

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00046

## 放射性粒子<sup>125</sup>I对胶质瘤细胞治疗作用的实验研究

潘宝根<sup>1</sup>, 赵文清<sup>1,2\*</sup>, 李文玲<sup>2</sup>, 王跃红<sup>1</sup>, 边艳珠<sup>3</sup>

1. 河北医科大学外科教研室, 石家庄 050031

2. 河北省人民医院神经外科, 石家庄 050051

3. 河北省人民医院核医学科, 石家庄 050051

**[摘要]** **目的** 探讨放射性粒子<sup>125</sup>I在动物体内抗人脑胶质瘤的效果及其作用机制。**方法** 建立人胶质瘤的动物模型, 瘤内植入放射性粒子<sup>125</sup>I, 观察肿瘤生长情况, 在电镜下观察其超微结构的变化, 采用 TUNEL 技术检测肿瘤组织的凋亡情况, 流式细胞仪检测 Bax/Bcl-2 的表达, 并应用免疫组化染色检测血管密度和 VEGF、bFGF 的表达。**结果** 成功建立了人胶质瘤细胞 U251 的动物模型, 植入放射性粒子<sup>125</sup>I后, 胶质瘤生长较对照组明显受到抑制( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 电镜下可呈现核断裂、染色质边聚等细胞凋亡的形态特征。检测显示: 和对照组相比, 肿瘤组织的 Bax/Bcl-2 ( $1.88 \pm 0.47$  vs  $1.11 \pm 0.52$ ,  $P < 0.01$ ) 和组织凋亡率的 IHS 评分 ( $3.64 \pm 0.89$  vs  $0.81 \pm 0.45$ ,  $P < 0.01$ ) 明显增高; 肿瘤组织的微血管密度 IHS 评分 ( $1.40 \pm 0.55$  vs  $3.23 \pm 0.87$ ,  $P < 0.01$ )、VEGF 的 IHS 评分 ( $1.58 \pm 0.55$  vs  $4.19 \pm 0.45$ ,  $P < 0.01$ ) 和 bFGF 的 IHS 评分 ( $2.44 \pm 0.89$  vs  $3.52 \pm 0.79$ ,  $P < 0.05$ ) 明显降低。**结论** 放射性粒子<sup>125</sup>I对在体人胶质瘤 U251 有明确的抑制作用, 促进瘤细胞凋亡和降低瘤组织微血管密度可能是其主要作用机制。

**[关键词]** 胶质瘤; 间质内放疗; 放射性核素<sup>125</sup>I; 动物模型; 细胞凋亡; 微血管密度**[中图分类号]** R 739.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)01-0046-05

### Therapeutic effect of <sup>125</sup>I in treatment of nude mice implanted with human glioma

PAN Bao-gen<sup>1</sup>, ZHAO Wen-qing<sup>1,2\*</sup>, LI Wen-ling<sup>2</sup>, WANG Yue-hong<sup>1</sup>, BIAN Yan-zhu<sup>3</sup>

1. Department of Surgery, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei, China

2. Department of Neurosurgery, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China

3. Department of Nuclear Medicine, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the efficacy of <sup>125</sup>I in treatment of nude mice implanted with human glioma cell line U251 and the related mechanism. **Methods** The animal models of human malignant glioma were established with nude mice. <sup>125</sup>I was implanted into tumors and the tumor growth was observed. The ultrastructural change was observed by electron microscopy. The apoptosis of the tumor tissue was examined by *in situ* end-labelling technique; expression of Bax/Bcl-2 was detected by flow cytometer. Blood vessel density and expression of VEGF, bFGF were observed by immunohistochemistry. **Results** Nude mouse models of human malignant glioma were successfully established. Compared with control group, <sup>125</sup>I significantly inhibited tumor growth in nude mice ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Electron microscopy demonstrated that the tumor cells displayed apoptosis characteristics such as nuclear fragmentation, margination of condensed chromatin. The expression of Bax/Bcl-2 in the <sup>125</sup>I implanting group ( $1.88 \pm 0.47$ ) was significantly increased compared with that in the control group ( $1.11 \pm 0.52$ ,  $P < 0.01$ ), and the apoptosis rate of tumor tissues in the <sup>125</sup>I implanting group ( $3.64 \pm 0.89$ ) was significantly higher ( $0.81 \pm 0.45$ ,  $P < 0.01$ ). The blood vessel density in the <sup>125</sup>I implanting group was significantly lower than that in the control group ( $1.40 \pm 0.55$  vs  $3.23 \pm 0.87$ ,  $P < 0.01$ ). The expression of VEGF, bFGF in <sup>125</sup>I implanting group was significantly lower than that in the control group ( $1.58 \pm 0.55$  vs  $4.19 \pm 0.45$  for VEGF,  $P < 0.01$ ;  $2.44 \pm 0.89$  vs  $3.52 \pm 0.79$  for bFGF,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** <sup>125</sup>I has prominent inhibitory effect against human gliomas, and the main mechanism might be the promotion of apoptosis and decrease of blood vessel density.

**[Key words]** glioma; brachytherapy; radioisotope <sup>125</sup>I; animal model; apoptosis; microvessel density

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(1):46-50]

**[收稿日期]** 2009-05-15 **[接受日期]** 2009-09-17**[基金项目]** 河北省自然科学基金(C2004000671). Supported by Natural Science Foundation of Hebei Province(C2004000671).**[作者简介]** 潘宝根, 博士生, 副主任医师. E-mail: panbg007@tom.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 0311-85989666, E-mail: Dongwang64@hotmail.com

胶质瘤的治疗仍是目前神经外科学界的难题之一,尽管近几十年来在手术、放疗、化疗等方面不断取得进步,但是胶质瘤的平均生存期并没有明显改观<sup>[1]</sup>。20世纪80年代后期,随着释放低能 $\gamma$ 射线的放射性核素研制成功,放射性粒子植入近距离治疗逐渐被广泛应用于临床,据不完全统计,我国每月销售<sup>125</sup>I粒子20 000~30 000粒,治疗患者4 000~6 000例<sup>[2]</sup>。但放射性粒子对胶质瘤的治疗,国内外一直存有较多争议<sup>[3-7]</sup>。目前国内外关于<sup>125</sup>I粒子对在体胶质瘤治疗的动物实验研究报道较少,我们在建立皮下荷U251人胶质瘤的裸鼠模型基础上,瘤内植入<sup>125</sup>I粒子,通过观察肿瘤的体积变化,以明确<sup>125</sup>I粒子在胶质瘤治疗中是否存在治疗作用,并通过探讨间质内放疗后肿瘤细胞的凋亡,明确其作用机制,为其临床应用提供实验和理论依据。

## 1 材料和方法

1.1 实验动物及材料 4周龄BALB/c雄性无胸腺裸鼠24只,体质量14~18 g,购自北京大学实验动物学部,饲养于石家庄市和平医院SPF级无菌净化室内;U251人胶质瘤细胞株购自中国科学院上海细胞生物研究所;放射性粒子<sup>125</sup>I由上海欣科医药有限公司惠赠,活度 $2.96 \times 10^7$  Bq,半衰期60.2 d,释放27~35 keV的X射线和35.5 keV  $\gamma$ 射线(1 eV $\approx 1.602 177 \times 10^{-19}$  J)。

1.2 裸鼠皮下肿瘤模型的建立及处理 75%乙醇消毒局部皮肤后,于裸鼠后腿皮下缓慢注射 $5 \times 10^7$ 有活力的U251人胶质瘤细胞悬液。依据公式<sup>[8]</sup> $V=L \times W^2/2$ ( $V$ :移植瘤体积, $L$ :肿瘤最长径, $W$ :与 $L$ 相垂直的最宽径)求得移植瘤的体积。40 d左右当肿瘤长到200 mm<sup>3</sup>时,随机平均分为对照组和实验组。严格局部皮肤消毒后,于裸鼠后腿肿瘤正中处,在皮上切开小口,直视下肿瘤内植入<sup>125</sup>I粒子(实验组)或空壳(对照组),每个瘤内均为1枚。定期记录肿瘤体积变化,30 d后处死动物。实验结束后粒子集中收集处理,处死动物按常规处理。

1.3 透射电镜观察 在日本JEM 1230透射电子显微镜下观察细胞超微结构并拍照。

1.4 TUNEL法测定各组肿瘤组织的凋亡情况 石蜡包埋的切片常规脱蜡脱水,蛋白酶K孵育,滴加50  $\mu$ l的TUNEL反应混合溶液孵育,荧光镜下分析结果;加入50  $\mu$ l转化剂-POD孵育,加入50~100  $\mu$ l DAB底物溶液孵育,苏木精复染、封片,光镜下图像分析。结果判定:细胞核中有棕色颗粒者为阳性细胞,少量坏死细胞可呈阳性。每个标本选2张切片,计数每高倍视野中的凋亡细胞,共选6个高倍( $\times$

400)视野,其均值为该标本的代表值。

1.5 流式细胞仪检测 Bcl-2 和 Bax 蛋白的表达 将肿瘤组织剪碎后,制成单细胞悬液,PBS冲洗,0.125%胰酶消化2 min后用PBS将细胞从瓶壁吹下, $800 \times g$ 离心5 min;75%乙醇固定,以100目筛网过滤后再离心( $800 \times g$ )5 min,加入碘化丙啶(PI)0.15 ml(工作浓度为10  $\mu$ g/ml),室温避光30 min,上机。收集2万个细胞,荧光强度以线性放大,数据在Macintosh650计算机上用Modifit软件分析。检测各组U251细胞中Bcl-2和Bax蛋白的表达(鼠抗人Bcl-2或Bax单克隆抗体均为美国Santa Cruz公司生产)。

1.6 免疫组化S-P法检测血管密度和VEGF、bFGF的表达 CD31是内皮细胞标记物,从它的表达情况可以知道肿瘤组织的微血管密度情况。将实验小鼠麻醉后,切取肿瘤组织,然后剪下约0.5 cm $\times$ 0.5 cm $\times$ 0.1 cm大小的组织块,快速投入4%多聚甲醛溶液中进行固定;固定之后,经梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋;将厚度5  $\mu$ m的组织切片附于经多聚赖氨酸附膜的载玻片上,60 $^{\circ}$ C过夜;脱蜡、入水;切片上滴加抗原修复液;切片上滴加正常山羊血清封闭液;切片上滴加第一抗体;切片上滴加生物素化第二抗体(IgG);切片上滴加辣根过氧化物酶标记链霉卵白素工作液(S-A/HRP);DAB显色;苏木精复染,1%氨水返蓝。显微镜观察及图像分析。

1.7 IHS评分 对TUNEL及免疫组化检测结果进行IHS(immunohistochemical scores)评分。根据文献<sup>[9]</sup>,按阳性细胞百分比(a)及阳性细胞染色强弱(b)计算, $IHS=a \times b$ 。a=0分,无阳性细胞;1分,阳性细胞为1%~10%;2分,阳性细胞为11%~50%;3分,阳性细胞为51%~80%;4分,阳性细胞为81%以上。b=0分,阴性;1分,弱阳性;2分,中度阳性;3分,强阳性。IHS 0分为(-);1~4分为(+);5~8分为(++);9~12分为(+++)。IHS客观分析整张病理切片的阳性细胞率及其染色强度,结果可信度高。每批染色均同步设对照,以PBS代替一抗为阴性空白对照。

1.8 统计学处理 计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用SPSS 13.0统计软件进行方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组胶质瘤的体积比较 植入<sup>125</sup>I粒子15 d以后,实验组肿瘤生长明显受到抑制,肿瘤体积开始逐渐缩小,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),见表1。

表 1 植入<sup>125</sup>I粒子后两组肿瘤大小比较

Tab 1 Comparison of tumor volumes between <sup>125</sup>I implanting group and control group

(n=12,  $\bar{x} \pm s, V/mm^3$ )

Group	Time after treatment t/d						
	0	5	10	15	20	25	30
Control	203.1±5.6	256.7±34.6	315.8±50.4	392.4±67.8	479.2±86.5	609.7±112.4	781.6±160.8
<sup>125</sup> I implanting	202.4±5.9	255.9±41.7	289.7±47.2	302.5±54.9*	265.4±57.7**	212.6±49.6**	163.3±41.2**

\* P<0.05, \*\* P<0.01 vs control group

2.2 电镜形态观察 电镜下可见对照组切片上肿瘤细胞增殖活跃,核分裂相多见(图 1A)。实验组切片除可见辐射造成的细胞损伤,细胞外胶原纤维成分明显增多及大面积坏死外,还可见较多凋亡细胞,

具有凋亡的特征性细胞变化:核周隙变宽,染色质密集,位于皱缩的核膜下,即染色质边缘化;胞质内细胞器变致密,滑面内质网扩张及线粒体扩张(图 1B、1C)。

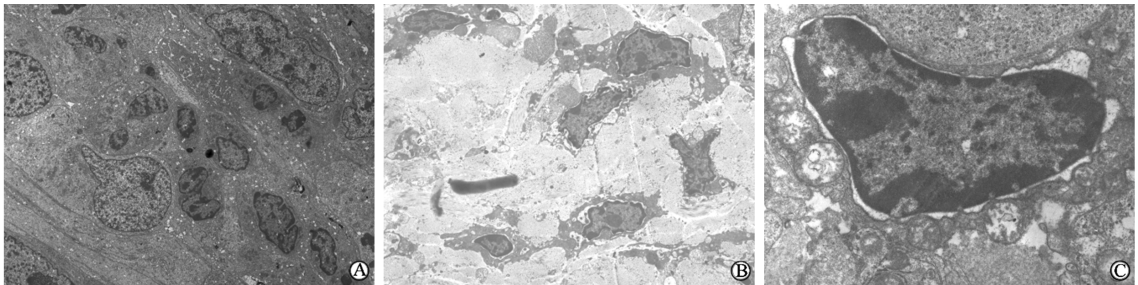


图 1 肿瘤组织的超微结构改变

Fig 1 Electron microscopic photographs showing morphological changes in tumor tissues

A: Control group showing intact organelles and more pathocaryocinesis; B: <sup>125</sup>I implanting group showing fewer caryocinesis, characterized by disappearance of nuclear membrane and karyorrhexis; C: Characteristic changes of apoptosis in the <sup>125</sup>I implanting group: patches of condensed chromatin lying against the nuclear membrane and the irregular nucleus. Original magnification: ×1 500(A), ×3 000(B), ×10 000(C)

2.3 TUNEL 法检测分析肿瘤组织的细胞凋亡情况 显微镜下观察,实验组可见大量的 TUNEL 阳性细胞(图 2A),整个细胞着色较深,细胞核内有较强的棕色颗粒,而胞质内 TUNEL 染色较少;对照组 TUNEL 阳性细胞表达明显减少(图 2B)。实验组 IHS 评分为(3.64±0.89),明显高于对照组(0.81±0.45, P<0.01),表明粒子照射诱导了肿瘤组织凋亡率的提高。

2.4 流式细胞仪检测 U251 细胞中 Bcl-2 和 Bax 蛋白的表达 经流式细胞仪检测发现,实验组 Bax 的荧光指数(fluorescence index, FI)为(1.35±0.29),高于对照组(0.94±0.35, P<0.05);实验组 Bcl-2 的 FI 为(0.72±0.22),低于对照组(0.85±0.23, P<0.05);实验组 Bax/Bcl-2 为(1.88±0.47),明显高于对照组(1.11±0.52, P<0.01)。

2.5 免疫组化染色检测肿瘤组织的微血管密度 实验组 IHS 评分为(1.40±0.55),明显低于对照组(3.23±0.87, P<0.01),表明粒子照射诱导了肿瘤组织微血管密度的降低(图 3)。

2.6 免疫组化染色检测肿瘤组织的 VEGF、bFGF 的表达情况 VEGF、bFGF 和肿瘤组织的微血管生长情况密切相关,实验组 VEGF 的 IHS 评分为(1.58±0.55),明显低于对照组(4.19±0.45, P<0.01);实验组 bFGF 的 IHS 评分为(2.44±0.89),低于对照组(3.52±0.79, P<0.05)。表明粒子照射诱导了肿瘤组织 VEGF 和 bFGF 表达的降低(图 4)。

### 3 讨论

本实验中的实验动物模型成功模拟了体内实体肿瘤的生长,肿瘤生长较为缓慢,裸鼠能长时间荷瘤生存,为观察治疗效果提供了充裕的时间,并能通过肿瘤的直接测量来动态观察肿瘤的生长。

细胞凋亡是指细胞在一定的生理或病理条件下,主动的程序化死亡。TUNEL 法在细胞凋亡的研究中已被广泛采用,它可检测出极少量的凋亡细胞,灵敏度远比一般的组织化学和生物化学测定法高。通过 TUNEL 法的分析,我们看到经<sup>125</sup>I粒子作用后的 U251 肿瘤组织的凋亡率明显高于相应的空载体组(P<0.01)。

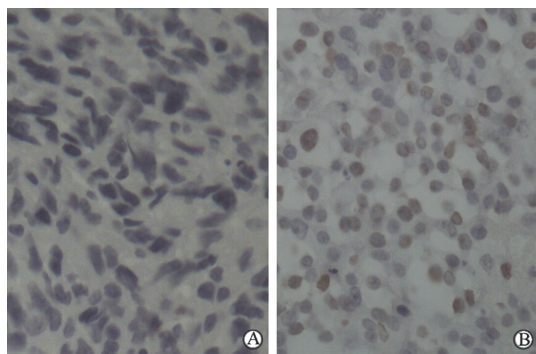


图2 肿瘤组织的细胞凋亡情况

Fig 2 Apoptosis in tumor cells

A: <sup>125</sup>I implanting group; B: Control group. Original magnification:  $\times 400$

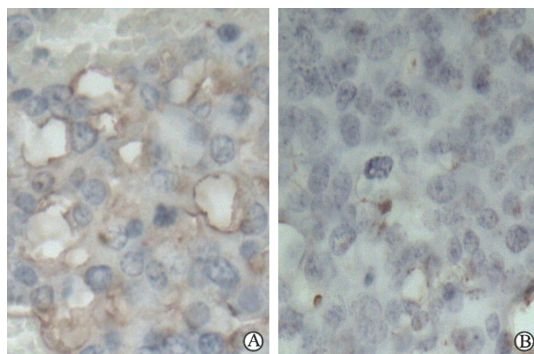


图3 免疫组化染色检测肿瘤组织的微血管密度

Fig 3 Blood vessel density of tumor tissues in <sup>125</sup>I implanting group and control group(S-P)

A: Control group; B: <sup>125</sup>I implanting group. Original magnification:  $\times 400$

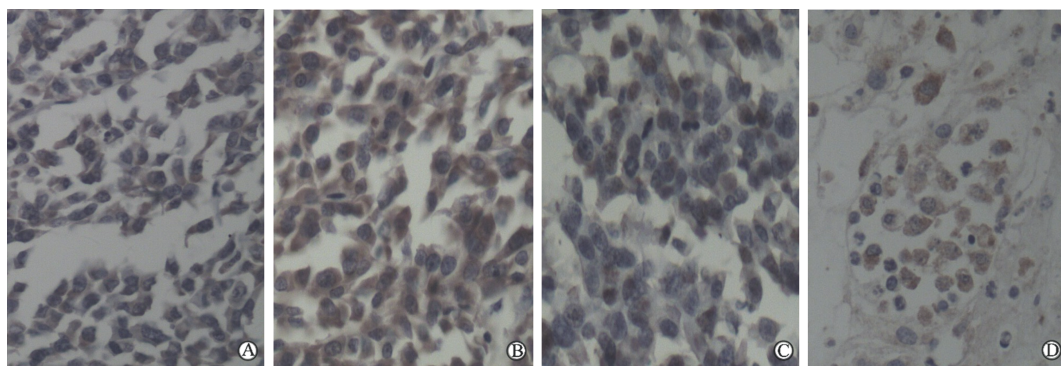


图4 免疫组化检测肿瘤组织 VEGF 和 bFGF 的表达

Fig 4 Expression of VEGF and bFGF in tumor tissues in <sup>125</sup>I implanting group and control group(S-P)

A: Expression of VEGF in tumor tissues of control group; B: Expression of VEGF in tumor tissues of <sup>125</sup>I implanting group; C: Expression of bFGF in tumor tissues of control group; D: Expression of bFGF in tumor tissues of <sup>125</sup>I implanting group. Original magnification:  $\times 400$

Bcl-2 是存在于核膜、内质网和线粒体中的一种膜结合蛋白,是一种重要的凋亡抑制因子,主要是对抗引起线粒体破裂的离子失衡,从而阻断细胞色素C的释放,也可直接抑制 caspase 的活化<sup>[10]</sup>。当 Bcl-2 具有活性时,它可抑制辐射诱发的细胞凋亡;而 Bax 则可对抗 Bcl-2 的作用,启动凋亡。利用流式细胞仪,通过免疫荧光标记 Bax 和 Bcl-2,发现<sup>125</sup>I 粒子作用后的 U251 肿瘤组织其促凋亡蛋白 Bax 的表达明显上升,而抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达明显下降,Bax/Bcl-2 明显升高( $P < 0.01$ )。考虑其促凋亡作用显然与 Bax/Bcl-2 的升高有关。因此推测<sup>125</sup>I 粒子很可能是通过诱导 Bax/Bcl-2 升高而介导凋亡,从而抑制 U251 细胞的生长。

在同一细胞群体中,诱发细胞凋亡的剂量远远低于引起坏死所需的剂量。在常规放疗中采用的是大剂量照射,目的在于直接杀死癌细胞,但同时也杀死了部分正常细胞。利用肿瘤组织与正常组织对诱

发细胞凋亡在敏感性上的差异,用小剂量辐射选择性诱发细胞凋亡,这样既消除了癌细胞,又保护了正常细胞。研究证实,低剂量辐射可诱导机体的适应性反映,并有抗肿瘤、提高机体免疫力的作用<sup>[11]</sup>。

在肿瘤的形成过程中,如无新生血管生成,无论是在原发灶或转移灶,直径一般不会超过 2 mm<sup>[12]</sup>,微血管密度是反映肿瘤血管生成能力的一个可靠指标,既可作为反映血管生成程度的指标也可作为反映胶质瘤预后的一项独立指标。新生血管的形成不仅促进肿瘤的生长,而且有利于肿瘤的浸润和远处转移。本实验应用血管内皮的特异标志物 CD31 相关抗原抗体标记血管内皮细胞,显示肿瘤间质的微血管并对其定量分析,结果发现<sup>125</sup>I 粒子治疗后胶质瘤组织的微血管密度明显减少( $P < 0.01$ )。为探讨其抑制胶质瘤微血管生成的机制,实验观察了两种比较强的血管生成诱导因子 VEGF 和 bFGF 在肿瘤组织中的表达情况。VEGF 能增加血管通透

性,引起血浆蛋白渗漏到血管外区域,在细胞基质中沉积,为成纤维细胞和血管内皮细胞长入提供基质<sup>[13]</sup>。VEGF 作为重要的正向调节因子之一,其表达与组织中微血管密度及新生血管的数量密切相关,是诱导肿瘤发生发展的重要因素。bFGF 是血管内皮细胞中很强的促分裂因子和趋化因子,它以旁分泌及自分泌的形式产生,通过和不同的内皮细胞表面受体结合激活其血管原性。同时,bFGF 还可通过激活 PI3K/Akt 信号传导途径,抑制内皮细胞的凋亡,促进血管形成。作为趋化因子,bFGF 可以趋化血管内膜的多种细胞,并诱导这些细胞表达蛋白水解酶、胶原酶等,这些酶具有促进内皮细胞增殖、迁移,降解细胞外基质蛋白的能力,诱导血管的生成<sup>[14]</sup>。实验结果发现<sup>125</sup>I 粒子实验组的 VEGF 和 bFGF 的表达较对照组明显减少(分别为  $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ),提示 VEGF 和 bFGF 表达的减少是<sup>125</sup>I 粒子抑制胶质瘤微血管生成的重要原因。

本研究通过在体人胶质瘤的动物实验,成功模拟了<sup>125</sup>I 粒子植入对胶质瘤的治疗作用,并初步证实<sup>125</sup>I 粒子具有抑制人胶质瘤细胞系 U251 生长的作用,其抑制作用与其诱导凋亡作用有关,其诱导凋亡作用和上调促凋亡蛋白 Bax 与抗凋亡蛋白 Bcl-2 的比例有关。此外<sup>125</sup>I 粒子还可抑制胶质瘤微血管生成,进而抑制肿瘤增殖,其具体机制与胶质瘤组织 VEGF 和 bFGF 表达的减少有关。

[参考文献]

[1] Oertel J, von Buttlar E, Schroeder H W, Gaab M R. Prognosis of gliomas in the 1970s and today[J]. Neurosurg Focus, 2005, 18:e12.  
 [2] 申文江. 放射性粒子植入的现状与进展[J]. 中国微创外科杂志, 2007, 7: 118-119.

[3] 段劲峰, 王鸿智, 王东, 何瑜, 陈忠伦. <sup>125</sup>I 核素粒子植入治疗脑胶质瘤的临床初步研究[J]. 四川大学学报: 医学版, 2007, 38: 176-177.  
 [4] 王俊杰, 庄永志. 放射性粒子近距离治疗肿瘤[J]. 中国微创外科杂志, 2001, 1: 187-190.  
 [5] Teixeira M J, Lepski G, Correia C, Aguiar P H. Interstitial irradiation for CNS lesions[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2003, 81(1-4): 24-29.  
 [6] McDermott M W, Berger M S, Kunwar S, Parsa A T, Sneed P K, Larson D A. Stereotactic radiosurgery and interstitial brachytherapy for glial neoplasms[J]. J Neurooncol, 2004, 69(1-3): 83-100.  
 [7] Vitaz T W, Warnke P C, Tabar V, Gutin P H. Brachytherapy for brain tumors[J]. J Neurooncol, 2005, 73: 71-86.  
 [8] Ma J, Li S, Reed K, Guo P, Gallo J M. Pharmacodynamic-mediated effects of the angiogenesis inhibitor SU5416 on the tumor disposition of temozolomide in subcutaneous and intracerebral glioma xenograft models[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2003, 305: 833-839.  
 [9] Soslow R A, Dannenberg A J, Rush D, Woerner B M, Khan K N, Masferrer J, et al. COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors[J]. Cancer, 2000, 89: 2637-2645.  
 [10] Yanagihara K, Nii M, Numoto M, Kamiya K, Tauchi H, Sawada S, et al. Radiation-induced apoptotic cell death in human gastric epithelia tumor cells; correlation between mitotic death and apoptosis[J]. Int J Radiat Biol, 1995, 67: 677-685.  
 [11] 范正平. 电离辐射与细胞凋亡[J]. 海军医学杂志, 2000, 21: 83-85.  
 [12] 吴胤瑛, 李恩孝. VEGF 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2005, 13: 附 18-21.  
 [13] 黄晨星, 沈祖尧. 血管内皮细胞生长因子的研究及在组织修复中的应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 2002, 16: 64-69.  
 [14] Presta M, Dell'Era P, Mitola S, Moroni E, Ronca R, Rusnati M. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16: 159-178.

[本文编辑] 商素芳, 邓晓群

· 消 息 ·

中国学术期刊(光盘版)电子杂志社设立“学术不端文献检索中心”

为加强学术道德约束,防范学术不端行为的发生,中国学术期刊(光盘版)电子杂志社设立了“学术不端文献检索中心”。该中心制订了“《中国学术期刊网络出版总库》删除学术不端文献的暂行办法”,暂行办法规定:被查出的学术不端文献将从《中国学术期刊网络出版总库》删除,删除的文献不计入《中国学术期刊综合引证报告》、《中国学术期刊影响因子年报》相关文献计量指标统计。