

## · 基础研究 ·

基质细胞衍生因子 1 对阿尔茨海默病小鼠  
脑内 A $\beta$  的清除作用

汪琦 王伟 潘邓记 朱舟 陈黛琪

**【摘要】目的** 观察基质细胞衍生因子 1(SDF-1)对阿尔茨海默病小鼠脑内  $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ )的清除作用,并研究其作用机制。**方法** 将 12 只 APP/PS 转基因小鼠按随机数字表法分为治疗组和对照组,治疗组给予侧脑室 SDF-1 注射,对照组给予侧脑室磷酸缓冲盐溶液(PBS)注射,每周 1 次,连续注射 8 周。治疗 8 周后,采用免疫荧光组织化学方法观察并比较 2 组注射后小鼠脑内 A $\beta$  斑块的数量和面积,以及小胶质细胞分布及斑块相关的小胶质细胞的数量。**结果** 治疗 8 周后,治疗组小鼠海马区域 A $\beta$  斑块的相对面积和数量为  $(0.4527 \pm 0.0711)\%$  和  $(0.004837 \pm 0.001074)\%$ ,与对照组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组小鼠皮质区域 A $\beta$  斑块的相对面积和数量与对照组比较,差异亦均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗 8 周后,治疗组海马和皮质区域斑块相关的小胶质细胞的数量与对照组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** SDF-1 $\alpha$ 侧脑室注射可能减少 APP/PS1 小鼠脑内 A $\beta$  的斑块,其作用机制可能是 SDF-1 增加了小胶质细胞向 A $\beta$  斑块的趋化作用,从而促进 A $\beta$  斑块的吞噬清除。

**【关键词】** 阿尔茨海默病;  $\beta$  淀粉样蛋白; 小胶质细胞; 基质细胞衍生因子-1; 趋化作用

**Stromal cell-derived factor 1 decreases  $\beta$ -amyloid deposition in Alzheimer's disease mouse model** Wang Qi\*, Wang Wei, Pan Dengji, Zhu Zhou, Chen Daiqi. \* Department of Neurology, Meitan General Hospital, Beijing 100028, China

Corresponding author: Chen Daiqi, Email: 806598017@qq.com

**【Abstract】 Objective** To explore whether stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) can promote the clearance of  $\beta$ -amyloid deposition in the brain of APP/PS1 mice and the possible underlying mechanism. **Methods** Twelve 28-week-old APP/PS1 mice were divided into two groups: a treatment group and a control group. Animals were given the intracerebroventricular injection weekly with PBS or mouse recombinant SDF-1 $\alpha$  for eight weeks. Microglia and A $\beta$  in cerebral cortex and hippocampal region of APP/PS1 mice were detected by immunofluorescence. **Results** After 8-week treatment, both the relative number and the relative area of A $\beta$  deposits in the mice of treatment group were less than those in the control group. The relative number of plaque associated microglia increased to a significantly greater extent in the cortex and hippocampus in treatment group than those in the control group. **Conclusion** Injecting SDF-1 $\alpha$  significantly reduced amyloid burden in APP/PS1 mice. This effect might associated with the improvement of the chemotaxis of microglia, which promote the phagocytosis of A $\beta$  by microglia.

**【Key words】** Alzheimer's disease; Beta amyloid; Microglia; Stromal cell derived factor-1; Chemotaxis

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是导致老年人痴呆最常见的病因之一。目前, $\beta$  淀粉样蛋白( $\beta$  amyloid, A $\beta$ )学说认为,A $\beta$  可能是引起 AD 的始动因素,因此减少脑内 A $\beta$  斑块可能成为治疗 AD 的有效手段。

小胶质细胞是中枢神经系统(central nervous system, CNS)的巨噬细胞,有研究证实,AD 脑内 A $\beta$  周围存在小胶质细胞聚与活化<sup>[1]</sup>。这些小胶质细胞可能

一方面活化介导的炎症反应促进 AD 的进展,另一方面通过分泌神经营养因子和吞噬 A 来发挥神经保护作用。

细胞的定向迁移主要受趋化因子调节,而趋化因子则根据其近 N 末端两个半胱氨酸残基的不同分为 CXC, CC, C 和 CX3C 共四个亚家族。基质细胞衍生因子 1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)是 CXC 亚家族的一员,其主要调节骨髓造血干细胞的归巢、迁移和动员,以维持生理及病理情况下骨髓造血干细胞的稳态。本研究拟对 APP/PS1 转基因小鼠侧脑室持续注射 SDF-1,观察小鼠脑内 A $\beta$  斑块及小胶质细胞的变化,明确 SDF-1 对 AD 病理改变的影响,以期完善 AD

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.09.004

作者单位:100028 北京,煤炭总医院神经内科(汪琦);华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科(王伟、潘邓记、朱舟、陈黛琪)

通信作者:陈黛琪,Email:806598017@qq.com

的发病机制并为 AD 的治疗寻找新的策略。

## 材料与方法

### 一、实验动物

AD 动物模型 APP/PS (amyloid beta precursor protein/presenilin) 转基因小鼠购自美国 Jackson 实验室,小鼠在我院无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 级动物房中饲养并繁殖成功。根据 APP/PS 转基因小鼠官方说明,该小鼠 6~7 月龄时脑内出现 A $\beta$  斑块,取 28 周龄、雄性、APP/PS 转基因小鼠 12 只,平均体重 (23.82  $\pm$  2.45) g。

### 二、实验方法

1. 小鼠基因型的鉴定:参照 Jackson 实验室关于 APP/PS 转基因小鼠的说明书,以聚合酶链反应聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 结果进行鉴定。PSEN1 引物序列为 oIMR1644 5'-AATA-gAGAACGGCAGGAGCA-3', oIMR1645 5'-GCCAT-GAGGGCACTAATCAT-3';内参引物序列为 oIMR42 5'-CTAGGCCACAGAATTGAAAGATCT-3', oIMR43 5'-GTAGGTGAAATTCTAGCATCATCC-3'。反应条件为 94  $^{\circ}$ C 预变性 8 min, 94  $^{\circ}$ C 变性 30 s, 57  $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72  $^{\circ}$ C 延伸 45 s, 40 个循环,末次循环后, 72  $^{\circ}$ C 再延伸 7 min。反应完毕后 1.5% 琼脂糖凝胶电泳。根据该品系转基因小鼠官方说明, 608 bp 条带为 PSEN1 扩增产物, 324 bp 条带内参扩增产物,提示扩增成功。APP/PS 转基因小鼠在 608 bp 和 324 bp 均有阳性条带。

2. 实验动物分组:将 12 只 APP/PS 转基因小鼠按随机数字表法分为治疗组和对照组,治疗组给予侧脑室 SDF-1 注射,对照组给予侧脑室磷酸缓冲盐溶液 (phosphate buffered saline, PBS) 注射。

3. SDF-1 的配制:SDF-1 包括两种同分异构体, SDF-1 $\alpha$  和 SDF-1 $\beta$ 。本研究中采用 SDF-1 $\alpha$ , 购自美国 R&D 公司,用 PBS 溶液配制成 10  $\mu$ mol/L 浓度。

4. 小鼠侧脑室注射:2 组小鼠分别于侧脑室给予对应的药物注射,每周 1 次,连续注射 8 周。2 组小鼠的注射方法和注射剂量相同。注射方法,用 10% 的水合氯醛溶液腹腔注射麻醉,麻醉后固定于 Kopf 小鼠立体定位仪上,剪开顶部皮肤,暴露出颅骨前囟。根据立体定位仪对注射部位进行定位 (前囟后 0.5 mm, 侧 1.0 mm, 深 2.5 mm)。安置双腔不锈钢导管 (美国 Plastics One 公司, C235G 型), 牙粉固定,内置伪管 (美国 Plastics One 公司, C235DC 型) 以防脑脊液流出。每次注射前拔出伪管,接上聚乙烯软管 (美国 Plastics One 公司, C313CT 型),再连接一 10  $\mu$ l Hamilton 注射器 (瑞士 Hamilton 公司, 80365 型) 进行注射。注射体积 6  $\mu$ l, 注射速度 1  $\mu$ l/min, 注

射完毕留针 3 min 避免反流。注射完毕后安放内置管封闭。

5. 冰冻切片制备:2 组小鼠均于治疗 8 周后麻醉并断头取脑,用 OTC 包埋剂 (optimum cutting temperature compound) 包裹,放入 70  $^{\circ}$ C 戊二烷中速冻 1 min,取出后放入 -70  $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。切片前取出待切组织放入 -20  $^{\circ}$ C 冰箱复温,后于 -20  $^{\circ}$ C 恒冷箱切片机中连续切片,片厚 10  $\mu$ m,固定于多聚 L 赖氨酸包被的载玻片上。在包含海马的脑区进行冠状位切片,每隔 150  $\mu$ m 取 1 张,共 6 组,一组 5 张。

6. 免疫荧光染色:冰冻切片置 4% 多聚甲醛磷酸盐缓冲液中 (4  $^{\circ}$ C) 固定 15 min, 蚁酸孵育 5 min, 正常牛血清封闭 2 h, 小鼠抗人 A $\beta$  抗体 (1:1000)、兔抗 Iba-1 抗体 (1:1000) 4  $^{\circ}$ C 冰箱湿盒内孵育过夜; FITC 标记的羊抗小鼠抗体 (1:200)、Cy3 标记的羊抗兔抗体 (1:200), 室温避光孵育 1 h, DAPI 染色 10 min, Olympus BX51 荧光显微镜摄像。荧光染色后 A $\beta$  呈绿色荧光,小胶质细胞呈红色荧光, DAPI 呈蓝色荧光。定量分析时, A $\beta$  斑块的相对面积采用一定面积内 A $\beta$  斑块所占的面积与该观察面积的比值表示; A $\beta$  斑块的相对数量用一定面积内 A $\beta$  斑块数量与该面积的比值表示; A $\beta$  斑块相关的小胶质细胞的相对数量用一定面积内 A $\beta$  斑块处小胶质细胞的数量与该面积内 A $\beta$  斑块所占的面积比值表示。

### 三、数据分析及统计学处理

所得数据用均数  $\pm$  平均标准误 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,统计处理应用 SPSS 11.0 版统计学软件包进行分析。组间比较采用配对  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

一、2 组小鼠海马和皮质 A $\beta$  斑块面积及数量比较  
免疫荧光染色结果显示,治疗 8 周后,治疗组小鼠海马和皮质的 A $\beta$  斑块的相对面积和数量均较对照组减少 (图 1),定量分析结果显示,组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),具体数据见表 1。

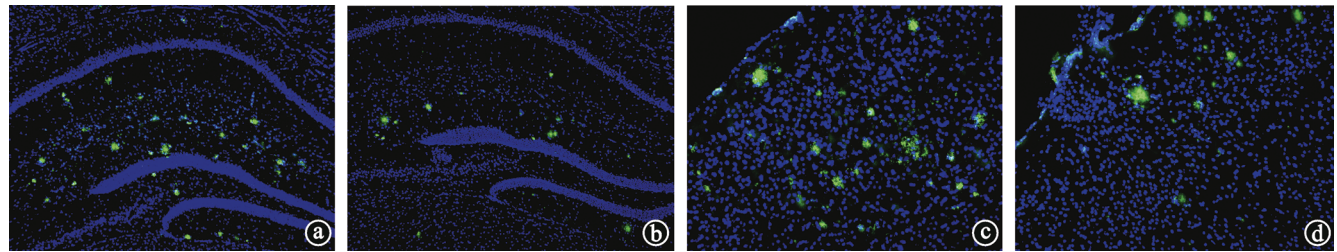
二、2 组小鼠脑内 A $\beta$  斑块相关的小胶质细胞数量的比较

治疗 8 周后,治疗组小鼠脑内面积较大且致密的 A $\beta$  斑块数量减少,斑块较分散,较多斑块内部可见小胶质细胞的浸润;对照组则可见较多面积大、核心致密的 A $\beta$  斑块,小胶质细胞多分布在这些斑块的周围,较少浸润到其内部 (图 2)。治疗 8 周后,治疗组海马和皮质 A $\beta$  斑块相关小胶质细胞的相对数量与对照组比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),具体数据见表 1。

表 1 治疗 8 周后 2 组小鼠海马和皮质 Aβ 斑块面积、数量以及 Aβ 斑块相关小胶质细胞数量比较(%,  $\bar{x} \pm s$ )

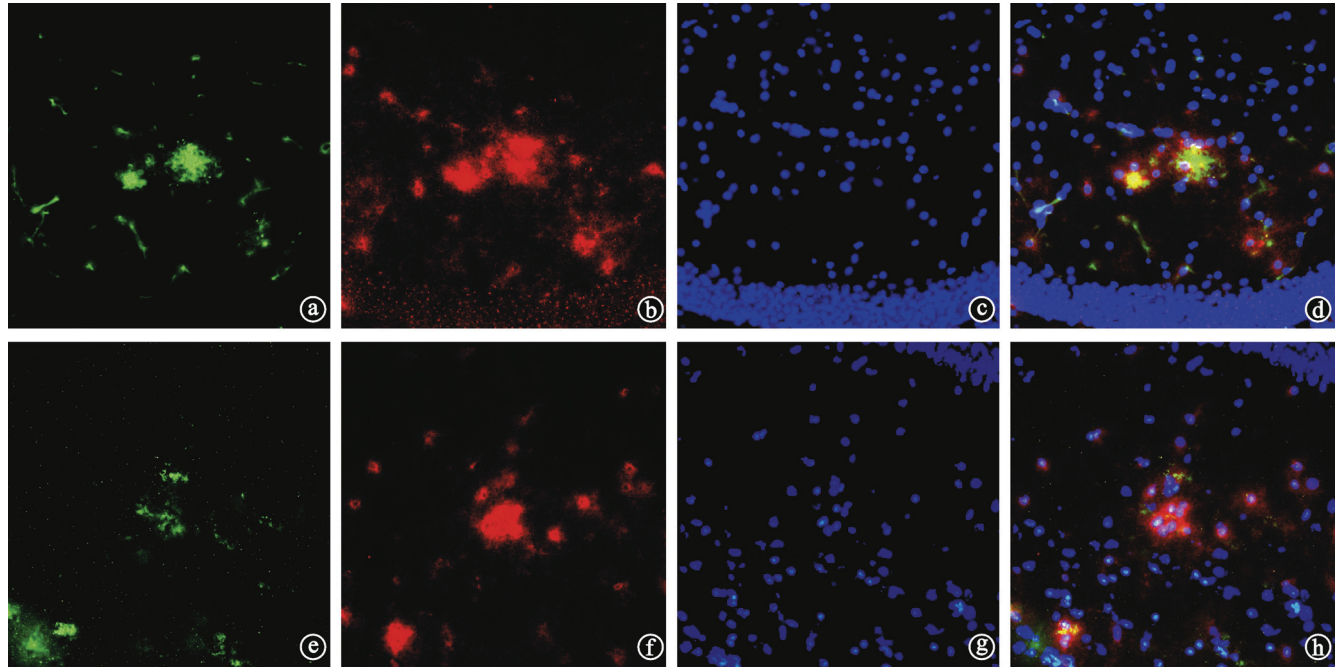
| 组别  | 只数 | 海马 Aβ 斑块<br>相对面积(%)          | 海马 Aβ 斑块<br>相对数量(%)                | 皮质 Aβ 斑块<br>相对面积(%)          | 皮质 Aβ 斑块<br>相对数量(%)                | 海马 Aβ 斑块<br>相关小胶质细胞<br>相对数量(%) | 皮质 Aβ 斑块<br>相关小胶质细胞<br>相对数量(%) |
|-----|----|------------------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 治疗组 | 6  | 0.4527 ± 0.0711 <sup>a</sup> | 0.004 837 ± 0.001 074 <sup>a</sup> | 0.7104 ± 0.1395 <sup>b</sup> | 0.005 810 ± 0.001 793 <sup>a</sup> | 0.4571 ± 0.0770 <sup>a</sup>   | 0.6223 ± 0.1320 <sup>a</sup>   |
| 对照组 | 6  | 0.6707 ± 0.1202              | 0.006 187 ± 0.001 012              | 1.0647 ± 0.0775              | 0.011 526 ± 0.001 158              | 0.2611 ± 0.0405                | 0.2135 ± 0.0385                |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$



注:a、b 分别为 APP/PS 转基因小鼠脑内海马区域对照组和治疗组 Aβ 斑块染色情况(×50);c、d 分别为皮质区域对照组和治疗组 Aβ 斑块染色情况(×100);可见治疗组海马和皮质的 Aβ 斑块面积和数量较对照组均明显减少

图 1 治疗 8 周后 2 组小鼠脑内海马及皮质区域 Aβ 斑块的变化(免疫荧光染色)



注:a、b、c、d 分别为对照组小鼠脑内 Aβ、Iba-1、DAPI 染色及三者共定位的结果;e、f、g、h 分别为治疗组 Aβ、Iba-1、DAPI 染色及三者共定位的结果;可见对照组小鼠脑内 Aβ 斑块面积较大,核心较致密,小胶质细胞分布在这些斑块的周围较少浸润其内部,治疗组小鼠脑内斑块较分散,斑块内部可见较多小胶质细胞浸润

图 2 治疗 8 周后 2 组小鼠脑内 Aβ 斑块形态及 Aβ 斑块相关的小胶质细胞分布的变化(×200)

### 讨 论

目前,多数研究者认为,小胶质细胞和位于肝、脾和肺部的巨噬细胞一样,都来源骨髓造血系统<sup>[2]</sup>。一般认为,小胶质细胞祖细胞主要在胚胎发育时期定植于神经系统,可能有以下两种来源,首先在出生前血管还未形成的时期来源于卵黄囊巨噬细胞,至血管形成后来源于循环单核细胞的迁入<sup>[3]</sup>。刚出生后,大鼠

脑内单核细胞分化的阿米巴样小胶质细胞具有很强的增殖能力,但至出生 15 d 后,这些具有高度增殖能力的小胶质细胞逐渐消失<sup>[4]</sup>。这一高度增殖时期可能和脑的发育过程中需要清除细胞碎片和凋亡的神经元、释放生长因子和化学因子以支持发育中细胞的增殖和神经组织的构建有关。随着脑的可塑性降低,阿米巴样小胶质细胞的增殖也随之停止,余下的细胞转变为静息状态的分枝状小胶质细胞<sup>[4]</sup>。神经系统

发育成熟后,由于脑组织中的神经干细胞不具备分化为小胶质细胞的能力以及血脑屏障的存在,小胶质细胞被认为是仅仅通过脑内固有的小胶质细胞原位增殖以达到自我更新。近年来的研究发现,在成年个体的 CNS 中,生理情况下单核/巨噬细胞由外周循环到 CNS 的沟通持续存在<sup>[5]</sup>,而在病理情况下,这种沟通会大大增强<sup>[6-7]</sup>。

Vallieres 等<sup>[8]</sup>的研究证实,进入成年个体 CNS 的骨髓来源的细胞并不能分化为神经元、大胶质细胞或者内皮细胞,而是主要分化为小胶质细胞。越来越多的研究证实,骨髓细胞能够穿过血脑屏障并分化为有功能的小胶质细胞<sup>[6-10]</sup>。这些新分化的血液来源的小胶质细胞表面表达高水平的 CD11c,而该蛋白在脑内固有小胶质细胞呈现低水平表达。CD11c 在抗原呈递中发挥重要作用,因此提示这类骨髓来源的小胶质细胞可能比脑内固有的小胶质细胞具有更强大的抗原呈递和吞噬功能<sup>[5]</sup>。

小胶质细胞与其他组织或脏器的巨噬细胞(如肝脏的枯否氏细胞、肺泡巨噬细胞、脾脏的巨噬细胞)相比有所不同。其他组织或脏器的巨噬细胞由成熟的血液单核细胞转化而来,本身不具有增殖特性。而小胶质细胞具有与未成熟的骨髓前体细胞类似的高度增殖的特性,因此,小胶质细胞可能并不来源于血液中成熟的单核细胞,而是来源于骨髓前体细胞的某一(些)特殊的亚型。进一步的研究提示,CD34 + 的造血前体细胞可能是小胶质细胞前体细胞的主要来源<sup>[11-12]</sup>。

骨髓干细胞/前体细胞的定向迁移行为受到趋化因子的严密调节。在众多趋化因子中,SDF-1 是重要的一员。在外周免疫系统中,SDF-1 对淋巴细胞和单核细胞发挥浓度依赖的高效趋化作用,参与炎症免疫反应<sup>[13]</sup>。SDF-1 的受体 CXCR4 在造血干细胞广泛表达,在胚胎发育时期,SDF-1/CXCR4 发挥趋化造血干细胞由胚肝向骨髓归巢的功能<sup>[14]</sup>,利于骨髓造血功能的成熟。同时 SDF-1/CXCR4 在动员骨髓干细胞/前体细胞进入外周组织的过程中也起着重要的趋化作用,例如,血管壁破损处的血小板能够分泌 SDF-1,可促进循环中的前体细胞的迁移和血管的发生,参与血管系统的修复<sup>[15]</sup>;肝脏损伤时,SDF-1 可促进骨髓干细胞向受损肝脏的趋化,利于受损肝脏的修复<sup>[16]</sup>。

Aiuti 等<sup>[17]</sup>于 1997 年首次发现了 SDF-1 是 CD34 + 造血干细胞的趋化因子,并且发现来源于骨髓、脐血动员外周血中的 CD34 + 造血干/前体细胞表面表达其相应受体的 CXCR4,而 SDF-1 能特异性地对这些 CXCR4 + 细胞产生趋化作用<sup>[18]</sup>。Stumm 等<sup>[19]</sup>的研

究发现,在 MACO 小鼠模型缺血损伤后,SDF-1 可促进骨髓来源的细胞向缺血区域的归巢和整合,而部分骨髓来源的细胞被证实可分化为小胶质细胞。因此本课题组推测,SDF-1 对骨髓造血前体细胞尤其是 CD34 + 的造血前体细胞的趋化作用有助于其向 APP/PS1 小鼠 CNS 内的募集并分化为小胶质细胞,同时促进脑内的 A $\beta$  的清除。

本研究通过免疫荧光化学方法显示,长期予以 SDF-1 $\alpha$  干预可显著减少 APP/PS 转基因小鼠海马和皮质中 A $\beta$  斑块的面积和数量。进一步对干预后的 APP/PS 转基因小鼠脑内小胶质细胞和 A $\beta$  斑块的关系进行研究,对斑块相关的小胶质细胞进行了定量分析,即计算斑块周围小胶质细胞的数量与 A $\beta$  斑块的面积的比值,结果发现,SDF-1 $\alpha$  干预后的小鼠脑内 A $\beta$  斑块相关的小胶质细胞的数量明显增加,提示 SDF-1 $\alpha$  干预后 A $\beta$  斑块能够募集更多的小胶质细胞到其周围。本课题组认为,SDF-1 $\alpha$  可能能够促进小胶质细胞向 A $\beta$  斑块部位的聚集。由于 SDF-1 $\alpha$  主要对骨髓来源干细胞强大的趋化作用,因此本课题组推测,A $\beta$  斑块周围增加的小胶质细胞可能大多来源于骨髓,而这类小胶质细胞比固有小胶质细胞对 A $\beta$  具有更强的吞噬功能,因此 SDF-1 $\alpha$  注射后 APP/PS1 小鼠脑内 A $\beta$  斑块水平明显减少。

综上所述,在 AD 的治疗方面,促进骨髓来源小胶质细胞向 CNS 的趋化可能是一个非常具有前景的治疗靶点,SDF-1 可能成为治疗 AD 的一个有用的干预措施。

## 参 考 文 献

- [1] Weiner HL, Frenkel D. Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease[J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(5):404-416.
- [2] Perry VH, Gordon S. Macrophages and the nervous system[J]. Int Rev Cytol, 1991, 125:203-244.
- [3] Chan WY, Kohsaka S, Rezaie P. The origin and cell lineage of microglia: new concepts[J]. Brain Res Rev, 2007, 53(2):344-354.
- [4] Ling EA. Transformation of monocytes into amoeboid microglia in the corpus callosum of postnatal rats, as shown by labelling monocytes by carbon particles[J]. J Anat, 1979, 128(4):847-858.
- [5] Simard AR, Rivest S. Bone marrow stem cells have the ability to populate the entire central nervous system into fully differentiated parenchymal microglia[J]. Faseb J, 2004, 18(9):998-1000.
- [6] Priller J, Flugel A, Wehner T, et al. Targeting gene-modified hematopoietic cells to the central nervous system: use of green fluorescent protein uncovers microglial engraftment[J]. Nat Med, 2001, 7(12):1356-1361.
- [7] Priller J, Prinz M, Heikenwalder M, et al. Early and rapid engraftment of bone marrow-derived microglia in scrapie[J]. J Neurosci, 2006, 26(45):11753-11762.
- [8] Vallieres L, Sawchenko PE. Bone marrow-derived cells that populate

- the adult mouse brain preserve their hematopoietic identity[J]. J Neurosci, 2003, 23(12):5197-5207.
- [9] Simard AR, Soulet D, Gowing G, et al. Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease[J]. Neuron, 2006(4), 49:489-502.
- [10] Villeneuve J, Tremblay P, Vallieres L. Tumor necrosis factor reduces brain tumor growth by enhancing macrophage recruitment and microcyst formation[J]. Cancer Res, 2005, 65(9):3928-3936.
- [11] Asheuer M, Pflumio F, Benhamida S, et al. Human CD34 + cells differentiate into microglia and express recombinant therapeutic protein [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(10):3557-3562.
- [12] Davoust N, Vauillat C, Cavillon G, et al. Bone marrow CD34 +/B220 + progenitors target the inflamed brain and display in vitro differentiation potential toward microglia[J]. FASEB J, 2006, 20(12):2081-2092.
- [13] Bleul CC, Fuhlbrigge RC, Casasnovas JM, et al. A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1). J Exp Med, 1996, 184(3):1101-1109.
- [14] Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, et al. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development[J]. Nature, 1998, 393(6685):595-599.
- [15] Stellos K, Langer H, Daub K, et al. Platelet-derived stromal cell-derived factor-1 regulates adhesion and promotes differentiation of human CD34 + cells to endothelial progenitor cells[J]. Circulation, 2008, 117(2):206-215.
- [16] Lei Y, Liu Z, Han Q, et al. G-CSF enhanced SDF-1 gradient between bone marrow and liver associated with mobilization of peripheral blood CD34 + cells in rats with acute liver failure[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(2):285-291.
- [17] Aiuti A, Webb IJ, Bleul C, et al. The chemokine SDF-1 is a chemoattractant for human CD34 + hematopoietic progenitor cells and provides a new mechanism to explain the mobilization of CD34 + progenitors to peripheral blood[J]. J Exp Med, 1997, 185(1):111-120.
- [18] Bleul CC, Farzan M, Choe H, et al. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry [J]. Nature, 1996, 382(6594):829-833.
- [19] Stumm RK, Rummel J, Junker V, et al. A dual role for the SDF-1/CXCR4 chemokine receptor system in adult brain: isoform-selective regulation of SDF-1 expression modulates CXCR4-dependent neuronal plasticity and cerebral leukocyte recruitment after focal ischemia[J]. J Neurosci, 2002, 22(14):5865-5878.

(修回日期:2014-07-19)

(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的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社