

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.06.014

· 临床研究 ·

## 含奥沙利铂化疗方案联合 DC-CIK 细胞治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效

郑婷<sup>1</sup>, 寇晓霞<sup>2</sup>, 吴孟超<sup>2</sup>, 钱其军<sup>2</sup> (1. 福建医科大学第一临床学院, 福建 福州 350108; 2. 上海东方肝胆外科医院肿瘤生物治疗科 病毒基因治疗实验室, 上海 200438)

**[摘要]** **目的:** 探讨含奥沙利铂(oxaliplatin, OXA)化疗方案联合树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤(dendritic cells-cytokine-induced killer, DC-CIK)细胞治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效和安全性。**方法:** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2015 年 6 月上海东方肝胆外科医院肿瘤生物治疗科收治的 11 例中晚期原发性肝癌患者的临床资料, 患者均接受以 OXA 为主的方案化疗, 包括 FOLFOX 4 方案, 即 OXA + 亚叶酸钙(calcium folinate, CF) + 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU), 或 GEMOX 方案化疗, 即吉西他滨(gemcitabine, GEM) + OXA, 化疗结束后 2~3 d 回输 DC-CIK 细胞。观察指标包括疾病控制率(disease control rate, DCR)、中位肿瘤进展时间(median time to tumor progression, mTTP)、中位生存期(median overall survival, mOS)和不良反应。**结果:** 11 例患者中, 获得完全缓解(CR) 0 例, 部分缓解(PR) 2 例, 疾病稳定(SD) 5 例, 疾病进展(PD) 4 例, 总有效 2/11 例, DCR 7/11 例; mTTP 为 4.1 个月; mOS 为 11.3 月; 主要的不良反应为轻、中度消化道反应、骨髓抑制和轻度周围神经毒性等化疗毒性反应, 经对症治疗后均恢复正常。**结论:** 含奥沙利铂化疗方案联合 DC-CIK 细胞治疗中晚期原发性肝癌具有较好的临床疗效, 不良反应较轻, 患者耐受性较好, 值得进一步研究。

**[关键词]** 化疗; 树突状细胞; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 原发性肝癌; 临床疗效; 安全性

**[中图分类号]** R735.7; R730.51; R730.53 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2015)06-0760-05

## Clinical effects of the oxaliplatin-based chemotherapy regimen combined with DC-CIK cells on advanced primary liver carcinoma

Zheng Ting<sup>1</sup>, Kou Xiaoxia<sup>2</sup>, Wu Mengchao<sup>2</sup>, Qian Qijun<sup>2</sup> (1. The First Clinical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350108, Fujian, China; 2. Laboratory of Gene and Viral Therapy, Department of Biotherapy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Shanghai 200438, China)

**[Abstract]** **Objective:** To assess the clinical efficacy and safety of the combined therapy with oxaliplatin (OXA)-based regimen and DC-CIK (dendritic cells and cytokine-induced killer) cells for the treatment of advanced primary liver carcinoma. **Methods:** A retrospective analysis was carried out for 11 patients with advanced primary liver carcinoma enrolled into the Department of Biotherapy of Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital from Jan. 2013 to Jun. 2015. All these patients received FOLFOX4 (OXA + calcium folinate [CF] + 5-fluorouracil [5-FU]) or GEMOX (gemcitabine [GEM] + OXA) chemotherapy. After 2-3 days of chemotherapy, DC-CIK cells immune therapy was administrated. Disease control rate (DCR), median time to tumor progression (mTTP), median overall survival (mOS), and adverse effects were recorded. **Results:** Among the 11 patients, no one had CR, 2 had PR, 5 had SD, and 4 had PD. The response rate and disease control rate were 2/11 and 7/11 respectively. The mTTP and mOS were 4.1 months and 11.3 months. The major side effects were mild myelosuppression, gastrointestinal reaction and peripheral nerve toxicity, which were manageable with symptomatic treatments. **Conclusion:** For the treatment of advanced primary liver carcinoma, the combined therapy with oxaliplatin-based regimen and DC-CIK cells is effective, and its adverse effects are mild and well-tolerated, indicating that the therapy deserves further evaluation in more clinical trials with more patients.

**[基金项目]** 国家科技重大专项资助项目(No. 2013ZX10002-010-007)。Project supported by the Mayor National Science and Technology Project of China(No. 2013ZX10002-010-007)

**[作者简介]** 郑婷(1990-), 女, 江西省上饶市人, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫治疗及化疗相关的研究, E-mail: 657739045@qq.com

**[通信作者]** 钱其军(Qian Qijun, corresponding author), E-mail: qianqj@sino-gene.cn

[ **Key words** ] chemotherapy; dendritic cells( DCs ); cytokine-induced killer ( CIK ) cells; primary liver carcinoma; clinical effect; safety

[ Chin J Cancer Biother, 2015, 22( 6 ): 760-764 ]

原发性肝癌( primary liver cancer, PLC )是我国常见恶性肿瘤之一,由于起病隐匿、早期诊断困难和进展迅速,确诊时大多数患者已达局部晚期或发生远处转移,治疗棘手,预后很差<sup>[1]</sup>。对于中晚期 PLC,临床上经常采用系统化疗作为姑息治疗,但是迄今缺乏标准的化疗药物和方案,第 3 代铂类药物奥沙利铂( oxaliplatin, OXA )治疗肝癌的基础研究和临床研究中均显示出一定的有效性<sup>[2-3]</sup>,中国食品药品监督管理局( CFDA )也于 2013 年 3 月正式批准了 OXA 治疗晚期肝细胞癌( hepatocellular carcinoma, HCC )的新适应证。本研究通过探讨含 OXA 化疗方案联合树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤( dendritic cells-cytokine-induced killer, DC-CIK )细胞治疗晚期原发性肝癌的临床疗效和安全性,为临床晚期 HCC 的治疗提供参考资料。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2013 年 1 月至 2015 年 6 月于上海东方肝胆外科医院肿瘤生物治疗科住院治疗的 11 例中晚期原发性肝癌患者,其中男性 8 例,女性 3 例,年龄 28 ~ 66 岁,中位年龄 48 岁。9 例均经术后病理组织学或肝穿刺活检确诊为 HCC,其余 2 例符合中国肝癌临床诊断标准<sup>[4]</sup>,临床诊断为 HCC。根据 WHO 的肝癌分期标准,临床分期为 III 期 3 例、IV 期 8 例(存在门脉侵犯或肝外转移,转移灶包括肺、骨、淋巴结等)。9 例患者接受过局部治疗(手术、介入化疗、射频消融等)。入选标准:所有病例 Child-pugh 分级均为 A 级、B 级;合并乙型肝炎的患者治疗前 HBV DNA < 500 拷贝/ml;均有影像学 CT 可测量的肿瘤病灶(普通 CT  $\geq 2$  cm,螺旋 CT  $\geq 1$  cm);东部肿瘤协作组( Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG )评分为 0 ~ 2 分;预计生存期大于 2 个月;血常规、肝肾功能及心电图基本正常,无化疗禁忌症。排除标准:肝硬化较重者、Child-pugh 分级 B 级以上或合并腹水、食管胃底静脉严重曲张;凝血功能障碍者;对生物制剂过敏者;同时患有自身免疫疾病者。

### 1.2 治疗方法

所有患者均接受以 OXA 为主的化疗方案( FOLFOX 或 GEMOX 方案 ),化疗结束后 2 ~ 3 d 回输 DC-CIK 细胞,具体方法如下(图 1A 和图 1B)。

1.2.1 化疗 7 例患者采用改良的 FOLFOX4 方案进行化疗,即:第 1 天 OXA 按  $85 \text{ mg/m}^2$ 、亚叶酸钙( calcium folinate, CF )按  $400 \text{ mg/m}^2$  各 2 h 静脉滴注,5-氟尿嘧啶( 5-fluorouracil, 5-FU )按  $400 \text{ mg/m}^2$  静脉推注,继续以 5-FU 按  $1600 \text{ mg/m}^2$  化疗泵入,维持 46 h,2 周为 1 周期。4 例患者应用 GEMOX 方案化疗,即第 1 天、第 8 天吉西他滨( gemcitabine, GEM )按  $1000 \text{ mg/m}^2$  剂量 30 min 内静脉滴注;同时第 1 天 OXA 按  $130 \text{ mg/m}^2$  剂量 3 h 内静脉滴注,3 周为 1 周期。系统化疗持续至患者出现病情进展或不可耐受的毒性反应;如病情未出现进展或不可耐受的毒性,则可应用 6 ~ 10 个周期,治疗 2 个周期后评价疗效及和不良反应,化学治疗前常规予 5-羟色胺( 5-HT )受体拮抗剂预防胃肠道反应,并嘱患者应用奥沙利铂期间注意保暖,避免冷刺激。

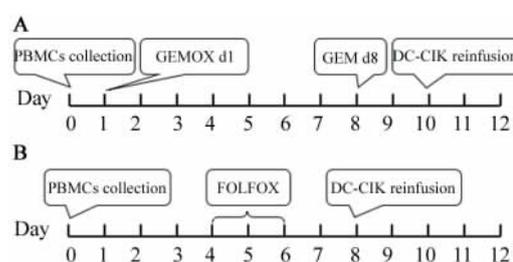


图 1 化疗与 DC-CIK 细胞治疗相结合的方法图示

Fig. 1 Chemotherapy combined with DC-CIK cells therapy

1.2.2 免疫细胞治疗 血细胞分离机( FRESENIUS, KABI 公司 )采集患者外周血单个核细胞( peripheral blood mononuclear cell, PBMC ) 80 ~ 100 ml, 采集细胞数量为  $2 \times 10^8 / \text{L}$ , 运至 GMP 车间,用不含血清的 AIM-V 培养液洗涤 2 次后,稀释浓度至  $4 \times 10^6 / \text{L}$ ,进行铺板,贴壁细胞加入含细胞因子 GM-CSF(  $1000 \text{ ng/ml}$  )、IL-4(  $1000 \text{ U/ml}$  )、TNF- $\alpha$ (  $100 \text{ ng/ml}$  )的 AIM-V 培养液进行培养,诱导分化为 DC,在培养的第 6 天以包含多种肝癌相关抗原的腺病毒(血清 35 型)转染 DC,使该细胞具有诱导产生特异性 T 细胞的能力,称为 DC 疫苗,溶于 1 ml 的生理盐水中,分别于第 8、13 天皮内注射于患者腹股沟;收集悬浮细胞,加入多种细胞因子如 CD3 单抗、IL-2、IFN- $\gamma$  等诱导产生大量 CIK 细胞,分别于培养的第 8、10、12 天

收集 CIK 细胞,待细胞数量达到  $2 \times 10^{10}/L$  将其溶于含 0.25% 人血白蛋白的 300 ml 生理盐水溶液中回输给患者,回输间隔予以肌肉注射 IL-2 协同抗肿瘤,同时辅以碱化、水化等治疗。回输前对细胞培养液取样进行细菌、真菌、支原体及内毒素检测,均为阴性;DC 及 CIK 细胞均经流式细胞术分析鉴定为成熟的 DC( HLA-DR<sup>+</sup> CD11c<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> CD86<sup>+</sup> CD83<sup>+</sup> CD54<sup>+</sup> )和 CIK 细胞( CD3<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> )。

1.3 疗效及不良反应评价

每 2 个周期进行 CT 或 MRI 检查以评价疗效。客观疗效按照 RE. CIST 1.1 标准评价<sup>[5]</sup>,完全缓解( CR ):指所有靶病灶全部消失;部分缓解( PR ):指所有靶病灶的最大长径总和减少 > 30%;稳定( SD ):是指所有靶病灶最大长径总和减少 ≤ 30% 或增大 > 20%;进展( PD )是所有靶病灶的最大长径总和增大 > 20% 。以 CR + PR 计算总有效率,CR + PR + SD 计算疾病控制率( DCR ),疾病进展时间( TTP )定义为从化疗开始至影像学检查发现肿瘤进展的时间,生存期( OS )是指从确诊开始至死亡或未次随访的时间。毒性反应按照美国 NCI-CTC 3.0 标准评价,神经系统毒性参照奥沙利铂专用 Levi 神经病变分级标准进行评定<sup>[6]</sup>。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 19.0 版统计学软件进行处理,采用 Kaplan-Meier 法计算 TTP 和 OS 并绘制生存曲线。

2 结果

2.1 客观疗效

FOLFOX 4 组的平均化疗周期数为 3 个( 1 ~ 5 ),共 21 个周期;GEMOX 组的平均化疗周期数为 4 个( 2 ~ 6 ),共 16 个周期。11 例患者中无 CR 病例,获 PR 2 例,SD 5 例,PD 4 例,总有效率 2/11,DCR 7/11。

2.2 生存情况

截止 2015 年 6 月,随访 11 例患者的中位肿瘤进展时间( median tumor to progression, mTTP )为 4.1 个月( 95% CI:2.051 ~ 6.149 个月 ),中位总生存期( mOS )为 11.3 个月( 95% CI:2.434 ~ 20.166 个月 )。其中 1 例获 PR 患者的 OS 达 48.3 个月,TTP 达 9.6 个月( 图 2 和图 3 )。

2.3 不良反应

主要表现为恶心、呕吐、骨髓抑制、肝功能损害、神经毒性,均为 1 ~ 2 级毒性,经对症治疗后均缓解,所有患者化疗期间未出现严重毒副反应( 表 1 )。

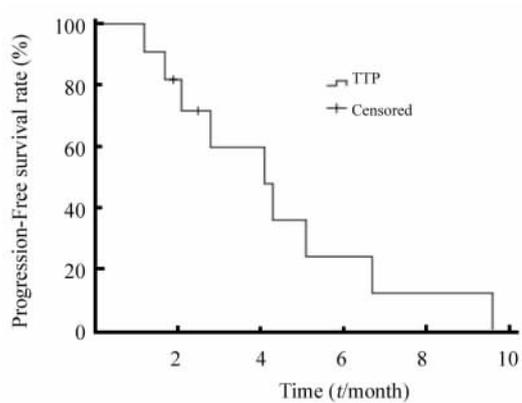


图 2 11 例原发性肝癌患者的肿瘤进展期曲线  
Fig. 2 Tumor progression curve of 11 patients with primary liver carcinoma

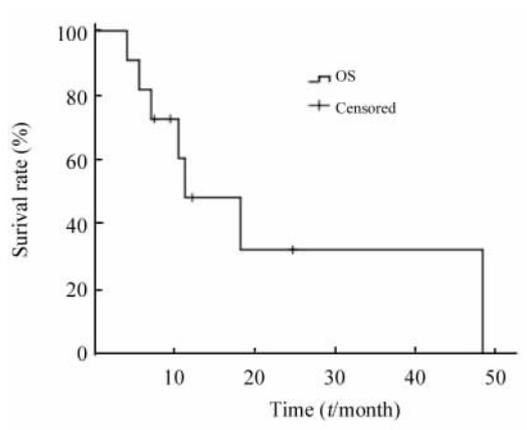


图 3 11 例原发性肝癌患者的生存期曲线  
Fig. 3 Overall survival curve of 11 patients with primary liver carcinoma

表 1 11 例原发性肝癌患者不良反应分级( n )  
Tab. 1 Classification of adverse reactions in 11 patients with primary liver carcinoma ( n )

Adverse reactions	Classification				Rate (%)
	I	II	III	IV	
Gastrointestinal reaction	5	3	0	0	72.7
Myelosuppression	5	2	0	0	63.6
Lver function impairment	3	1	0	0	36.4
Peripheral nerve toxicity	1	0	0	0	9.0

3 讨论

我国原发性肝癌呈常见高发的特点,80% 以上

患者具有基础肝病(乙肝和肝硬化)的背景,发现时多为中晚期,往往失去了手术机会,虽然经肝动脉介入栓塞化疗(transhepatic arterial chemotherapy and embolization, TACE)和射频消融等多种治疗手段广泛应用于临床,但远期疗效较差,对于生存改善有限。一般认为肝细胞癌对传统的化疗药物不敏感,近年来,新一代的细胞毒性药物(如 OXA、CAP、吉西他滨及替吉奥等)相继问世,推动了对于肝癌系统性化疗的研究。OXA 是第 3 代铂类抗癌药,治疗多种消化道肿瘤疗效确切<sup>[7]</sup>,与 5-FU)、GEM 和伊立替康等药物具有协同增效作用<sup>[8]</sup>,可以联合使用。

早在 2005 年 2 月,秦叔逵等<sup>[9]</sup>率先报道 FOLFOX 4 方案治疗晚期肝癌的探索性临床研究,发现其疗效较好,安全性高,且不良反应较轻。随后开展的国际多中心的 EACH 研究<sup>[10]</sup>,即 FOLFOX 4 与单药多柔比星用于不适于手术或局部治疗的晚期肝细胞癌患者姑息性化疗的 III 期对比研究,结果令人鼓舞,其中 FOLFOX 4 方案组的中位 OS 为 6.47 个月,中位 PFS 为 2.97 个月,RR 为 8.7%,DCR 为 54.26%。据 EACH 研究的阳性结果,FOLFOX 4 方案已被中华医学会、中国抗癌协会肝癌专业委员会和中国临床肿瘤学会(CSCO)三家学会共同制定的《中国原发性肝癌规范化诊疗专家共识(2009)》和国家卫生部颁发的《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》所认可收录,推荐用于治疗国人晚期 HCC<sup>[11]</sup>。

DC-CIK 细胞治疗<sup>[12]</sup>近年来在临床得到广泛开展<sup>[12-14]</sup>,DC 与 CIK 细胞联合培养,具有增殖速度快、杀瘤活性高、杀瘤谱广的优点<sup>[15-17]</sup>。在治疗时机的选择上,DC-CIK 细胞生物治疗应在手术及放、化疗后尽早开始,这样既有利于消灭残存的瘤细胞,又能促进机体自身免疫功能的恢复,对于清除手术、化疗和放疗后体内残留的肿瘤细胞及微小病灶有一定疗效,且 CIK 细胞在体内分泌的一些细胞因子还能恢复患者的免疫系统,如 IFN- $\gamma$  和 IL-2 的镇痛和催眠作用可有效缓解化疗引起的不良反应症状,GM-CSF 可以刺激造血干细胞和造血细胞增殖分化,修复造血功能<sup>[18]</sup>。

本研究中 FOLFOX/GEMOX 方案联合生物治疗取得较好疗效的原因可能也得益于化疗药物具有免疫调节作用。髓样抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)是一群免疫调节细胞,肿瘤、感染、创伤等均可诱导该群细胞产生。肿瘤诱导产生的 MDSC 主要通过抑制 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的功能和促进肿瘤血管形成发挥促进肿瘤用<sup>[19]</sup>。因此,

抑制 MDSC 的数量和功能有利于肿瘤的排斥。GEM 和 5-FU 均可下调 MDSC<sup>[20-21]</sup>,所以当 MDSC 受到抑制后,作为主要由 T 细胞组成的 CIK 细胞能够更好地发挥抗肿瘤作用。本文研究回顾性分析了 11 例中晚期原发性肝癌患者应用含奥沙利铂方案化疗联合 DC-CIK 细胞治疗情况,获 PR 2 例,SD 5 例,PD 4 例,DCR 63.6%,mTTP 为 4.1 个月;mOS 为 11.3 月,主要的毒副反应为轻、中度消化道反应、骨髓抑制和轻度周围神经毒性,经对症治疗后均恢复正常。表明含奥沙利铂方案化疗联合 DC-CIK 细胞治疗中晚期原发性肝癌患者具有疗效确切、毒副反应轻、患者易耐受等特点,值得临床推广。由于本研究样本量较少,这一结论尚需长期、大规模、多中心临床试验进行验证。

## [参考文献]

- [1] 杨朝旭,秦叔逵. 奥沙利铂治疗原发性肝癌的临床研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(9): 845-855.
- [2] Yen Y, Lira DW, Chung V, et al. Phase II study of oxaliplatin in patients with unresectable, metastatic, or recurrent hepatocellular cancer: a California cancer consortium trial [J]. Am J Clin Oncol, 2008, 31(4): 317-322.
- [3] Qin S, Bal Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(28): 3501-3508.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946.
- [5] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, (45): 228-247.
- [6] 高德荣,韩雅玲,温珍平,等. 门冬氨酸钾镁与葡萄糖酸钙联用防治奥沙利铂神经毒性的临床观察[J]. 现代肿瘤学, 2007, 15(3): 417-418.
- [7] 吴建军,陈维荣. 新一代铂类药物奥沙利铂的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(12): 1906-1908.
- [8] Raymond E, Chaney SG, Taamma A, et al. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies [J]. Ann Oncol, 1998, 9(10): 1053-1057.
- [9] 秦叔逵,曹梦苒,钱军,等. 奥沙利铂为主的 FOLFOX 方案治疗晚期原发性肝癌[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(1): 58-60.
- [10] Qin S, Bai Y, Ye S, et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX 4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian pts [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(15 Suppl): 4008.
- [11] 秦叔逵. 肝细胞癌治疗新策略: 系统化疗的进步[J]. 临床肿

瘤学论坛, 2012, 3(24): 9-16.

[ 12 ] 何立香, 蒋思卿, 彭大. DC-CIK 治疗恶性肿瘤的研究进展 [ J ]. 医学综述, 2013, 19(1): 59-62.

[ 13 ] Li W, Xu LP, Zhao LD, et al. Cytokine-induced killer cell therapy for advanced pancreatic adenocarcinoma: a case report and review of the literature [ J ]. Oncol Lett, 2013, 5(4): 1427-1429.

[ 14 ] Pan K, Guan XX, Li YQ, et al. Clinical activity of adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with post-mastectomy triple-negative breast cancer [ J ]. Clin Cancer Res, 2014, 20(11): 3003-3011.

[ 15 ] Shi S, Wang R, Chen Y, et al. Combining antiangiogenic therapy with adoptive cell immunotherapy exerts better antitumor effects in non-small cell lung cancer models [ J ]. PLoS ONE, 2013, 8(6): e65757.

[ 16 ] Wang Z, Zhang Y, Lia Y, et al. Association of myeloid-derived suppressor cells and efficacy of cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma patients [ J ]. J Immunother, 2014, 37(1): 43-50.

[ 17 ] 李亭亭, 李晖, 王熙才. 肿瘤疫苗在肿瘤治疗中的研究进展 [ J ]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(10): 2351-2353.

[ 18 ] 沈杰, 刘涛, 卢斌, 等. DC-CIK 细胞免疫治疗改善化疗毒副反应病例报道 1 例 [ J ]. 临床肺科杂志, 2014, 19(6): 1154-1155.

[ 19 ] Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [ J ]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(2): 162-174.

[ 20 ] Suzuki E, Kappoor V, Jassar AS, et al. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup> myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity [ J ]. Clin Cancer Res, 2005, 11(24): 6713-6721.

[ 21 ] Vincent J, Mignot G, Chalmin F. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity [ J ]. Cancer Res, 2010, 70(15): 3052-3061.

[ 收稿日期 ] 2015-07-01                      [ 修回日期 ] 2015-11-04

[ 本文编辑 ] 黄静怡

• 读者 • 作者 • 编者 •

## 《中国肿瘤生物治疗杂志》关于抵制学术不端行为的声明

中国广大科技工作者坚持严谨求实、刻苦钻研、勇于创新的科学精神,取得了举世瞩目的科技成果,代表了中国科技工作者的主流。然而,近年来少数科技人员出现了抄袭剽窃、伪造数据、篡改数据、虚假署名、一稿多投等学术不端行为,影响了科技期刊的正常出版工作,给作者及其所在单位甚至我们国家带来非常负面的影响。《中国肿瘤生物治疗杂志》是中国肿瘤生物治疗领域唯一的高级学术刊物,一贯坚持“学术至上,质量第一”的原则,坚决抵制学术不端行为,努力维护学术纯洁性。为维护学术道德、保证期刊质量和学术声誉,本刊特作以下声明:

1. 作者投稿时须作出稿件无学术不端行为的声明;
2. 稿件审查过程中,本刊编辑部将采用“学术不端文献检测系统”,通过大量国内外学术文献的全文比对,对稿件进行学术不端行为的检查;
3. 本刊已加入“《中国学术文献网络出版总库》学术不端文献检测系统”,该系统协助本刊对已发表论文的学术不端行为进行全面复核;
4. 坚决贯彻执行国家七部委联合发表的《发表学术论文“五不准”》的规定,一旦发现学术论文有“五不准”其中之一的行为,立即退稿或撤稿,并将论文作者列入黑名单;
5. 已发表的论文一经查实有学术不端行为,本刊将立即删除,第一时间刊登撤销声明,终止该论文在各相关数据库、文摘库中的传播,尽快消除不良影响。同时,视情节轻重分别给该文作者以下处理:书面警告,通知作者所在单位,在本领域相关期间通报,2年内本刊不刊登有其署名的稿件,相关学术责任人(通信作者)署名的其他稿件延缓审稿和刊登等。

(本刊编辑部)