

· 基础研究 ·

铁代谢在有氧运动改善动脉粥样硬化小鼠心肌细胞凋亡中的作用机制研究

刘西花¹ 马甜甜² 秦芳² 于子夫² 高杰³

¹山东中医药大学附属医院, 济南 250014; ²山东中医药大学康复医学院, 济南 250355; ³山东省妇幼保健院妇幼健康发展研究中心, 济南 250014

通信作者: 高杰, Email: agao1224@163.com

【摘要】 目的 探讨铁代谢在有氧运动改善动脉粥样硬化(AS)小鼠心肌细胞凋亡中的作用机制。**方法** 选取 8 周龄雄性 ApoE^{-/-} 基因敲除小鼠, 采用随机数字表法将其分为对照组、模型组及有氧运动组, 每组 9 只小鼠。模型组及有氧运动组小鼠均给予“西方类型”膳食饲料喂养 12 周以制作 AS 动物模型, 有氧运动组小鼠在制模期间同时进行有氧运动干预, 持续训练 12 周, 对照组小鼠则给予正常饲料喂养。于训练 12 周后采用 TUNEL 染色法检测各组小鼠心肌细胞凋亡情况; 采用免疫组化技术检测各组小鼠心肌组织中铁蛋白重链 1 (FTH1)、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 表达; 采用 Western blot 技术检测各组小鼠心肌组织中 FTH1、GPX4 蛋白水平; 采用普鲁士蓝染色检测各组小鼠心肌组织中铁沉积情况; 通过试剂盒检测各组小鼠心肌组织中铁、丙二醛(MDA)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)含量。**结果** TUNEL 染色结果显示模型组出现明显心肌细胞凋亡, 有氧运动组心肌凋亡情况较模型组明显减轻。普鲁士蓝染色显示模型组心肌出现明显铁沉积现象, 而有氧运动组铁沉积情况较模型组明显减轻。免疫组化检测显示模型组 FTH1 及 GPX4 表达量均较对照组降低, 有氧运动组上述指标表达量均较模型组明显升高。Western blot 检测显示有氧运动组 FTH1、GPX4 蛋白水平均较模型组明显升高, 且心肌组织中的铁及 MDA 含量明显低于模型组, GSH-PX 含量显著高于模型组。**结论** 有氧运动能显著改善 AS 小鼠心肌细胞凋亡, 其作用机制可能与有氧运动改善心肌组织铁代谢、降低氧化应激水平及抑制铁超载有关。

【关键词】 有氧运动; 动脉粥样硬化; 心肌组织; 铁代谢; 凋亡

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81802239)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2024.01.002

The role of iron metabolism in aerobic exercise's inhibition of cardiomyocyte apoptosis in atherosclerosis

Liu Xihua¹, Ma Tiantian², Qin Fang², Yu Zifu², Gao Jie³

¹The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; ²School of Rehabilitation Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; ³Maternal and Child Health Development Research Center of Shandong Maternal and Child Health Hospital, Jinan 250014, China

Corresponding author: Gao Jie, Email: agao1224@163.com

【Abstract】 Objective To demonstrate any role of iron metabolism in the inhibition by aerobic exercise of myocardial apoptosis in atherosclerotic mice. **Methods** Eight-week-old male ApoE^{-/-} gene knockout mice were randomly divided into a control group, a model group and an aerobic exercise group, each of 9. A model of atherosclerosis was induced in the rats of the model and aerobic exercise groups by feeding them a "western" diet for 12 weeks. During that time the aerobic exercise group only was given aerobic exercise training. The control group was fed normal rat chow during that period. Myocardial apoptosis was detected using TUNEL staining, and the expression and localization of ferritin heavy chain 1 (FTH1) and glutathione peroxidase 4 (GPX4) in the myocardium used immunohistochemistry. Western blotting was applied to detect the FTH1 and GPX4 protein levels, and iron deposition in the myocardium was detected using Prussian blue staining. Iron, lipid peroxide malondialdehyde (MDA) and glutathione peroxidase (GSH-PX) in the myocardial tissue were also measured. **Results** The TUNEL staining showed significant apoptosis in the model group. In the aerobic exercise group it was significantly less. There was obvious iron deposition in the myocardia of the model group, which was significantly reduced in the aerobic exercise group. The average FTH1 and GPX4 levels in the model group were lower than in the control group, and significantly elevated in the aerobic exercise group. Iron and MDA levels in the aerobic exercise group were significantly lower, on average, than among the model group, while that of GSH-PX was significantly higher.

Conclusions Aerobic exercise can significantly inhibit cardiomyocyte apoptosis in atherosclerotic mice. The mechanism may be closely related to better iron metabolism, reduced oxidative stress and the inhibition of iron overload.

[Key words] Aerobic exercise; Atherosclerosis; Myocardium; Iron metabolism; Apoptosis

Funding: National Natural Science Foundation of China for Young Scholar(81802239)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2024.01.002

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心血管疾病的重要致病因素,可导致心肌细胞凋亡^[1],而心肌细胞凋亡是导致心肌功能障碍、心脏重塑及最终心力衰竭的主要原因。相关研究显示^[2],有氧运动在延缓动脉粥样硬化、保护心肌等方面具有积极作用,能抑制心肌细胞凋亡,但运动干预抑制 AS 心肌凋亡的具体分子机制尚不明确。

近年来铁超载引起心脏损伤及心血管系统损伤逐渐成为研究热点,如铁超载可诱发心肌受损、心肌细胞凋亡与纤维化、心律失常及心力衰竭等^[3]。有研究发现,长期适量的运动,尤其是中等强度的有氧运动可调节铁代谢,改善心衰大鼠心肌功能,对缓解 AS 心肌损伤具有重要作用^[4-5],但有氧运动改善 AS 心肌细胞凋亡的机制是否与铁代谢有关目前仍不清楚。基于此,本研究通过观察有氧运动训练对 AS 小鼠心肌细胞凋亡、铁代谢相关因子的影响,并初步探讨有氧运动抑制 AS 小鼠心肌细胞凋亡的作用机制。

材料与方法

一、主要试剂及设备

本研究主要试剂包括铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1, FTH1)抗体(武汉爱博泰克生物科技有限公司)、谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)抗体(武汉爱博泰克生物科技有限公司)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒(沈阳万类生物科技有限公司)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)试剂盒(沈阳万类生物科技有限公司)、普鲁士蓝试剂盒(武汉赛维尔科技有限公司)、 β -actin(沈阳万类生物科技有限公司)、BCA(bicinchoninic acid)法蛋白定量检测试剂盒(沈阳万类生物科技有限公司)及苏木精(北京索莱宝科技有限公司)等;主要实验设备包括 H-2050R 型超速冷冻离心机(湖南产)、BX53 型显微镜(日本 OLYMPUS 公司产)、RM2235 型石蜡切片机(德国 Leica 公司产)等。

二、实验动物分组及造模

从中国科学院实验动物中心(中国上海)购买 8 周龄的雄性 ApoE^{-/-}小鼠(体质量 20~24 g),经适应性喂养 1 周(环境温度保持 22±1℃,湿度为 45%~55%,光照/黑暗周期为 12 h/12 h,期间小鼠自由摄食、饮水)后,采用随机数字表法将其分为对照组、模型组及

有氧运动组,每组 9 只小鼠。模型组及有氧运动组小鼠均给予“西方类型”膳食饲料(含 21%脂肪,0.15%胆固醇)喂养 12 周以制作 AS 小鼠模型,如通过油红 O 染色镜观察到小鼠动脉内层有明显被油红 O 染色的脂肪细胞则提示 AS 模型制作成功^[5];有氧运动组小鼠在制模同时给予有氧运动干预,对照组小鼠作为正常小鼠给予常规动物饲料喂养。本研究通过了山东中医药大学附属医院伦理委员会审批(AWE-2022-004)。

三、有氧运动干预

将有氧运动组小鼠置于小动物跑台上进行耐力性运动训练。参考加拿大学者 Fernando 等^[6]的研究结果以及基因缺陷小鼠的运动量标准,本研究采用运动强度及时间逐渐递增的运动方案,将跑台设置为 0 坡度,第 1~4 周跑台速度、训练时间由 10 m/min、30 min/d 逐渐增加至 13 m/min、60 min/d;从第 5 周开始,跑台速度、训练时间均稳定为 13 m/min、60 min/d。该组小鼠每天训练 1 次,每周训练 5 d,连续训练 12 周。

四、TUNEL 染色检测各组小鼠心肌细胞凋亡情况

各组小鼠处死前均禁食 12 h,有氧运动组小鼠于停止训练 24 h 后处死(以尽量消除最近一次运动对检测结果的影响)。采用过量麻醉方式处死小鼠后,取心肌组织置于 4%多聚甲醛中固定 2 h,再采用 15%蔗糖溶液脱水,次日经水洗后采用脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(terminal-deoxynucleotidyltransferase mediated nick end labeling, TUNEL)检测心肌细胞凋亡情况,具体检测步骤严格参照 TUNEL 试剂盒说明书。采用 Olympus DP73 型显微镜观察各组小鼠心肌细胞凋亡情况, TUNEL 染色阳性的凋亡细胞在显微镜下呈现绿色荧光。

五、普鲁士蓝染色检测小鼠心肌铁沉积情况

取各组经 4%多聚甲醛固定的心肌组织制作石蜡切片,依次将切片放入二甲苯 I 20 min、二甲苯 II 20 min、无水乙醇 I 5 min、无水乙醇 II 5 min、75%酒精 5 min,再经自来水、蒸馏水洗 3 遍脱蜡至水。将亚铁氰化钾溶液与盐酸溶液等比例混合成普鲁士蓝染液,再将切片置入染液中染色 1 h,经蒸馏水洗 2 遍后置入核固红染液中染色 1~5 min,流水冲洗;再将切片依次放入无水乙醇 I 5 min、无水乙醇 II 5 min、无水乙醇 III 5 min、二甲苯 I 5 min、二甲苯 II 5 min 脱水透明,将切片从二甲苯中取出后稍晾干,采用中性树胶封

片。将切片置于显微镜下观察,对典型部位图像进行采集分析。

六、免疫组化检测小鼠心肌 FTH1 及 GPX4 表达

将各组小鼠心肌组织切片在 60 ℃ 水浴中加热 4 h,依次置入 95%、85%和 75%乙醇中复水,再经磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution,PBS)洗涤浸泡 5 min×3 次,用 1%山羊血清封闭,并用 Cy3 标记山羊抗兔 IgG 抗体进行 FTH1 和 GPX4 免疫组化染色,采用日本产 OLYMPUS DP73 型显微镜观察并拍照。

七、Western blot 检测小鼠心肌组织 FTH1 及 GPX4 蛋白水平

取各组小鼠新鲜心肌组织,选用低温冷冻离心法提取蛋白,并采用 BCA 法检测蛋白浓度,通过蛋白裂解缓冲液(radio immunoprecipitation assay lysis buffer,RIPA)调整蛋白样本终浓度为 2 mg/ml。配制 5%浓缩胶,分离胶浓度为 14%,每孔蛋白上样量为 20 μl (含 40 μg 蛋白)。制备上样液,根据目标蛋白(FTH1 和 GPX4)的分子量配置相应浓度的分离胶,经上样、电泳、转膜、封闭、孵育一抗过夜、次日孵育二抗、显色、凝胶系统拍照成像等一系列操作后,计算并对比各目标蛋白灰度值与内参 β-actin 的比值。

八、心肌组织铁含量检测

准确称取各组小鼠心肌组织重量,按重量(g):体积(ml)=1:9 的比例加入生理盐水,在冰水浴条件下机械匀浆,经 2500 rpm 离心 10 min,取上清液进行蛋白浓度测定。将各组测试样品混匀,读取测定管吸光度值(562 nm 处)即样本空白值,加入亚铁嗉显色液 8.4 μl,室温下静置 15 min,读取各孔吸光度值(562 nm 处)即测定值。根据公式[(A 测定值-A 样本空白值×0.97)/A 标准值]×35.8/待测样本蛋白浓度(g prot/l)]计算样本中铁含量水平(μmol/g prot)。

九、心肌组织 MDA 检测

准确称取各组小鼠心肌组织重量后用匀浆机将其充分匀浆,经 2500 rpm 离心 10 min 后,取上清液进行蛋白浓度测定。取 0.2 ml 测试样品混匀,将试管口用

保鲜膜扎紧,并用针头刺一小孔,置于 95 ℃ 沸水中加热 40 min,待流水冷却后以 2500 rpm 离心 10 min。取上清,观察各组测定管吸光度值(532 nm 处),根据试剂盒说明书计算样本中 MDA 含量(nmol/mgprot)。

十、心肌组织 GSH-Px 检测

将各组小鼠待测心肌组织匀浆后取 0.2 ml 混匀,以 2500 rpm 离心 10 min,取上清液进行显色反应,测定各孔在 412 nm 处的吸光度值,根据试剂盒说明书计算样本中 GSH-Px 酶活力(U/mgprot)。

十一、统计学方法

采用 SPSS 19.0 版统计学软件包进行数据分析,符合正态分布且方差齐性的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用最小显著差异法(least-significant difference, LSD),采用 Adobe illustrator CS6 软件进行图像处理, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、各组小鼠心肌细胞凋亡情况比较

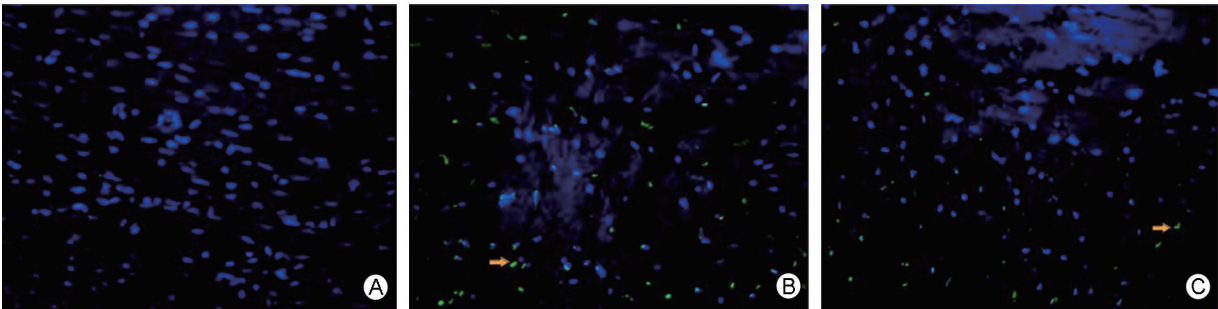
通过 TUNEL 染色发现,模型组和有氧运动组小鼠心肌凋亡细胞数量均较对照组显著增多,而有氧运动组心肌凋亡细胞数量较模型组明显减少,表明有氧运动能抑制 AS 小鼠心肌细胞凋亡,具体情况见图 1。

二、各组小鼠心肌铁沉积情况比较

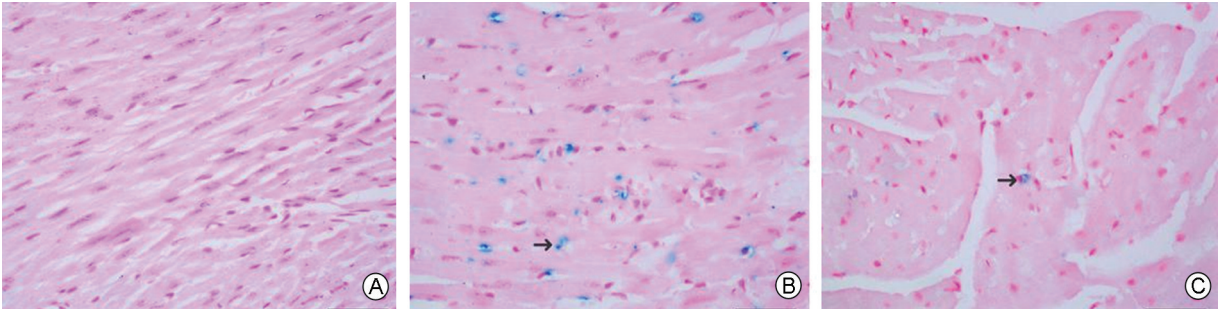
通过普鲁士蓝染色发现,对照组心肌组织基本无铁沉积,模型组及有氧运动组心肌组织均可见大量铁沉积,并且以模型组心肌组织铁沉积现象较显著,具体情况见图 2。

三、各组小鼠心肌组织 FTH1 及 GPX4 阳性细胞比较

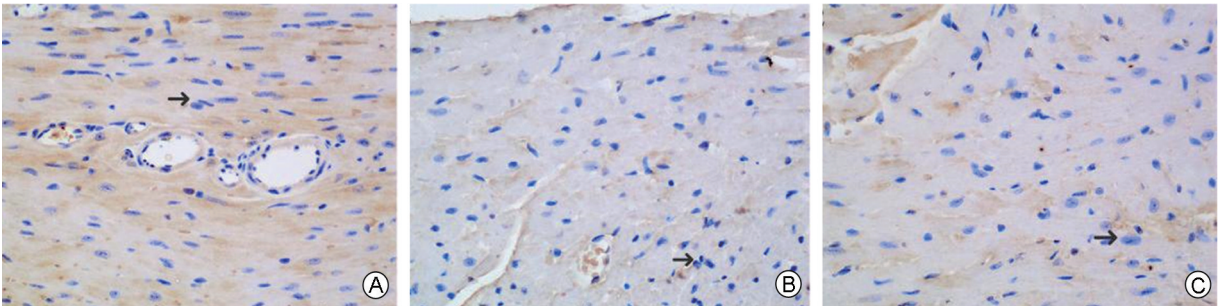
通过免疫组化检测发现,模型组心肌组织 FTH1 及 GPX4 阳性细胞表达量均较对照组明显降低,有氧运动组 FTH1 及 GPX4 阳性细胞表达量均较模型组显著升高,提示有氧运动能抑制 AS 小鼠心肌细胞铁死亡,具体情况见图 3、图 4。



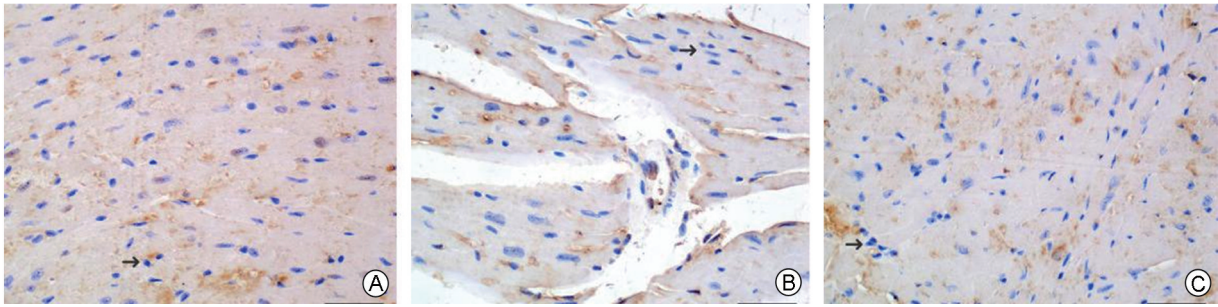
注:A 为对照组;B 为模型组;C 为有氧运动组,箭头示心肌凋亡细胞
图 1 各组小鼠心肌细胞凋亡情况比较(TUNEL 染色,×400)



注:A 为对照组;B 为模型组;C 为有氧运动组;箭头示铁沉积部位
图 2 各组小鼠心肌组织铁沉积情况比较(普鲁士蓝染色,×400)



注:A 为对照组;B 为模型组;C 为有氧运动组;箭头示 FTH1 阳性细胞
图 3 各组小鼠心肌组织中 FTH1 阳性细胞比较(免疫组化染色,×400)



注:A 为对照组;B 为模型组;C 为有氧运动组;箭头示 GPX4 阳性细胞
图 4 各组小鼠心肌组织中 GPX4 阳性细胞比较(免疫组化染色,×400)

四、各组小鼠心肌组织 FTH1 及 GPX4 蛋白水平比较

通过 Western blot 检测发现,对照组小鼠心肌组织中 FTH1 及 GPX4 蛋白水平均明显高于模型组和有氧运动组,有氧运动组 FTH1 及 GPX4 含量亦较模型组显著升高,各组间差异均具有统计学意义($P<0.05$),具体情况见图 5。

五、各组小鼠心肌组织铁、MDA 及 GSH-PX 含量比较

模型组小鼠心肌组织中 MDA 及铁含量均显著高于有氧运动组和对照组($P<0.05$),有氧运动组上述指标含量亦显著高于对照组($P<0.05$);模型组及有氧运动组 GSH-PX 含量均明显低于对照组($P<0.05$),模型组 GSH-PX 含量亦显著低于有氧运动组($P<0.05$),具

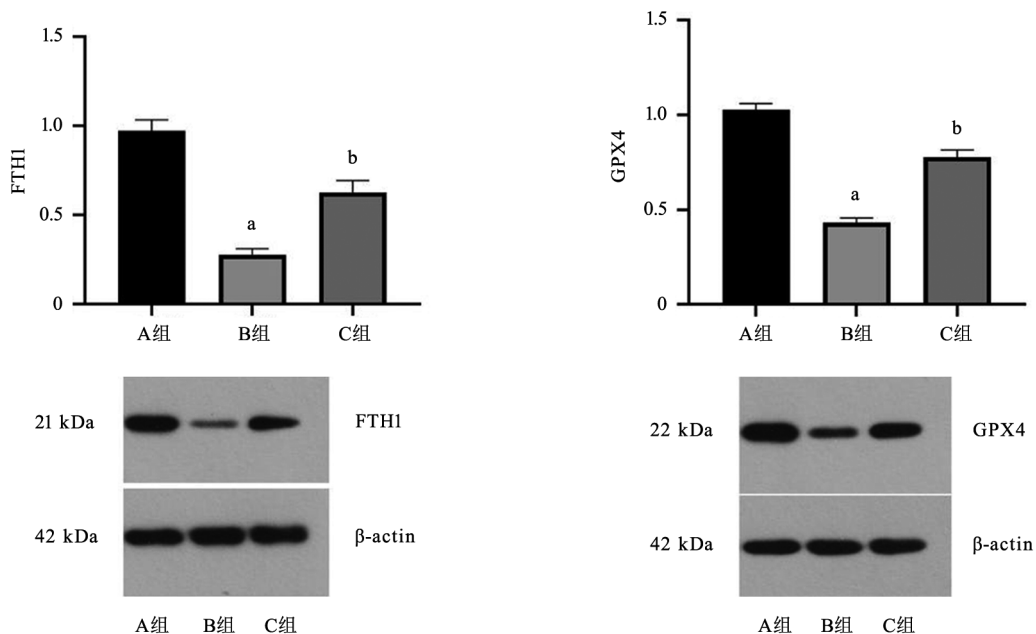
体数据见表 1。

表 1 3 组小鼠心肌组织铁、MDA 及 GSH-PX 含量比较				
组别	只数	MDA (nmol/mgprot)	铁 ($\mu\text{mol/gprot}$)	GSH-Px (U/mgprot)
对照组	9	2.688 ± 0.190^a	0.838 ± 0.083^a	25.464 ± 1.067
模型组	9	8.442 ± 0.226	2.017 ± 0.103	8.672 ± 1.056^b
有氧运动组	9	5.553 ± 0.314^{ab}	1.412 ± 0.089^{ab}	15.990 ± 0.608^{ab}

注:与模型组比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

讨 论

本研究显示,动脉粥样硬化过程中存在心肌细胞凋亡现象,并且有氧运动组心肌凋亡细胞数量较模型组明显减少,证实有氧运动对 AS 所致心肌细胞凋亡具有改善作用。



注:A组为对照组,B组为模型组,C组为有氧运动组;与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$

图5 各组小鼠心肌组织中 FTH1 及 GPX4 蛋白水平比较

相关研究表明,心肌细胞凋亡可能是心肌细胞减少的重要原因之一,在动脉粥样硬化早期,血管紧张素Ⅱ水平增高,能进一步促进氧自由基的形成,诱导心肌细胞发生过度凋亡^[8-9]。相关流行病学及动物实验均证实,有氧运动作为抗 AS 的有效手段,对动脉粥样硬化进程中血管重塑具有积极干预作用,长期有氧运动能有效延缓心衰、糖尿病心肌病、心肌梗死后的心肌细胞凋亡^[8-9];同时有氧运动还能抑制因衰老造成的心肌及肝脏细胞凋亡,对心肌及肝脏组织具有保护效应^[10]。相关研究显示^[11],运动耐力训练可激活大鼠心脏沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)信号通路、上调 SIRT1 表达、调节叉头框蛋白 O1(forkhead box protein O1, FoxO1)的去乙酰化水平,抑制心肌细胞凋亡,从而发挥心肌保护作用。

本研究结果显示,AS 能明显抑制铁死亡关键调控因子 FTH1 及 GPX4 表达,而有氧运动可显著缓解 AS 对 FTH1 及 GPX4 的抑制作用,提高心肌组织中 FTH1 及 GPX4 表达水平,提示铁死亡可能在 AS 所致细胞凋亡以及有氧运动抑制细胞凋亡方面发挥重要作用。

铁死亡作为一种依赖铁的非凋亡细胞死亡方式,以细胞内铁和脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)累积、线粒体缩小、线粒体膜密度增加为主要特征^[12]。相关研究指出^[13],细胞铁死亡的发生通常伴随谷胱甘肽耗竭及过氧化物酶失活,从而诱发剧烈的脂质过氧化反应,最终导致细胞死亡;该过程中细胞内过量的铁沉积能诱导 ROS 堆积、细胞内抗氧化剂 GSH 耗竭以及清除脂质 ROS 所需的 GPX4 表达减少、活性

降低^[14]。AS 能进一步促进铁死亡主要指标 MDA 及 Fe^{2+} 累积,转铁蛋白受体 1 将细胞外的三价铁(Fe^{3+})转运至细胞核并转化为 Fe^{2+} , Fe^{2+} 通过二价金属转运蛋白 1 从细胞核释放,引起铁超载^[15]。另外核受体共激活因子 4 与 FTH1 结合,能激活铁蛋白自噬并将自噬体送至溶酶体以降解铁蛋白,从而增加细胞内铁含量,最终导致铁超载^[16]。有文献报道^[17-18],因铁蓄积诱发的毒性效应可破坏心肌细胞的稳态及活力,造成心肌细胞死亡,在心肌疾病的发生、发展过程中扮演重要角色。本研究证实有氧运动干预对心肌细胞铁代谢及细胞凋亡确有干预作用,能有效缓解因 AS 导致的 MDA 升高及 Fe^{2+} 蓄积,提高 GSH-Px 活性,后续研究将从动物模型及细胞层面进一步揭示铁死亡与心肌细胞凋亡间的调控机制。

综上所述,有氧运动能显著抑制 AS 小鼠心肌细胞凋亡,其作用机制可能与有氧运动能改善心肌组织铁代谢、降低氧化应激水平、抑制铁超载相关,为探讨有氧运动抑制 AS 小鼠心肌细胞凋亡的作用机制提供了参考资料。

参 考 文 献

- [1] Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z.
- [2] 赵彦, 赵美丽, 林爱翠, 等. 长期收缩运动对动脉粥样硬化兔血管内皮生长因子与一氧化氮的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(10): 726-729. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.10.002.
- [3] 董磊, 王永玲, 李娜娜, 等. 铁死亡及其在心血管疾病中的研究进

- 展[J].中华生物医学工程杂志,2020,26(6):571-575. DOI: 10.3760/cma.j.cn115668-20200609-00137.
- [4] 陈保祥,田顺化,江从庆.细胞死亡与结直肠癌:铁死亡、自噬、细胞焦亡[J].中华实验外科杂志,2022,39(3):409-417. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20210717-01214.
- [5] 袁凌燕,陆爱云.运动对动脉粥样硬化小鼠细胞间黏附分子-1和血管细胞黏附-1表达的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2010,32(2):81-85. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.02.001.
- [6] Emini VB, Perrotta P, De Meyer GRA, et al. Animal models of atherosclerosis[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 5(816):3-13. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.05.010.
- [7] Fernando P, Bonen A, Hoffman-Goetz L. Predicting submaximal oxygen consumption during treadmill running in mice[J]. Can J Physiol Pharmacol, 1993, 71(10-11):854-857. DOI: 10.1139/y93-128.
- [8] Li W, Feng G, Gauthier JM, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation[J]. J Clin Invest, 2019, 129(6):2293-2304. DOI: 10.1172/JCI126428.
- [9] Muscella A, Stefano E, Marsigliante S. The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 319(1):H76-H88. DOI: 10.1152/ajpheart.00708.2019.
- [10] 王倩倩,刘静,万琼.有氧运动对自发性高血压大鼠肾脏纤维化及细胞凋亡的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2023,45(6):488-493. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.06.002.
- [11] 李晓燕,韩霞,张红明,等.耐力运动训练通过 SIRT1 信号通路保护力竭运动大鼠心肌[J].中华心血管病杂志,2017,45(6):501-506. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.06.012.
- [12] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5):1060-1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [13] 赵锦华,吴青青,唐其柱.铁死亡在心血管疾病中的作用[J].中华心血管病杂志,2021,49(4):399-402. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200413-00312.
- [14] Park TJ, Park JH, Lee GS, et al. Quantitative proteomic analyses reveal that GPX4 downregulation during myocardial infarction contributes to ferroptosis in cardiomyocytes[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(11):835. DOI: 10.1038/s41419-019-2061-8.
- [15] Sui MX, Xu D, Zhao WY, et al. CIRBP promotes ferroptosis by interacting with ELAVL1 and activating ferritinophagy during renal ischaemia-reperfusion injury[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(13):6203-6216. DOI: 10.1111/jcmm.16567.
- [16] Qin YH, Qiao Y, Wang D, et al. Ferritinophagy and ferroptosis in cardiovascular disease: mechanisms and potential applications[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 141:111872. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111872.
- [17] Li J, Xu L, Zuo YX, et al. Potential intervention target of atherosclerosis: ferroptosis[J]. Mol Med Rep, 2022, 26(5):343. DOI: 10.3892/mmr.2022.12859.
- [18] Yang Z, Shi JH, Chen L, et al. Role of pyroptosis and ferroptosis in the progression of atherosclerotic plaques[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10:811196. DOI: 10.3389/fcell.2022.811196.
- (修回日期:2023-10-07)
(本文编辑:易 浩)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会期刊管理部关于一稿两投和重复发表问题的处理原则

一稿两投(一稿多投)是指同样的文稿或实质性内容相同的文稿投寄给两个或两个以上的媒体。重复发表是指同样的文稿或实质性内容相同的文稿在两个或两个以上的媒体发表,无论是印刷版媒体还是电子媒体。

中华医学会系列期刊作为我国重要的医学信息源期刊,原则上不接受一稿两投或重复发表的论文,读者在这些期刊上所阅读的论文基本上都是原始的、首发的,除非声明是按作者和编辑的意图重新发表的。这一立场符合中国和国际版权法、道德规范及资源使用的成本效益原则。但这一政策并不妨碍下列论文向中华医学会系列期刊投稿:(1)已经被其他刊物退稿的论文;(2)发表初步报告后再发表完整的论文,如已在其他刊物或专业学术会议的论文汇编上发表过摘要;(3)在专业学术会议上宣读过,但并未在其他刊物或会议汇编上全文发表或准备全文发表。因此,作者在向中华医学会系列期刊投稿时,必须就以前是否投寄过或发表过同样或类似的文稿向编辑部作充分的说明,以免造成一稿两投或重复发表。如果文稿中部分内容已经发表,作者应在新的文稿中明确指出有关内容并列出相应的参考文献,同时将以前发表的文稿寄给编辑部,以便编辑部决定如何处理新的文稿。

如果出现一稿两投现象,且作者在投稿时没有作这方面的说明,编辑部将立即退稿;如果编辑部在发表前没有了解一稿两投的情况而造成重复发表,编辑部将在本刊发表有关该文稿系重复发表的声明。对于一稿两投或重复发表的情况,编辑部将向作者所在单位和该领域的其他科技期刊进行通报,同时,中华医学会系列期刊两年内将拒绝接受该论文第一作者所撰写的其他文稿。

作者向中华医学会系列期刊投稿并收到编辑部回执后3个月未接到退稿,则表明该稿件仍在处理中,如果作者欲投寄其他刊物,应事先与编辑部联系并征得编辑部的同意。作者向大众媒体、政府机构或生产厂商初步报告已被中华医学会系列期刊录用但尚未发表的论文的科学内容,是违反中华医学会系列期刊政策的,除非该论文报道的内容涉及到治疗方面的重大突破或对大众健康的严重危害,如药物、疫苗、其他生物制品、医疗器械等的严重副作用。在上述情况下提前透露文稿的内容,不影响该论文的发表,但应事先与编辑部讨论并征得同意。