

冠心病研究

阿司匹林抵抗与环氧化酶 -1、环氧化酶 -2 及血栓烷 A2 受体基因多态性相关性研究

许晶晶, 唐晓芳, 姚懿, 徐娜, 张佳慧, 马元良, 宋莹, 袁晋青

摘要

目的: 探讨冠心病二级预防中的阿司匹林抵抗现象, 及其与环氧化酶 -1 (COX1)、环氧化酶 -2 (COX2)、血栓烷 A2 受体 (TBXA2R) 基因多态性之间相关性。

方法: 选取连续服用阿司匹林 100 mg 大于 7 天的冠心病患者 2 881 例, 选择符合阿司匹林抵抗标准的患者作为阿司匹林抵抗组 (AR 组), 共 166 例; 阿司匹林敏感的患者 200 例作为对照组。应用花生四烯酸 (AA) 作诱导剂测定服药后的血小板聚集功能。并采用聚合酶链反应 - 限制性核酸内切法 (PCR-RFLP) 检测 COX1、COX2、TBXA2R 的基因多态性。

结果: 阿司匹林抵抗的发生率约为 5.76% (166/2 881)。三个基因共 8 个 tagSNPs 位点 [COX1 (rs3842788、rs4273915、rs7866582); COX2 (rs3218625); TBXA2R (rs2238630、rs2238631、rs2238633、rs3786989)] 野生型、杂合子及纯合子的基因型频率在两组之间差异无统计学意义。

结论: 规律服药的冠心病患者阿司匹林抵抗的发生率并不高。COX1、COX2 以及 TBXA2R 基因单核苷酸多态性与阿司匹林抵抗的发生无明显关系。

关键词 阿司匹林抵抗; 多态性, 单核苷酸; 基因

Correlation Study Between Aspirin Resistance and COX1, COX2, TBXA2R Gene Polymorphisms in Patients With Coronary Artery Disease

XU Jing-jing, TANG Xiao-fang, YAO Yi, XU Na, ZHANG Jia-hui, MA Yuan-liang, SONG Ying, YUAN Jin-qing.

Department of Cardiology, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: YUAN Jin-qing, Email: jqyuanfw@126.com

Abstract

Objective: To explore aspirin resistance (AR) phenomenon in patients with coronary artery disease (CAD) for secondary prevention and to study the relationships between AR and COX1, COX2, TBXA2R gene polymorphisms.

Methods: A total of 2881 CAD patients taken aspirin (100 mg/day) in 7 consecutive days were enrolled. Among them, 2 groups were established as AR group, $n=166$ and Control group, $n=200$ aspirin sensitive patients. Platelet aggregation function was induced by arachidonic acid (AA), COX1, COX2 and TBXA2R gene polymorphisms were examined by polymerase chain reaction-restricted fragment length polymorphisms (PCR-RFLP) method.

Results: The occurrence rate of AR was 5.76% (166/2881). There were 8 tagSNPs locus in 3 genes as in COX1: (rs3842788), (rs4273915), (rs7866582); in COX2 (rs3218625); in TBXA2R: (rs2238630), (rs2238631), (rs2238633), (rs3786989). The frequencies of wild type, heterozygous genotype and homozygous genotype were similar between 2 groups.

Conclusion: The incidence rate of AR is not high in CHD patients with regular aspirin medication; single nucleotide gene polymorphisms of COX1, COX2 and TBXA2R have no obvious correlation to AR.

Key words Aspirin resistance; Polymorphism, single nucleotide; Gene

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:644.)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81470486)

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心内科

作者简介: 许晶晶 主治医师 博士 主要研究方向为冠心病的抗栓治疗 Email: jxu1984@aliyun.com 通讯作者: 袁晋青 Email: jqyuanfw@126.com
中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 07-0644-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.006

冠状动脉粥样硬化性心脏病作为我国居民致残、致死的主要病因,每年大约造成 70 万人死亡,约占全部死亡的四分之一。抗栓治疗能显著降低因急性心血管事件造成的死亡,在冠心病的治疗中起着至关重要的作用^[1]。其中阿司匹林是冠心病二级预防中最重要的抗血小板药物,其主要作用机制是通过不可逆抑制环氧化酶-1 (COX1),阻断花生四烯酸生成血栓烷 A₂ (TXA₂),从而抑制血小板聚集。心血管疾病高危患者长期应用阿司匹林能够明显降低心肌梗死、卒中、冠状动脉旁路移植术及其他心血管事件的发生率。但是,部分患者虽规律服用阿司匹林,未产生应有的抗血小板效果,也不能保护患者免于血栓并发症。实验室检测发现:不能使出血时间延长,也未能在体外抑制血小板聚集或抑制血小板 TXA₂ 的形成,人们将此现象称为“阿司匹林抵抗 (AR)”。导致 AR 的原因和确切机制尚不十分明了,相关研究表明:AR 可能与临床因素,细胞因素和遗传因素等有关。尤其是遗传因素为近几年 AR 发生机制中的研究热点。然而,遗传因素在 AR 发生发展过程中的具体作用尚存争议。本研究拟通过检测阿司匹林作用通路上的 COX1、环氧化酶-2 (COX2) 及血栓烷 A₂ 受体 (TBXA₂R) 的基因多态性,研究其与 AR 之间的关系,探讨遗传因素在 AR 中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选标准:本研究入选 2011-12 至 2015-02 期间,在我院内科住院的冠心病患者 2881 例,冠心病的诊断符合 2012 年 美国心脏病学会 (ACC) / 美国心脏协会 (AHA) 发布的稳定型缺血性心脏病诊断标准^[2],所有患者均经冠状动脉造影明确至少有一支冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 。所有患者均坚持服用阿司匹林 100 mg/d ≥ 7 d。并收集患者临床资料,包括年龄、性别、糖尿病、高血压病、高脂血症、吸烟等病史,血小板计数、血红蛋白值以及用药情况。

排除标准:有家族血液病史或明显出血倾向;入院前 1 周有重大手术史;血小板计数 $>450 \times 10^9/L$ 或 $<100 \times 10^9/L$;血红蛋白 $<80 g/L$;骨髓增生异常综合征、异性蛋白血症患者;近 1 周使用盐酸噻氯匹定、双嘧达莫及其他非甾体抗炎药,以及注射肝素或低分子肝素、应用华法林等药物者;对阿司匹林过敏

者。所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

血小板功能检测:抽取清晨空腹静脉血 2 ml,应用 3.2% 柠檬酸钠抗凝,应用血栓弹力图仪进行血小板功能检测(美国 Haemonetics 公司生产的 HAEMONETICS TEG[®] 5000 Thrombelastograph[®] Hemostasis Analyzer System)。分别以二磷酸腺苷 (ADP)、花生四烯酸 (AA) 为诱导剂测定血小板抑制率,血小板功能通过血小板聚集的百分数表示,判定 AA 诱导的血小板抑制率 $\geq 70\%$ 为阿司匹林敏感, $\leq 50\%$ 为 AR。以上操作在 2 h 之内完成。

基因多态性检测:抽取患者外周静脉血 2~4 ml,应用依地酸 (EDTA) -K₃ 抗凝, -20°C 冷冻保存,提取外周血白细胞基因组 DNA, -80°C 保存 DNA 样本 (由北京华叶生物工程有限公司进行协助完成),随后进行基因多态性检测。应用聚合酶链反应-限制性核酸内切法 (PCR-RFLP) 确定基因型,检测 3 个基因 (COX1、COX2、TBXA₂R) 共 8 个 tagSNP 位点:rs3842788、rs4273915、rs7866582;rs3218625;rs2238630、rs2238631、rs2238633、rs3786989 (由上海天昊生物科技有限公司协助完成)。

1.3 分组

在 2881 例冠心病患者中选择符合 AR 标准的患者作为 AR 组共 166 例,选择阿司匹林敏感的患者 200 例作为对照组。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,临床资料计量资料以均数 \pm 标准差表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验;不同组间基因型频率的比较采用 χ^2 检验;回归分析采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料对比(表 1)

两组间年龄、高脂血症史、血小板计数及糖化血红蛋白差异存在统计学意义 (P 均 < 0.05),其余基线资料差异无统计学意义。

2.2 AR 发生率

2881 例冠心病患者中,存在 AR 的患者共 166 例,AR 发生率为 5.76%。

2.3 相关性分析

将 AR 与基线资料中的各统计指标进行 Logistic

回归分析,显示高脂血症病史是发生 AR 的影响因素 ($P=0.003$),且高脂血症病史是 AR 的保护因素 ($OR=0.391$, 95% 可信区间:0.212~0.724)。其余基线资料各统计指标与 AR 之间并未发现明显相关性。

| 表 1 两组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$) | | | |
|-----------------------------------|----------------|----------------|--------|
| 项目 | AR 组 (n=166) | 对照组 (n=200) | P 值 |
| 年龄 (岁) | 58.59 ± 11.35 | 57.29 ± 9.86 | 0.017 |
| 女性 [例 (%)] | 40 (24.1) | 36 (18.0) | 0.097 |
| 收缩压 (mmHg) | 127.56 ± 19.22 | 121.59 ± 18.81 | 0.841 |
| 舒张压 (mmHg) | 77.59 ± 11.73 | 73.54 ± 11.06 | 0.601 |
| 心率 (次/min) | 73.30 ± 12.21 | 71.93 ± 12.19 | 0.922 |
| 体重指数 (kg/m ²) | 26.25 ± 3.19 | 26.23 ± 3.15 | 0.869 |
| 高血压史 [例 (%)] | 103 (62.4) | 112 (56.0) | 0.128 |
| 糖尿病史 [例 (%)] | 55 (33.3) | 57 (28.5) | 0.189 |
| 高脂血症史 [例 (%)] | 118 (71.5) | 173 (86.5) | <0.001 |
| 卒中史 [例 (%)] | 18 (10.9) | 16 (7.9) | 0.172 |
| 吸烟史 [例 (%)] | 112 (67.3) | 144 (72.0) | 0.814 |
| 家族史 [例 (%)] | 34 (20.7) | 46 (23.0) | 0.561 |
| 血小板计数 (×10 ⁹ /L) | 228.87 ± 73.78 | 200.36 ± 56.00 | 0.044 |
| 血红蛋白 (g/L) | 140.63 ± 16.27 | 142.53 ± 15.53 | 0.237 |
| 糖化血红蛋白 (%) | 6.47 ± 1.36 | 6.37 ± 1.19 | 0.027 |

注:AR:阿司匹林抵抗。1 mmHg=0.133 kPa

2.4 基因多态性分析(表 2)

| 表 2 两组 8 个 tagSNP 基因型频率比较 | | | | | | | |
|---------------------------|-----------|-----|---------------------|--------------------|-------|----------------|-------|
| 基因 tagSNP | H-W 平衡 | 基因型 | 分组 | | | 等位基因 频率 (%) | |
| | | | AR 组 (%) (n=166) | 对照组 (%) (n=200) | P 值 | | |
| COX1 | | | | | | | |
| rs3842788 | 0.4746 | G/G | 84.4 | 83.3 | 0.687 | G91.5 | A8.5 |
| | | G/A | 15.6 | 16.2 | | | |
| | | A/A | 0 0 | 0.5 | | | |
| | | G/G | 87.4 | 86.9 | | | |
| rs4273915 | 0.6520 | G/C | 12.0 | 13.1 | 0.991 | G93.1 | C6.9 |
| | | C/C | 0.6 | 0 0 | | | |
| | | A/A | 85.0 | 87.9 | | | |
| | | A/C | 14.4 | 11.1 | | | |
| rs7866582 | 0.6939 | A/C | 14.4 | 11.1 | 0.534 | A92.6 | C7.4 |
| | | C/C | 0.6 | 1.0% | | | |
| COX2 | | | | | | | |
| rs3218625 | 1.0000 | C/C | 97.6 | 94.9 | 0.148 | C97.8 | T2.2 |
| | | C/T | 2.5 | 5.1 | | | |
| | | T/T | 0 0 | 0 0 | | | |
| TBXA2R | | | | | | | |
| rs2238630 | 0.8143 | T/T | 64.7 | 62.2 | 0.584 | T80.8 | C19.2 |
| | | C/T | 31.1 | 31.3 | | | |
| | | C/C | 4.2 | 2.5 | | | |
| | | C/C | 68.3 | 63.1 | | | |
| rs2238631 | 1.0000 | C/T | 29.3 | 32.8 | 0.240 | C80.8 | T19.2 |
| | | T/T | 2.4 | 4.0 | | | |
| | | A/A | 32.9 | 27.3 | | | |
| rs2238633 | 0.4186 | A/C | 46.1 | 48.5 | 0.239 | A53.5 | C46.5 |
| | | C/C | 21.0 | 24.2 | | | |
| | | G/G | 84.3 | 83.8 | | | |
| rs3786989 | 0.0953 | G/C | 15.7 | 16.2 | 0.507 | G91.5 | C8.5 |
| | | C/C | 0 0 | 0 0 | | | |

共检测 3 个基因的 8 个 tagSNP 位点, COX1 (rs3842788、rs4273915、rs7866582); COX2 (rs3218625); TBXA2R (rs2238630、rs2238631、rs2238633、rs3786989)。各位点在人群中的分布

符合 H-W 平衡。8 个 tagSNP 等位基因频率分别为:rs3842788 (G 91.5%, A 8.5%)、rs4273915 (G 93.1%, C 6.9%)、rs7866582 (A 92.6%, C 7.4%)、rs3218625 (C 97.8%, T 2.2%)、rs2238630 (T 80.8%, C 19.2%)、rs2238631 (C 80.8%, T 19.2%)、rs2238633 (A 53.5%, C 46.5%)、rs3786989 (G 91.5%, C 8.5%), 与对照组相比, AR 组 8 个 tagSNP 位点野生型、杂合子及纯合子的基因型频率在两组之间差异均无统计学意义。

3 讨论

阿司匹林应用于临床已有 100 余年的历史, 由于其能够抑制血小板聚集和抑制血栓形成, 而成为心脑血管疾病预防和治疗的常用药物, 尤其在冠心病的治疗中必不可少。然而, 临床应用阿司匹林的过程中发现: 不同患者应用阿司匹林后所产生的血小板抑制作用并不相同, 存在明显的个体差异。部分患者即使规律服用适当剂量的阿司匹林, 仍不能避免血栓并发症及缺血事件的发生, 实验室检测显示: 不能使出血时间延长, 也未能在体外抑制血小板聚集或抑制血小板 TXA2 的形成, 临床上将应用阿司匹林后未能产生应有的抗血小板效果的现象定义为 AR^[3]。

AR 的发生率在不同研究中差异较大, 国内外研究者曾报道^[4-6], AR 发生率从 5.0%~61.0% 之间不等。本研究中, AR 的发生率仅为 5.76%, 与既往研究结果类似, 考虑在规律服用阿司匹林的患者中, 确有少数患者出现 AR, 但发生率不高, 这可能与各项研究的样本量、选择的患者群体以及服药时间、依从性不同等因素相关。

AR 的发生机制较为复杂, 目前的研究显示可能与下列因素相关:(1) 细胞因素: 阿司匹林通过抑制 COX1 减少 TXA2 生成, 从而抑制血小板聚集, 且阿司匹林对 COX1 的抑制作用较 COX2 高 170 倍。虽然小剂量阿司匹林能够阻断血小板 COX1, 但有核细胞产生的 COX2 为前列腺素 H2 的产生提供了另一条血小板激活替代途径, 而对于 COX2 过度表达的患者, 阿司匹林的抗血小板聚集作用将受到显著影响^[7]; 此外, 血小板内不依赖 COX 的前列腺素合成增加也可能与 AR 有关;(2) 临床因素: 药物吸收不良, 药物间相互作用, 如与非甾体类抗炎药联用可降低阿司匹林的作用甚至导致 AR; 有研究认为

阿司匹林的抗血栓作用与剂量相关,但这一观点未得到广泛认同^[8]。此外其他因素,如年龄、性别、高脂血症、儿茶酚胺水平增加等都被认为与 AR 的发生相关;(3)遗传因素:如环氧化酶基因多态性等。

多项研究显示:AR 的发生与基因多态性相关^[9, 10]。COX1 及 TAX2 是阿司匹林产生血小板抑制作用的直接通路,COX2 也与阿司匹林抵抗的发生密切相关,故本研究选择 COX1、COX2 及 TBXA2R 3 个基因作为阿司匹林抵抗基因相关研究的靶基因。COX1 基因位于 9q32-9q33.3 上,包含 11 个外显子共编码 576 个氨基酸,COX1 基因单核苷酸多态性可引起碱基替换及启动子连接部位的变化,改变 COX 构象,影响内含子及外显子的功能。Weng 等^[11]通过 Meta 分析发现,COX1 中 rs3842787 位点突变与 AR 风险增加相关。本研究通过 Hapmap 国际人类基因组单体型图计划数据库,筛选出 COX1 基因中国人携带频率大于 5% 的 tagSNP 共 3 个,分别为 rs3842788、rs4273915、rs7866582。通过对这 3 个 tagSNP 野生型、杂合子突变及纯合子突变情况进行检测发现:3 个 tagSNP 无论在 AR 组,还是在对照组,发生纯合子突变的频率都很低甚至为 0,提示在中国冠心病人群中,COX1 基因的上述 3 个位点发生基因突变的情况较为少见,并且上述 3 个位点的单核苷酸多态性可能并未参与中国冠心病人群 AR 的发生。

COX2 基因定位于染色体 1q25.2~q25.3 区,包含 10 个外显子和 9 个内含子,,血管内皮细胞中的 COX2 可以将花生四烯酸转化为组织胺 2,组织胺 2 转运至血小板内,可增加 TXA2 生成。COX2 表达上调,被认为与 AR 相关。COX2 的 SNP 位点 rs20417 被认为可能增加 AR 的发生风险^[11]。本研究筛选 COX2 基因中国人群携带频率大于 5% 的 tagSNP1 个,为 rs3218625。通过对 rs3218625 进行基因多态性检测发现,T 等位基因的携带频率仅为 2.2%;AR 组及对照组,TT 纯合子的发生率均为 0。提示 rs3218625 这一位点在中国冠心病人群中发生基因突变的几率十分微小,该基因突变可能与患者 AR 的发生无关。

TBXA2R 属于 G 蛋白耦联受体,具有七次跨膜特征,内生配体为血栓素 A2 和前列腺素 H2。人类 TBXA2R 有两种亚型:TP α 和 TP β ,分别由 343 个和 407 个氨基酸组成。TBXA2R 基因位于第 19 号染色体,目前也有学者认为其基因多态性可以对血小板功能产生影响^[12]。本研究对 TBXA2R 基

因的 4 个 tagSNP 位点进行检测,包括 rs2238630、rs2238631、rs2238633 及 rs3786989。发现 rs3786989 的 C 等位基因携带频率较低;rs2238630 C 等位基因、rs2238631 T 等位基因,虽然携带频率较高,但纯合突变的发生率并不高;而 rs2238633 的 C 等位基因携带频率达 46.5%,纯合突变的发生率在 AR 组可达 21%,但在 AR 组与对照组,各基因型频率间并未发现差异有统计学意义。本研究未发现中国冠心病人群 TBXA2R 基因上述 4 个 tagSNP 位点的单核苷酸多态性与 AR 的发生之间存在关联。

目前,国内外虽有部分研究发现 COX1、COX2 基因突变与 AR 的发生存在一定相关性^[11]。但由于多数研究的样本量少,研究结果并不一致,而 TBXA2R 的基因多态性与 AR 之间的关系,目前报道较少。AR 受遗传因素影响的作用机制尚未完全明确。本研究结果显示:COX1、COX2 及 TBXA2R 基因多态性与 AR 的发生并无明确相关性。这一结果与部分学者的研究结果存在差别。其原因可能与本研究入组的冠心病患者 AR 的发生率较低,符合 AR 标准的样本量较少有一定关系;本研究选择的 SNP 位点为人类基因组计划筛选出的上述 3 个基因的 tagSNP,与既往研究选择的基因位点并不完全一致;此外,入选的样本为中国汉族冠心病患者,研究对象也与既往研究存在不同,故研究结果存在一定差异,未来仍需进一步开展大规模的前瞻性研究来探究 AR 发生的遗传机制。

以往血小板功能检测法光学比浊法准备过程复杂,检验过程耗时,可重复性差。本研究使用新型更易于操作的血栓弹力图检测血小板功能,该技术在血小板功能检测方面具有独特优势,可测定血栓形成和溶解的动力学特性,可定量测定 AA 抑制率和 ADP 激活的血小板聚集对血凝块形成的作用。2013 年 JACC 更新关于服药后血小板高反应性定义的共识,加入了血栓弹力图这项技术。目前血栓弹力图在临床实际中应用已较为广泛,但其相关研究证据还很少,尤其在 AR 方面更少。

本研究的局限性:本研究入选的存在 AR 的患者样本量还较小,对研究结果可能产生一定影响;另外,本研究应用的血小板功能检测方法以往的部分研究存在差异,未来尚需扩大样本量,对本研究的结果进行进一步验证。

结语:阿司匹林是一种广泛应用于临床的抗血小板药物,在冠心病二级预防中起到重要作用,然而临床实际中存在的 AR 现象不容忽视。引起 AR

的机制十分复杂,如药物剂量剂型、患者依从性、药物之间相互作用等均参与了 AR 的发生。本研究发现中国汉族冠心病人群中,AR 的发生率并不高,并且提供了关于 COX1、COX2、TBXA2R 基因单核苷酸多态性与 AR 之间未发现明确关系的证据。但尚需进一步作大规模、多中心的临床研究,以了解 AR 与基因多态性之间的确切关系。

参考文献

[1] 刘健,郭静萱.抗血小板治疗的争议与共识.中国循环杂志,2013,28:483-485.

[2] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation.2012,126:3097-3137.

[3] 李佳蓓,黄岚.阿司匹林抵抗的研究进展.中国循环杂志,2008,23:314-316.

[4] Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety and the issue of drug resistance. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24: 1980-1987.

[5] Sanderson S, Emery J, Baglin T, et al. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. Ann Intern Med, 2005, 142: 370-380.

[6] 侯靓亮,魏立.阿司匹林抵抗相关研究进展.心血管病学进展,2010,31:595-598.

[7] HankeyGJ, EikelboomJW. Aspirin resistance. Lancet, 2006; 367: 606-617.

[8] Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JCP, et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. Am Heart J, 2007, 153: 175-181.

[9] Floyd CN, Ferro A. The PlA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa in relation to efficacy of antiplatelet drugs: a systematic review and meta-analysis. BrJ Clin Pharmacol, 2014, 77: 446-457.

[10] AryaV, Mahajan P, Saraf A, et al. Association of CYP2C19, CYP3A5 and GPIIb/IIIa gene polymorphisms with aspirin and clopidogrel resistance in a cohort of Indian patients with coronary artery disease. Int J Lab Hematol.2015, 37: 809-818.

[11] Weng Z, Li X, Li Y, et al. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin in sensitivity: a meta-analysis. PLoS One, 2013, 8: e78093.

[12] Shao J, Fu Y, Yang W, et al. Thromboxane A2 receptor polymorphism in association with cerebral infarction and its regulation on platelet function. Curr Neurovasc Res, 2015;12: 15-24.

(收稿日期:2016-02-15)

(编辑:常文静)

读者·作者·编者

本刊已启用稿件管理系统

为顺应当今期刊网络化、数字化的发展趋势,更好地为广大作者、读者提供高质量的服务,《中国循环杂志》社于 2014 年 1 月正式启用稿件管理系统。该系统采用先进的数据库及网络技术,具有强大的数据处理和分析能力。稿件管理系统将协助作者、编辑、审稿专家、编委、总编等相关人员多位一体地进行稿件业务处理,解决编辑部对稿件网络化流程管理的需要,并实现各类查询功能,方便作者及时了解稿件进程、缩短稿件处理周期。

投稿过程中具体注意事项如下:

1 注册及投稿 ① 在浏览器中输入 <http://www.chinacirculation.org/>, 点击“作者在线投稿”第一次使用本系统进行投稿的作者,必须先注册,注册时请务必使用真实邮箱,同时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名和密码长期有效。本刊的审稿专家投稿,可点击审稿链接进行投稿。② 用户名(您的真实邮箱)和密码为您在本刊的登录信息,请牢记!忘记密码时可通过注册邮箱索取密码,密码会发送到您的邮箱。③ 注册成功后输入“用户名(您的真实邮箱)”、“密码”,点击“登录”,成功登录。④ 进入投稿界面,系统会提示首先更新个人注册信息,然后点左上角的“我要投稿”进行投稿。

2 如何查询稿件情况 稿件一经投稿成功,作者可登陆网站关注该稿件的“稿件处理流程”。如有疑问,可打电话向编辑部咨询。稿件投稿成功、退修、退稿等通知会发至投稿人的邮箱中,具体请登录系统查询。

该系统正式启用后,有关投稿及系统操作的相关问题请致电:010-60213898。

《中国循环杂志》编辑部