of expression of HO-1 mRNA in the T group was significantly higher than that of group C. The plasma carbon monoxide content of S group was significantly lower than that of groups C and T. **Conclusions** Exercise can enhance the activity of HO-1 and the expression of HO-1 mRNA in vascular smooth muscle in rats with SHR to reduce blood pressure.

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.02.001

作者单位: 341000 赣州, 江西省赣州市赣南医学院康复学院 (任彩玲); 赣南医学院第一附属医院 (唐卫东); 扬州大学体育学院 (张钧)

【Key words】 Heme oxygenase; Hypertension; Exercise

血红素氧合酶-1 (heme oxygenases, HO-1) 是一种诱导型的应激蛋白, 在心血管疾病的发生、发展中起到重要的作用<sup>[1]</sup>。运动可以引起 HO-1 活性以及 HO-1 mRNA 表达的变化<sup>[2-3]</sup>, 但在血管平滑肌中是否也存在这样的变化尚未见报道。研究显示<sup>[4]</sup>, 自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) 血管平滑肌 HO-1 活性以及 HO-1 mRNA 表达与血压的调节有关。本研究旨在观察运动对 SHR 血管平滑肌 HO-1 活性以及 HO-1 mRNA 表达的影响及其作用机制。

## 材料与方法

### 一、实验动物与分组

选取雄性 Wistar 大鼠 12 只 (正常对照组, 由北京医科大学动物部提供) 和雄性 SHR 大鼠 24 只 (6 周龄, 体重 170 ~ 200 g, 由中科院上海实验动物中心提供), 按随机数字表法将 SHR 大鼠分为高血压对照组和高血压运动组, 每组大鼠 12 只, 分笼饲养, 每笼 4 ~ 5 只, 饲养笼选用塑料制品并配不锈钢罩、玻璃吸水瓶和不锈钢吸水管, 按国家标准固定混合饲料喂养, 各组大鼠每天自由进食饮水。室温 22 °C ~ 24 °C, 湿度为 40% ~ 60%, 自然光照。

### 二、运动方法

高血压运动组大鼠进行游泳训练, 游泳缸体积为 150 cm × 60 cm × 70 cm, 水深 60 cm, 内壁光滑, 水温 (31 ± 1) °C, 第 1 周进行适应性游泳训练, 第 1 天 10 min, 第 2 天 20 min, 第 3 天 30 min, 第 4 天 40 min, 第 5 天 50 min, 第 6 天 60 min, 以后每次游泳 60 min, 每周 6 次, 连续训练 9 周<sup>[4]</sup>。正常对照组和高血压对照组均不进行任何训练。

### 三、血压测定

于各组大鼠清醒状态下采用无创伤鼠尾尾套加压阻断法测量大鼠血压, 以鼠尾光电容积脉搏波随尾套压力下降而重新出现作为收缩压的检测信号。整个测量过程及注意事项均按照 RBP-IB 型大鼠血压计说明书进行。每只大鼠重复 2 ~ 3 次, 每次间隔 1 min 左右, 取其平均值<sup>[5]</sup>。3 组大鼠每周测量血压 1 次。

### 四、评定标准

3 组大鼠均于入组 9 周后检测血管平滑肌 HO-1 的活性和 HO-1 mRNA 的表达, 同时测定其血浆一氧化碳含量。

1. 逆转录-聚合酶链反应 (protocol of reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 检测大鼠血管平滑肌 HO-1 mRNA 水平: 按 Qi 等<sup>[6]</sup>的方法用 Trizol 一步法提取实验各组大鼠心肌、血管总 RNA, 紫

外分光光度计 (SDU-68 型) 定量。取 2 μg RNA 用 M-MLV (moloney murine leukemia virus transcriptase, MMLV) 逆转录酶及 Oligo (dT) 15 Primer 逆转录成单链 cDNA。PCR 反应体积 25 μl: cDNA 2 μl, 400 nmol/L 的 RLX-S 及 RLX-A 引物各 1 μl, 2.5 mmol/L dNTP 1 μl, 含 20 mmol/L MgCl<sub>2</sub> 的 10 × PCR 缓冲液 2.5 μl, TaqDNA 聚合酶 1.25 U, 反应条件: 95 °C 变性 5 min, 94 °C 30 s, 61 °C 30 s, 72 °C 40 s, 热循环 30 次; 取 PCR 产物 1 μl, 加 200 nmol/L 的 β-actin 引物 1 μl, 采用上述相同条件作 PCR。分别取 PCR 的产物各 5 μl, 以 1.5% 琼脂糖电泳分离和溴乙锭染色后, 用凝胶成像及分析扫描仪测 446 bp (HO-1 产物) 和 291 bp (β-actin 产物) 的光密度, 以 β-actin mRNA 标准化。

2. 血管组织 HO-1 活性测定: 参照 Morita 等<sup>[7]</sup>的方法并稍有改良, 利用组织细胞中的氧化还原系统, 外源性加入辅酶还原型辅酶 II, 6-磷酸葡萄糖脱氢酶和 HO-1 的底物血色素, 后者在 HO-1 的作用下生成胆绿素, 胆绿素很快转变成胆红素。在紫外分光光度计上测定胆红素的生成量即可反应 HO-1 的活性。步骤: 用普鲁卡因腹腔麻醉大鼠, 取动脉和心脏冻于 -70 °C 冰箱待测。参照 Mahin 等<sup>[8]</sup>的方法, 取 100 mg 血管平滑肌组织加入 5 倍体积的冷缓冲液, 用匀浆器在冰浴中匀浆, 经过滤 2 次后再离心 2 次 (分别为 800 × g 离心 10 min 和 13 500 × g 离心 20 min) 以去除线粒体。取上清液再进行超速离心 (10 5000 × g 离心 90 min) 以分离微粒体成分, 所得沉淀 (含微粒体) 用 100 mM 焦磷酸盐冲洗 2 次以除去血红蛋白, 然后用 100 mM 磷酸钾缓冲液制成含微粒体成分的悬液, 并使此溶液的蛋白终浓度为 4.0 mg/ml。参照 Tanaka 等<sup>[9]</sup>的方法从鼠肝中粗提纯胆绿素还原酶备用。用 Yoshida 等<sup>[10]</sup>的方法分析 HO-1 的活性: 终容积 2 ml 的反应混合液中含有 100 μmmol/L 磷酸钾, 胆绿素还原酶 1 mg G-6-PD0.2 单位, 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 0.8 mmol/L, 6-磷酸葡萄糖 1 mmol/L, 25 mmol/L 的氯血红素 20 μl, 1 ml 鼠主动脉微粒体部分, 37 °C 水浴孵育 60 min, 最后加入 10 μl 的 50% 的氯化亚汞, 终止反应。用双波长紫外分光光度计在 464 nm 和 530 nm 的波长测定 OD 值, 然后在胆红素标准曲线上查得相应的胆红素浓度, 根据所测定的胆红素的显色程度应用 40 mmol/L/cm 的消光系数计算, 并校正重量。微粒体制剂及粗提纯胆绿素还原酶制剂中的蛋白浓度用紫外分光光度法测定, 计算公式: 蛋白浓度 C (mg/ml) = 1.45 × OD<sub>280</sub> - 0.74 × OD<sub>260</sub>。

3. 血浆一氧化碳含量测定: 参照 Chalmers<sup>[11]</sup>的方

法并稍作改良。根据碳氧血红蛋白(HbCO)和氧合血红蛋白(HbO<sub>2</sub>)吸收光谱的差异,选择了碳氧血红蛋白吸光度之差最大而氧合血红蛋白吸光度之差为零的两个波长(568 nm 和 581 nm),应用双波长分光光度计法测定血浆和肺组织匀浆在这两个波长下的吸光度之差( $\Delta D$ ),而后将  $\Delta D$  代入由标准曲线得出的公式中,求出碳氧血红蛋白的百分比。标准曲线是将 100% 碳氧血红蛋白和 100% 氧合血红蛋白按不同比例配制,在 568 nm 和 581 nm 下求得的碳氧血红蛋白%与  $\Delta D$  的相关曲线。参考 Chalmers 公式<sup>[11]</sup>计算一氧化碳含量:血浆一氧化碳( $\mu\text{mol/L}$ ) = 碳氧血红蛋白(%)  $\times$  血红蛋白( $\text{mg/L}$ )  $\times$  4000 / (64 456  $\times$  100  $\times$  X) [式中 X 为所测血浆的容积(ml),64 456 为 Hb 分子量]。

### 五、统计学分析

实验结果均以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS 11.0 版统计学软件进行单因素方差分析,均数的两两比较用 SNK-*q* 检验及 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、入组后 3 组大鼠收缩压的变化

入组后当天,高血压对照组和高血压运动组的收缩压均显著高于正常对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );入组 4 周后,高血压运动组的收缩压较入组后当天略有下降,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而高血压对照组的收缩压较入组后当天显著上升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );入组 9 周后,高血压运动组的收缩压接近正常对照组水平,2 组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),高血压对照组的收缩压继续上升,显著高于组内和其余 2 组各时间点,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 入组后 3 组大鼠收缩压的变化  
[mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),  $\bar{x} \pm s$ ]

| 组别     | 只数 | 入组后当天                         | 入组 4 周后                        | 入组 9 周后                        |
|--------|----|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 正常对照组  | 12 | 160.2 $\pm$ 0.96              | 159.9 $\pm$ 1.08               | 160.8 $\pm$ 1.23               |
| 高血压对照组 | 12 | 167.0 $\pm$ 1.58 <sup>a</sup> | 181.2 $\pm$ 1.30 <sup>ab</sup> | 194.0 $\pm$ 1.58 <sup>ab</sup> |
| 高血压运动组 | 12 | 167.8 $\pm$ 1.79 <sup>a</sup> | 164.4 $\pm$ 1.82 <sup>ac</sup> | 161.2 $\pm$ 1.92 <sup>bc</sup> |

注:与正常对照组同时点比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与组内入组后当天比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与高血压对照组同时点比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$

### 二、入组 9 周后 3 组大鼠主动脉平滑肌 HO-1 活性及 HO-1mRNA 表达变化

入组 9 周后,高血压对照组血管平滑肌 HO-1 的活性为(637.94  $\pm$  73.64),显著低于正常对照组大鼠的(786.20  $\pm$  74.70)和高血压运动组的(1036.53  $\pm$  140.63),差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),且高血压运动组血管平滑肌 HO-1 的活性亦显著高于正常对照

组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。高血压对照组血管平滑肌 HO-1mRNA 的表达为(80.85  $\pm$  6.95),显著高于正常对照组的(45.15  $\pm$  7.65),且低于高血压运动组的(90.70  $\pm$  11.20),差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),另,高血压运动组血管平滑肌 HO-1mRNA 的表达显著高于正常对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表 2。

### 三、入组 9 周后 3 组大鼠血浆一氧化碳含量的变化

入组 9 周后,高血压对照组的血浆一氧化碳含量显著低于正常对照组和高血压运动组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表 2。

表 2 大鼠主动脉平滑肌 HO-1 的活性及 HO-1mRNA 的表达变化( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | 只数 | HO-1 活性                            | HO-1mRNA 表达                     | 血浆一氧化碳 (nmol/ml)              |
|--------|----|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 正常对照组  | 12 | 786.20 $\pm$ 74.70                 | 45.15 $\pm$ 7.65                | 13.74 $\pm$ 1.27              |
| 高血压对照组 | 12 | 637.94 $\pm$ 73.64 <sup>a</sup>    | 80.85 $\pm$ 6.95 <sup>a</sup>   | 10.77 $\pm$ 1.07 <sup>a</sup> |
| 高血压运动组 | 12 | 1036.53 $\pm$ 140.63 <sup>ab</sup> | 90.70 $\pm$ 11.20 <sup>ab</sup> | 14.79 $\pm$ 1.03 <sup>b</sup> |

注:与正常对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与高血压对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

## 讨 论

有研究发现,长期中等强度有规律的运动能降低患者的血压,对高血压有一定的防治作用<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,高血压运动组大鼠的血压较高血压对照组显著下降,说明运动有一定的降压作用,能有效地抑制血压的进一步增高。9 周游泳运动后高血压运动组 SHR 大鼠血压显著降低( $P < 0.01$ ),说明运动对高血压的作用受运动时间的影响。

近来研究表明,在血管内皮细胞和平滑肌细胞都有 HO-1 活性表达<sup>[13]</sup>,通过这一途径生成的血浆一氧化碳可激活 sGC(可溶性鸟苷酸环化酶)<sup>[14]</sup>,进而松弛血管平滑肌。有实验证实,HO-1 的作用底物血红素可急性降低高血压鼠增高的血压,但不能降低正常血压鼠的血压<sup>[15]</sup>。本研究发现,与正常的 Wistar 大鼠比较,SHR 大鼠的 HO-1 mRNA 表达增高,但是其 HO-1 的活性却降低,同时相应的血浆一氧化碳含量也下降,说明高血压的发生、发展与机体内源性一氧化碳含量有关。这可能是抗氧化的结果,随着血压的增高,机体内有细胞毒性作用的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS, 包括 O<sub>2</sub><sup>-</sup>·、OH· 和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 等)开始增加,HO-1mRNA 表达的增高可能是对组织损伤活性氧族(reactive oxygen species, ROS)的应激反应。HO-1mRNA 表达的增高可以提高机体 HO-1 的含量,使机体的抗氧化剂胆红素产生增加,胆红素有很强的抗氧化损伤能力,能够捕获和清除自由基<sup>[16]</sup>,HO-1 的抗氧化作用可能是通过分解血红素产生胆红素来完成的。

卢开信等<sup>[17]</sup>的研究显示,运动可以刺激大鼠主动脉平滑肌 HO-1 的上调,并促使相应 CO 的生成量增加,通过环磷酸鸟苷途径松弛血管,增加血液流注。说明运动对血管张力的调节机制中,有 HO-CO 介导的环磷酸鸟苷途径。本研究也发现,高血压运动组大鼠的主动脉组织 HO-1mRNA 表达和 HO-1 活性增高,其一氧化碳的生成量也同时增加,说明运动可以提高 HO/CO 系统的表达和活性,并达到降低血压的目的。其作用机制可能为:①运动可诱导上调 HO-1 的活性,增加内源性一氧化碳的产生,提高机体环磷酸鸟苷的含量,发挥它的第二信使作用,降低蛋白激酶的活性,抑制 Ca<sup>2+</sup> 的内流,减少缩血管活性物质(如内皮素-1 等)的释放,从而舒张血管,降低血压;②一氧化碳可以通过调节下丘脑中枢的血压来减少血管加压素的释放降低血压;③一氧化碳也可以通过抑制外周血管对压力感受器的反应敏感性来降低血压;④HO-1/CO 与 iNOS/NO 系统通过代偿作用来降低血压。

综上所述,运动可以通过增强高血压大鼠血管平滑肌 HO-1 活性和 HO-1mRNA 表达来降低血压。

#### 参 考 文 献

- [1] Durante W. Protective role of heme oxygenase-1 against inflammation in atherosclerosis. *Front Biosci*, 2011, 17: 2372-2388.
- [2] Jorquera G, Juretić N, Jaimovich E, et al. Membrane depolarization induces calcium-dependent upregulation of Hsp70 and Hmox-1 in skeletal muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 297: 581-590.
- [3] He Z, Hu Y, Feng L, et al. Association between HMOX-1 genotype and cardiac function during exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2008; 33: 450-460.
- [4] Schuhmacher S, Wenzel P, Schulz E, et al. Pentaerythritol tetranitrate improves angiotensin II-induced vascular dysfunction via induction of heme oxygenase-1. *Hypertension*, 2010, 55: 897-904.
- [5] 任彩玲, 王学柱, 张钧. 运动对自发性高血压大鼠主动脉血管内皮细胞 HSP90 表达的影响. *中国运动医学杂志*, 2011, 5: 461-466.
- [6] Qi YF, Dong LW, Pan CS, et al. Adrenomedullin induces heme oxygenase-1 gene expression and cGMP formation in rat vascular smooth muscle cells. *Peptides*, 2005, 26: 1257-1263.
- [7] Morita T, Kourembanas S. Endothelial cell expression of vasoconstrictors and growth factors is regulated by smooth muscle cell-derived carbon monoxide. *Clin Invest*, 1995, 96: 2676-2682.
- [8] Mahin D, Maines H, Kappas, et al. The degradative effects of porphyrins and heme compounds on components of the microsomal mixed function oxidase system. *J Biol Chem*, 1975, 256: 2364-2369.
- [9] Tanaka H, Bassett DR, Howley ET, et al. Swimming training lowers the resting blood pressure in individuals with hypertension. *J Hypertens*, 1997, 15: 651-657.
- [10] Yoshida T, Kurella M, Beato F, et al. Monitoring changes in gene expression in renal ischemia-reperfusion in the rat. *Kidney Int*, 2002, 61: 1646-1654.
- [11] Chalmers AH. Simple, sensitive measurement of carbon monoxide in plasma. *Clin Chem*, 1991, 37: 1442-1445.
- [12] Stabouli S, Papakatsika S, Kotsis V. The role of obesity, salt and exercise on blood pressure in children and adolescents. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011, 9: 753-761.
- [13] Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation*, 2002, 12: 2530-2532.
- [14] Marks GS, Brien K, Nakatsu, et al. Does carbon monoxide have a physiological function? *Trends Pharmacol Sci*, 1991, 12: 185-188.
- [15] Ndisang JF, Wu L, Zhao W, et al. Heme oxygenase-2: endothelial and neuronal localization and role in endothelium-dependent relaxation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 795-798.
- [16] Zakhary R, Gaine SP, Dinerman JL, et al. Induction of heme oxygenase-1 and stimulation of cGMP production by hemin in aortic tissues from hypertensive rats. *Blood*, 2003, 101: 3893-3900.
- [17] 卢开信, 黄叔怀. 不同运动负荷对大鼠主动脉平滑肌 HO-CO 系统的影响. *中国运动医学杂志*, 2002, 11: 570-573.

(修回日期: 2011-12-16)

(本文编辑: 阮仕衡)

· 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,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用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 篇文稿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做出说明。

2. 如 1 篇文稿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实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,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. 一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位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,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表;并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