

· 基础研究 ·

不同形式的运动训练对血管性痴呆大鼠学习记忆及前额叶皮质区突触素及突触后致密物-95 表达的影响

董军涛 郑修元 林阳阳 燕铁斌 何晓阔 赵敬璞 录欣欣

【摘要】目的 研究不同形式的运动训练(自主运动、强迫运动和功能性电刺激诱导的运动)对血管性痴呆(VD)大鼠学习记忆功能的恢复及前额叶皮质区突触素(SYP)、突触后致密物-95(PSD-95)表达的影响。**方法** 选择 Wistar 雄性大鼠 40 只,按随机数字表法分为模型组、假手术组、自主运动组、强迫运动组和功能性电刺激组,每组 8 只。采用双侧颈总动脉永久性结扎的方法制作 VD 模型,假手术组大鼠麻醉但不阻断颈总动脉。造模成功 1 周后,自主运动组大鼠在跑轮上自由运动,每日 270 m;强迫运动组在电动跑轮上行强迫运动,每日 270 m;功能性电刺激组采用功能性电刺激模拟大鼠前肢在跑轮上行走时的动作,按 9 m/min 的速度每日运动 3 次,每次 10 min;模型组和假手术组造模成功后置于笼中自由活动。5 组大鼠均于造模成功 3 周后,采用新奇事物识别实验测试大鼠学习记忆能力,测试后立即取大鼠前额叶皮质采用 Western blot 技术检测上述各组突触素、突触后致密物-95 的表达。**结果** 自主运动组、强迫运动组和功能性电刺激组大鼠新奇事物认知指数分别为 (0.65 ± 0.15) 、 (0.59 ± 0.12) 和 (0.62 ± 0.14) ,较模型组的 (0.45 ± 0.13) 均有明显升高,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。自主运动组、强迫运动组和功能性电刺激组大鼠前额叶皮质区 PSD-95 表达水平分别为 (1.01 ± 0.05) 、 (0.95 ± 0.15) 和 (1.06 ± 0.09) ,较模型组的 (0.58 ± 0.15) 均有明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 自主运动、强迫运动和功能性电刺激诱导的运动均可改善 VD 大鼠的学习记忆能力,其可能机制是自主运动、强迫运动和功能性电刺激诱导的运动均可促进前额叶皮质区突触后致密物-95 的表达,但对突触素的表达影响不大。

【关键词】 血管性痴呆; 运动训练; 学习记忆; 突触素; 突触后致密物-95

The effects of exercise on learning and memory and on the expression of synaptophysin and postsynaptic density protein 95 in the prefrontal cortex Dong Juntao*, Zheng Xiuyuan, Lin Yangyang, Yan Tiebin, He Xiaokuo, Zhao Jingpu, Lu Xinxin. * Department of Rehabilitation Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Yan Tiebin, Email: dr.yan@126.com

【Abstract】 Objective To study the effects of different types of exercise training on learning and memory, as well as on the expression of synaptophysin (SYP) and on postsynaptic density protein 95 (PSD-95) in rats in which a model of vascular dementia had been created. **Methods** Forty male Wistar rats were divided randomly into a voluntary exercise group (V-EX), a forced exercise group (F-EX), an involuntary exercise group (I-EX), a vascular dementia group (VD) and a sham-operation group (Sham), with 8 rats in each group. Two-vessel occlusion (2-VO) of the arteria carotis communis was used to create a model of vascular dementia in all of the rats except those in the sham-operation group. Beginning one week after the surgery, the V-Ex rats were free to run in a running wheel. The F-EX rats were forced to run 270 m a day in an electric wheel. The I-EX rats were stimulated to imitate the gait pattern of their forelimbs running at 9 m/min three times a day for 10 minutes each time. No special training was given to the rats in the other 2 groups. Three weeks after the surgery, their learning and memory were tested using a novel object recognition test. Immediately after the test, their prefrontal cortex was sampled and the expression of SYP and PSD-95 was detected using western blotting. **Results** The average novel object recog-

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.09.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171863)

作者单位:510120 广州,中山大学孙逸仙纪念医院康复医学科(董军涛、郑修元、林阳阳、燕铁斌、赵敬璞、录欣欣);湖北省十堰市太和医院康复医学科(何晓阔)

通信作者:燕铁斌,Email:dr.yan@126.com

nitition indices of the rats in the V-EX, F-EX and I-EX groups were all significantly higher than that of the VD group. Average PSD-95 expression was also significantly higher than in the VD group. **Conclusion** Exercise, whether voluntary, forced or induced by functional electrical stimulation can improve learning and memory in vascular dementia, at least in rats. The mechanism is possibly that the training can increase the expression of PSD-95 in the prefrontal cortex, though not SYP.

【Key words】 Vascular dementia; Exercise; Learning; Memory; Synaptophysin; Postsynaptic density protein 95

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是由各种脑血管疾病所导致的严重认知功能障碍综合征。VD 患者存在记忆、语言、视空间、执行、计算和理解判断等认知功能障碍,严重影响其日常生活活动能力,同时也给家庭和社会带来沉重负担^[1]。目前,临床上常采用多奈哌齐、吡拉西坦、银杏叶制剂等药物治疗 VD,但效果并不理想,且存在不同程度的不良反应^[2]。研究证实,康复训练在改善运动障碍的同时,也可促进认知功能的改善^[3]。学习记忆是最基本的认知功能之一,其形成的神经生理学基础为突触可塑性^[4],因此,与突触结构相关的蛋白表达水平的变化可影响学习记忆功能。突触素 (synaptophysin, SYP) 是突触前囊泡膜上重要的标志蛋白,对突触小泡的胞吐起重要作用^[5];而突触后致密物 (postsynaptic density-95, PSD-95) 是突触后膜内侧的特化结构,参与突触后信号转导的调节和整合,在学习记忆的形成过程中发挥重要作用^[6]。前额叶皮质还与学习记忆的形成有关,主要负责记忆的编码和提取^[7]。尽管运动训练可以改善突触可塑性,影响认知功能,但不同的运动形式对 VD 大鼠学习记忆的影响是否存在差异,特别是功能性电刺激诱导的非自主运动能否通过影响 VD 大鼠前额叶皮质 SYP、PSD-95 的表达来产生类似于自主运动的作用效果尚不清楚。本研究采用双侧颈总动脉永久性结扎法制作 VD 模型,采用新奇事物识别实验比较了大鼠在不同干预模式干预前、后的学习记忆能力,并采用蛋白质印迹法 (Western blot) 技术比较了各组大鼠前额叶皮质 SYP、PSD-95 的表达量,旨在探讨不同形式的运动训练对 VD 大鼠学习记忆能力以及突触素、突触后致密物-95 表达的影响。

材料与方法

一、实验动物与分组

选取成年 Wistar 雄性大鼠 40 只,体重 250 ~ 300 g,无特定病原体 (specific pathogen free, SPF),由中山大学北校区实验动物中心提供 (合格证号: 44008500002702)。按随机数字表法分为模型组、假手术组、自主运动组、强迫运动组和功能性电刺激组,每组 8 只。

二、主要试剂

兔来源 SYP、PSD-95 单克隆抗体、鼠来源磷酸甘

油醛脱氢酶 (glyceraldehydes phosphate dehydrogenase, GADPH) 单克隆抗体、羊抗兔免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、兔抗鼠 IgG 均购自美国 Abcam 公司,化学发光显影液购自美国 Millipore 公司,电泳仪、电转仪、凝胶成像系统购自美国 Bio-Rad 公司。

三、VD 模型制作

模型组、自主运动组、强迫运动组和功能电刺激组均采用双侧颈总动脉永久性结扎法制作 VD 模型。大鼠禁食、不禁水 12 h 后,用 10% 水合氯醛 (0.30 ml/kg 体重) 腹腔注射麻醉,取仰卧位固定,碘酒消毒,行颈正中切口,钝性分离双侧颈总动脉,以“0”号线结扎动脉的近端和远端,从中间剪断,阻断双侧颈总动脉的血流,逐层缝合切口,术后放回笼中饲养。假手术组大鼠麻醉和手术过程与其余 4 组一致,但不阻断颈总动脉。

四、功能性电刺激组电极线植入

功能性电刺激组大鼠造模成功后,剃去其前肢毛发,显露前肢皮肤,在大鼠前肢行纵形切口,长度约 2 ~ 3 cm;将四根圆形绝缘电极线分别由大鼠颈后部沿皮下穿至两前肢皮肤切口处,用功能性电刺激治疗仪定位前肢指总伸肌和桡侧腕长伸肌的位置,将电极线的一段分别固定于指总伸肌和桡侧腕长伸肌肌腹处,另一端缝于大鼠颈后部皮下,并留少许暴露于皮外。

五、治疗方法

5 组大鼠均于造模成功 1 周后进行如下运动训练。

自主运动组:大鼠在跑轮 (直径 31.8 cm, 宽度 10 cm, 周长 1 m, 旋转阻力约相当于 100 g 物体的重力) 上自由运动,通过传感器记录运动的圈数,每日 270 m,连续训练 2 周。

强迫运动组:大鼠在电动跑轮 (直径 31.8 cm, 长度 40 cm, 周长 1 m, 转速 9 m/min) 上行强迫运动,总治疗时间为 30 min/d,每次 10 min,中间休息 10 min,每日 270 m,连续训练 2 周。

功能性电刺激组:采用功能性电刺激模拟大鼠前肢在跑轮上行走时的动作,频率 100 Hz,脉宽 300 μ s,波升:波降 = 1:1,通:断 = 1:1,电流强度为 4 ~ 6 mA,按 9 m/min 的速度每日运动 3 次,每次 10 min,每次间歇 10 min,连续训练 2 周。

模型组及假手术组:不做任何训练,置于笼中自由活动,常规饲养。

六、学习记忆能力的评定

5 组大鼠均于造模成功 3 周后采用新奇事物识别实验^[8]评定大鼠的学习记忆能力。实验所用的敞箱由黑色不反光的有机材料制成,其长、宽、高分别为 80 cm、80 cm、60 cm。选择“不同颜色的可乐罐”(有一定的重量,不会被大鼠推动)作为供大鼠识别的物体,将其分成 A、B 两组,每组各两个识别物(A1、A2、B1、B2),组间形态相似,组内完全相同,且大鼠在生活环境从未见过。将敞箱放置在固定光源下方,在整个实验过程中保持位置及光源不变。为保证环境安静,实验过程中尽量减少室内各种声源。在敞箱的正上方安放摄像机,记录大鼠在敞箱内的活动情况。实验开始前 2 d,每天将各组大鼠放于空箱中进行适应性自由活动 1 次,每次 10 min。正式实验分为训练阶段和测试阶段,时间间隔为 2 h。训练阶段:在敞箱两个固定位置(距边缘 20 cm 处)各放置一个供大鼠识别物 A1 和 A2,动物背对物体放入敞箱内,自由活动 5 min 后将大鼠放回原笼饲养。测试阶段:将敞箱内的识别物 A1 或 A2 中任意一个换成识别物 B1 或 B2,大鼠背对识别物放入敞箱内,计时 5 min。

大鼠探索“识别物体”行为的判断标准:大鼠直接用鼻子、胡须、前肢触碰识别物体,或鼻子或胡须与识别物体的间隔 ≤ 2 cm。大鼠趴在“识别物体”上向四周空间探索或在识别物体附近转身、下蹲均不作为探索行为。实验结束后由实验人员根据录像分析大鼠探索物体的行为,使用秒表分别记录探索左、右物体的时间(单位为 s)。大鼠在训练阶段探索物体 A1、A2 的时间,记录为 a1、a2,探寻指数分别以 ia1、ia2 表示, $ia1 = a1 / (a1 + a2)$, $ia2 = a2 / (a1 + a2)$;再测试阶段探索物体 A、B 的时间,记录为 a、b,认知指数分别以 ia、ib 表示, $ia = a / (a + b)$, $ib = b / (a + b)$ 。

七、Western blot 技术

5 组大鼠均于新奇事物识别实验结束后即刻采用 10% 水合氯醛过量麻醉的方法处死大鼠并迅速取脑,分离大脑前额叶皮质,按 100 mg/1 ml 的比例添加由

1% 蛋白酶抑制剂和 1% 磷酸酶抑制剂组成的裂解液,超声匀浆裂解,离心,吸取上清液,分装后置于 -80°C 超低温冰箱中保存待用。采用二辛可宁酸(bicinchoninic acid,BCA)法测定蛋白浓度。用微量加样器吸取 25 μl 样品,在 10% 的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺中电泳,并将蛋白转移至聚偏氟乙烯(polyvinylidene fluoride,PVDF)膜上,将膜置于 5% BSA 封闭液中,室温封闭 1 h,切割所需分子量处的 PVDF 膜,放入一抗离心管内 4°C 摇床上过夜;用吐温-三羟甲基氨基甲烷缓冲盐溶液(tris buffered saline with tween 20,TBST)漂洗 3 次,放入二抗离心管内室温孵育 1 h。应用底物化学发光显示反应产物,bio-medical 凝胶成像系统显影。采用 Image J 图像分析系统对各条带进行灰度分析,目标蛋白(SYP、PSD-95)条带的灰度值与内参 GADPH 灰度值的之比即该蛋白的光密度比值。

八、统计学方法

应用 SPSS 17.0 版统计软件对数据进行统计学处理,数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,经方差齐性及正态性检验后,各组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间两两比较采用 LSD 检验,设置 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

造模成功 3 周后,假手术组、自主运动组、强迫运动组和功能组电刺激组大鼠新奇事物认知指数均明显高于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而假手术组、自主运动组、强迫运动组和功能组电刺激组 4 组间两两比较,差异则无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

造模成功 3 周后,假手术组、自主运动组、强迫运动组和功能组电刺激组大鼠前额叶皮质区 SYP 表达水平略高于模型组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$);假手术组、自主运动组、强迫运动组和功能组电刺激组大鼠前额叶皮质区 PSD-95 表达水平均明显高于模型组,且差异有统计学意义($P < 0.05$);假手术组、自主运动组、强迫运动组和功能组电刺激组 4 组间两两比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1 和图 1。

表 1 5 组大鼠行为学测试指数及前额叶皮质蛋白表达水平($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	探寻指数 ia1	探寻指数 ia2	认知指数 ia	认知指数 ib	SYP/GADPH	PSD-95/GADPH
假手术组	8	0.51 ± 0.12	0.48 ± 0.15	0.32 ± 0.14	0.68 ± 0.15^a	1.29 ± 0.12	1.21 ± 0.07^a
模型组	8	0.52 ± 0.13	0.48 ± 0.11	0.55 ± 0.11	0.45 ± 0.13	1.03 ± 0.06	0.58 ± 0.15
功能性电刺激组	8	0.49 ± 0.16	0.51 ± 0.12	0.38 ± 0.15	0.62 ± 0.14^a	1.17 ± 0.17	1.06 ± 0.09^a
强迫运动组	8	0.52 ± 0.14	0.48 ± 0.13	0.41 ± 0.13	0.59 ± 0.12^a	1.04 ± 0.06	0.95 ± 0.15^a
自主运动组	8	0.51 ± 0.11	0.49 ± 0.18	0.35 ± 0.14	0.65 ± 0.15^a	1.13 ± 0.11	1.01 ± 0.05^a

注:与模型组比较,^a $P < 0.05$

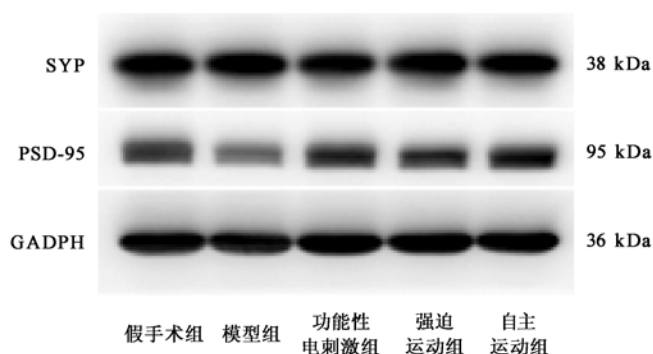


图 1 5 组大鼠前额叶皮质 SYP、PSD-95 蛋白表达

讨 论

目前的研究认为,与学习记忆能力相关的脑区包括内侧颞叶系统、前额叶皮质、间脑、杏仁核、小脑、Meynert 基底核和纹状边缘区等^[9]。在研究 VD 的病理生理机制时,常选择双侧颈总动脉永久性结扎法制作动物模型^[10]。有研究指出,VD 引起的认知损害通常与脑组织广泛存在的小缺血灶或血管损害有关,造模后第 3 天,前额叶皮质区可出现白质稀疏和神经元萎缩^[11]。在评价因皮质损伤所致的认知损害时,常采用新奇事物识别实验,该实验过程中不存在电击、强迫游泳等强迫性行为,也无需禁食,主要依赖动物的天性^[12]。

新奇事物识别实验包括训练阶段和测试阶段^[8],本研究中,5 组大鼠的探寻指数组间差异无统计学意义,提示 5 组大鼠对左右两个物体的探寻机会是均等的,不存在倾向性,可以排除因探寻机会不均等所造成的误差。本研究结果显示,自主运动组、强迫运动组和功能电刺激组大鼠的新奇事物认知指数均明显高于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但 3 组间两两比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示 3 种形式的运动训练均可促进 VD 大鼠学习记忆能力的恢复,尽管从数值上来看,自主运动的效果略优于功能电刺激和强迫运动,但尚不能区分何种运动形式为最佳,还需增大样本量,通过进一步研究来加以验证。

有临床研究证实,运动训练不仅可以提高健康人群的认知水平,还可以显著改善因脑卒中、脑外伤、阿尔茨海默病和帕金森病等疾病所致的认知障碍^[13]。目前,针对运动训练的基础研究主要侧重于运动训练改善认知障碍的机制研究。Langdon 等^[14]将 VD 模型大鼠分为模型组、假手术组和治疗组,仅治疗组于造模成功后接受为期 16 周的运动训练,造模 16 周后,模型组和治疗组的学习记忆能力较假手术组均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),但治疗组的学习记忆能力亦显著优于模型组,差异有统计学意义($P <$

0.05);经形态学检测发现,治疗组大鼠海马 CA1 区神经元胞体的大小更接近假手术组,仅数量较之减少。该研究认为,运动训练不仅能增加海马 CA1 区神经元的数目,还有利于保持神经细胞形态的稳定。Bolduc 等^[15]的研究发现,运动训练可增加脑部的血液供应,并促进大脑皮质、小脑和海马等脑区的血管再生。本研究结果显示,无论何种形式的运动训练,均可改善 VD 大鼠前额叶皮质区 PSD-95 的表达水,该结果提示,运动训练可通过改善突触后膜的结构可塑性,影响 VD 大鼠的学习记忆能力;而前额叶皮质区 SYP 的表达水平虽有所升高,但未表现出统计学差异,其可能的因素有:治疗周期不足或运动训练与 SYP 表达的关系不大。

功能性电刺激是利用一定强度的低频脉冲电流,通过预先设定的程序来刺激一组或多组肌肉,诱发肌肉运动或模拟正常的运动,以达到改善或恢复被刺激肌肉或肌群功能的目的^[16]。20 世纪 60 年代,功能性电刺激开始应用于脑卒中运动障碍的康复,主要是作为一种“支具”替代丧失的神经功能,以恢复偏瘫肢体的功能活动^[17]。功能性电刺激在应用时要求所刺激的肢体解剖上具备完整的神经传导通路,即由中枢神经系统(脑和脊髓)损伤所导致的运动障碍,其特点是可以产生即刻的功能性活动。国内有学者报道,使用信号式功能性电刺激可促进脑卒中患者神经功能恢复,改善情绪障碍,提高认知功能^[18]。基础研究证实,功能性电刺激可通过上调脑梗死大鼠大脑皮质、海马及纹状体等脑区脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达水平,以促进梗死后肢体运动功能的恢复;而 BDNF 能改善神经可塑性,在学习记忆的形成中发挥重要作用^[19]。

本课题组在临床工作中发现,VD 患者的自主运动能力呈明显下降趋势,且常伴有不同程度的运动障碍。结合本研究结果,本课题组认为,采用功能性电刺激治疗 VD 患者不仅可以改善患者的运动功能,还可对患者的认知功能产生积极的影响。需指出的是,本研究尚未从电生理机制上研究功能性电刺激治疗对突触功能可塑性的影响,本课题组将在后续的研究中做进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] 贾建平. 神经病学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2008:205-206.
- [2] Rockwood K, Mitnitski A, Black SE, et al. Cognitive change in donepezil treated patients with vascular or mixed dementia[J]. Can J Neurol Sci, 2013, 40(4):564-571.
- [3] Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for persons with mild to moderate dementia of the Alzheimer's or vascular type: a review[J]. Alzheimers Res Ther, 2013, 5

- (4);35.
- [4] Richter JD, Klann E. Making synaptic plasticity and memory last: mechanisms of translational regulation[J]. Genes Dev, 2009, 23(1): 1-11.
- [5] Yong Z, Yan L, Gao X, et al. Effects of thienorphine on synaptic structure and synaptophysin expression in the rat nucleus accumbens[J]. Neuroscience, 2014, 274:53-58.
- [6] Ehrlich I, Klein M, Rumpel S, et al. PSD-95 is required for activity-driven synapse stabilization[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(10):4176-4181.
- [7] Otten LJ, Rugg MD. Task-dependency of the neural correlates of episodic encoding as measured by fMRI[J]. Cereb Cortex, 2001, 11(12):1150-1160.
- [8] Ennaceur A, Meliani K. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. III. Spatial vs non-spatial working memory[J]. Behav Brain Res, 1992, 51(1):83-92.
- [9] 刘永红, 柏林. 学习记忆相关脑区[J]. 第一军医大学分校学报, 2003, 26(2):153-154.
- [10] Farkas E, Luiten PG, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases[J]. Brain Res Rev, 2007, 54(1):162-180.
- [11] Jellinger KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia[J]. Acta Neuropathol, 2007, 113(4):349-388.
- [12] Bevens RA, Besheer J. Object recognition in rats and mice; a one-trial non-matching-to-sample learning task to study "recognition memory"[J]. Nat Protoc, 2006, 1(3):1306-1311.
- [13] Gomez-Pinilla F, Hillman C. The influence of exercise on cognitive abilities[J]. Compr Physiol, 2013, 3(1):403-428.
- [14] Langdon KD, Granter-Button S, Harley CW, et al. Cognitive rehabilitation reduces cognitive impairment and normalizes hippocampal CA1 architecture in a rat model of vascular dementia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(6):872-879.
- [15] Bolduc V, Thorin-Trescases N, Thorin E. Endothelium-dependent control of cerebrovascular functions through age; exercise for healthy cerebrovascular aging[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305(5):H620-H633.
- [16] Rushton DN. Functional electrical stimulation[J]. Physiol Meas, 1997, 18(4):241-275.
- [17] Thrasher TA, Popovic MR. Functional electrical stimulation of walking: function, exercise and rehabilitation[J]. Ann Readapt Med Phys, 2008, 51(6):452-460.
- [18] 张安静, 李丽, 白玉龙, 等. 信号式功能性电刺激对脑卒中患者认知功能的影响[J]. 中国康复, 2011, 26(4):253-255.
- [19] Ke Z, Yip YP, Li L, et al. The effects of voluntary, involuntary, and forced exercises on brain-derived neurotrophic factor and motor function recovery: a rat brain ischemia model[J]. PLoS One, 2011, 6(2):e16643.

(修回日期:2015-08-01)

(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