

NK 细胞在肿瘤免疫治疗中的进展

顾园龙 王东亮 张艳桥

【摘要】 NK 细胞是体内不同于 T 细胞和 B 细胞的一群淋巴细胞, 由于其在机体抵抗病毒入侵及肿瘤防御方面发挥重要作用, 现已成为肿瘤生物治疗的研究热点, 以下将就 NK 细胞的来源、作用机制及目前 NK 细胞过继免疫治疗肿瘤的情况进行综述。

【关键词】 NK 细胞; 肿瘤; 免疫治疗

The progress of NK cells in cancer immunotherapy GU Yuan-long, WANG Dong-liang, ZHANG Yan-qiao.

Department of Gastrointestinal Medical Oncology, The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China

Corresponding author: ZHANG Yan-qiao, E-mail: yanqiaozhang@126.com

【Abstract】 Along with T and B lymphocytes, Natural killer (NK) cells belong to the third subgroup of lymphocytes and play an essential role in cell-mediated immune defense against virus infection and tumors. Currently Adoptive NK cell Transfer has become a research hot spot on tumor biological therapy. This review discusses the source of NK cells, mechanisms of the action and recent development of NK cell adoptive immunotherapy for malignant tumor therapy.

【Key words】 NK cells; Cancer; Immunotherapy

NK 细胞是除 T 细胞和 B 细胞之外的第三类淋巴细胞, 既是重要的外向性自然防御细胞, 又是体内多种免疫细胞的调节细胞, 具有杀伤肿瘤细胞和病毒感染细胞的能力, 在机体固有免疫及过继免疫治疗中发挥着重要作用。下面就 NK 细胞来源及作用机制、NK 细胞与肿瘤关系和 NK 细胞过继免疫治疗肿瘤情况进行综述。

1 NK 细胞来源及作用机制

1.1 NK 细胞来源及分类

NK 细胞约占外周血淋巴细胞 10% - 15%, 起源于骨髓 CD34⁺ 造血祖细胞 (hematopoietic progenitor cell, HPC), 由 NK 前体细胞 (NK cell precursors, NKPs) 发育分化而来, 人类 NKP 的表型尚不清楚, 通过小鼠模型将 NKP 的表型定义为 Lin-CD122⁺ NK1.1⁻DX5⁻。NKP 继续分化为不成熟 NK 细胞, 表

面表达 CD122, NK1.1 及 NKp46, 再进一步分化为成熟 NK 细胞, 表达 CD16、Ly49、CD94/NKG2A/C、CD11b 以及 CD43 等^[1]。NK 细胞成熟过程中的分子机制仍不明确, 近年来 Gordon 等^[2] 发现在小鼠 NK 细胞缺乏 T-box 转录因子 (T-box Transcription factors, T-bet) 和脱中胚蛋白 (Eomesodermin, EOMES), NK 细胞不能发育成熟, 研究发现, 不成熟的 NK 细胞表面均表达肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand, TRAIL), 成熟 NK 细胞表面缺失 TRAIL, 表明 TRAIL 是 NK 细胞不成熟到分化成熟的分界线, 而不成熟 NK 细胞 TRAIL 的表达依赖 T-bet, TRAIL⁺ NK 转化为 TRAIL⁻ 成熟的 NK 细胞时则依赖 EOMES, 说明 T-bet 与 EOMES 是 NK 细胞成熟的关键因素。

根据 CD56 表达水平不同, 将 NK 细胞分为 CD56^{dim} CD16^{bright} 及 CD56^{bright} CD16^{dim} 两类, 前者占 NK 细胞 90% 以上。CD56^{bright} NK 细胞可产生大量细胞因子, 主要起免疫调节作用, 高表达 IL-2 受体 (IL-2R); CD56^{dim} NK 细胞主要为细胞毒作用, 表达

中度亲和力的 IL-2R, 较 CD56^{bright} NK 细胞具有更强的杀伤活性。

1.2 NK 细胞作用机制

1.2.1 NK 细胞表面受体

1.2.1.1 细胞因子受体: 如 IL-15R, IL-2R 和 IL-21R, 在 NK 细胞发育中起重要作用, 尤其是 IL-15 在 NK 细胞的发育和成熟过程中起着关键作用, 可以在无其他细胞因子存在下诱导 HPC 分化为 NK 细胞。与 My88 衔接蛋白质相关的细胞因子受体 IL-1R 在 NK 细胞成熟过程中发挥重要作用^[3]。

1.2.1.2 识别 HLA I 类分子的活化或抑制性受体: 包括免疫球蛋白样受体 (Killer Cell Inhibitory Receptor, KIR) 和凝集素样受体 (Killer Lectin-like Receptor, KLR), KIR 根据膜外 Ig 样结构域数目分为 KIR2D 和 KIR3D 两类, 两亚类中, 一部分胞浆内含免疫受体酪氨酸抑制基序 (ITIM), 为抑制性受体; 另一部分胞浆内含免疫受体酪氨酸活化基序 (ITAM), 为活化性受体。CD94/NKG2 均为 C 型凝集素超家族成员, CD94 是由单一的非多态型的基因编码产生, 缺少胞质区, 通过二硫键与 NKG2A/B/C 或 E 形成异二聚体。NKG2 分子的胞外区和胞质区决定了受体的功能: CD94/NKG2A (B) 是抑制性受体, 具有含 ITIM 胞质区; CD94/NKG2C (E) 是活化性受体, 具有含 ITAM 胞质区^[4]。

1.2.1.3 非 MHC-I 类分子特异性活化受体: 包括自然杀伤细胞毒受体 (Natural Cytotoxicity Receptor NCR) 和 NKG2D。前者包括 NKP46, NKP44, NKP30, 三者分子结构上没有同源性。静息及激活的 NK 上均表达 NKP46, 对多种靶细胞发挥细胞毒作用, 包括自身、同种异体和异种来源的肿瘤转化细胞; NKP44 主要表达于经 IL-2 激活的 NK 细胞, 与 NKP46 共同作用杀伤 HLA I 类分子和 FcγR 阴性的肿瘤细胞。NKP30 表达类似于 NKP46, 杀伤 NKP46 及 NKP44 不起作用的肿瘤细胞, 并在 NK 细胞活化、脱颗粒及细胞毒方面其重要作用^[5]。NKG2D 持续表达于 NK 细胞, 配体包括多态性 MHC-I 相关肽链 (MHC class I chain-related molecules, MICA 和 MICB) 和人类巨细胞病毒 UL16 结合蛋白 (UL16-binding proteins, ULBP-1, 2, 3)。这些配体在正常细胞中不常见, 在病毒感染、肿瘤恶性转化等条件下诱导表达, 许多人类肿瘤中高表达 MICA 和 MICB^[6]。

1.2.1.4 趋化因子及粘附因子受体: 在趋化因子受体中如 CXCR1、CX3CR1 以及 ChemR23, 能够趋化招募 NK 细胞至外周炎症部位发挥相应生物治疗效应^[7]。粘蛋白主要有 CD226, CRTAM 及 TIGIT, 其中 CD226 在机体肿瘤免疫监视中发挥重要作用, CRTAM 可以增强 NK 细胞细胞毒作用, TIGIT 在 NK 细胞上的作用研究尚未清楚, 但体外研究发现其可以抑制 NK 细胞的细胞毒作用^[8]。

1.3 杀瘤机制

NK 细胞与肿瘤细胞接触后, 通过释放穿孔素/颗粒酶, 表达 FasL、分泌 TNF-α 和抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 发挥杀伤作用^[9]: ①穿孔素/颗粒酶途径: 穿孔素在肿瘤细胞膜上形成多聚穿孔素“孔道”, 水电解质入胞致其裂解, 颗粒酶循“孔道”入胞, 激活凋亡相关酶系统致细胞凋亡。②Fas 与 FasL 作用途径: 活化的 NK 表达 FasL, 与肿瘤细胞表面受体 Fas (CD95) 结合, 在靶肿瘤细胞表面形成 Fas 三聚体, 使胞浆内死亡结构域相聚成簇, 后者与 Fas 相关死亡结构域蛋白结合, 进一步启动靶细胞凋亡系统。③TNF-α 与 TNFR-I 作用途径 TNF-α 与靶细胞表面相应受体 TNFR-I 结合后, 形成 TNF-R 三聚体, 致胞浆内的死亡结构域相聚成簇, 进一步启动靶细胞凋亡系统。④ADCC: NK 细胞表面 CD16 与肿瘤特异性 IgG 抗体结合, 识别杀伤与 IgG 抗体特异性结合的肿瘤细胞。

2 NK 细胞与肿瘤的关系

2.1 免疫系统与肿瘤的关系

细胞恶性转化到临床探测到肿瘤, 免疫系统和肿瘤细胞间相互作用分 3 个阶段^[10]: 清除阶段、对持阶段及逃逸阶段: ①清除阶段: 恶性转化的细胞表面表达 NK 细胞识别配体如 NKG2D 配体, 启动 NK 抗肿瘤免疫反应, 局部组织产生前体炎症分子和肿瘤细胞产生的趋化因子, 募集 γδT 细胞、NKT 细胞、巨噬细胞及树突状细胞 (Dendritic Cell, DC)^[11]。②对持阶段: 免疫系统杀灭肿瘤细胞的同时筛选出突变的新变异体, 产生一群低免疫原性肿瘤细胞, 可抵抗宿主免疫系统攻击, 成为肿瘤进一步发展的源泉。③逃逸阶段: 肿瘤细胞在免疫因素作用下发生免疫原性重塑, 进而导致免疫逃逸, 如 MHC 复合物缺失^[12]、NKG2D 配体脱落^[13]、IFN-γ 信号通路改

变^[14]及抗凋亡信号过表达(如 STAT3 活化^[15])。此外,肿瘤细胞分泌免疫抑制因子(TGF- β 和 IL-10),诱导调节性 T 细胞抑制 NK 和 CTL 的细胞毒效应^[16]。

2.2 NK 细胞与肿瘤的关系

NK 细胞作为固有免疫细胞发挥抗肿瘤作用,通过调节 DC 进而调节获得性免疫反应的方向和强度^[17]。此外,NK 细胞活化时可向 CD8⁺ T 细胞提供共刺激信号^[18]。但在肿瘤患者中,NK 细胞受到肿瘤细胞的免疫编辑,改变功能。Pietra 等^[19]通过将恶性黑色素瘤细胞与 NK 细胞共培养,发现恶性黑色素瘤细胞抑制 NK 细胞表面 NKp30, NKp44 及 NKG2D 受体的表达,从而导致 NK 细胞抗肿瘤能力下降。Jinushi 等^[20]研究表明,进展期肝癌患者血液中可溶性的 MICA (sMICA) 导致 NK 细胞 NKG2D 下降,杀伤活性减低,NK 细胞依赖 NKG2D 激活 DC 细胞,NKG2D 降低导致 DC 能力下降,进一步使其激活特异性 T 细胞的抗肿瘤作用减弱,说明 sMICA 通过负性调节肝癌患者的固有免疫和获得性免疫从而导致肿瘤细胞免疫逃逸。Coudert 等^[21]体外实验表明,NK 细胞持续接触表达 NKG2D 配体的肿瘤细胞后,NKG2D 表达下调,杀伤活性降低,可能两者持续接触改变了 NKG2D 信号从而导致肿瘤的免疫逃逸。Poggi 等^[22]通过体外试验发现,NK 通过细胞表面 NCR 杀伤肿瘤细胞的同时也诱导 NK 细胞本身的凋亡,但应用环孢菌素 A 可以延缓 NK 细胞的凋亡而不影响 NK 细胞的细胞毒作用。Xu 等^[23]大肠癌患者外周血中 NK 细胞的免疫效应基因表达进行研究发现,大肠癌患者无论临床分期,外周血中 NK 细胞的免疫效应基因的表达均受到严重抑制,对比健康人群有着非常明显的差异,提示 NK 细胞可以成为大肠癌治疗的新靶点。

3 NK 细胞治疗肿瘤现状

NK 细胞在机体抗肿瘤中发挥重要作用,在过继免疫治疗上有独特的应用前景。采用体外扩增方法获得高数量、高纯度 NK 细胞,是近年研究 NK 细胞过继免疫治疗的热点。国内外学者在扩增方法上进行各种探索,如磁珠分选从外周血单个核细胞(PBMC)中分离 NK 细胞,用 IL-2、IL-12、IL-15 等细胞因子刺激;采用照射致死的 K562 细胞或 HFWT 细胞刺激 PBMC 中 NK 细胞扩增等。随扩增方法进

步,NK 细胞活性、纯度提高,为 NK 细胞成为肿瘤过继免疫治疗提供重要平台。目前 NK 细胞过继免疫治疗分为两类:自体 NK 细胞治疗和异体 NK 细胞治疗。

3.1 自体 NK 细胞治疗

上世纪 80 年代,Rosenberg 等^[24]应用 IL-2 诱导患者 PBMC 获得 LAK 细胞,配合大剂量 IL-2 对肾癌、黑色素瘤等患者进行治疗,获得 20% -30% 肿瘤缓解率,但大剂量 IL-2 带来很大不良反应。随着扩增技术提高,IL-2 用量减少而 NK 细胞活性、纯度提高,Alici 等^[25]从多发性骨髓瘤患者外周血提取并培养扩增出 NK 细胞,再用其体外杀伤患者自体骨髓瘤细胞,杀伤效果明显,表明自体 NK 细胞有望成为治疗骨髓瘤新手段。杨孟寅等^[26]提取脑胶质瘤患者外周单个核细胞,经体外扩增培养出 NK 细胞,治疗恶性复发性脑胶质瘤,疗效显著。虽然多项研究发现自体 NK 细胞治疗肿瘤获得缓解,仍有一部分患者无法获益,以下原因可能影响自体 NK 细胞治疗疗效:①NK 细胞只能杀伤缺乏及配型不一致的 HLA I 分子肿瘤细胞,对表达 HLA I 分子的肿瘤细胞没有杀伤作用^[27]。如果患者肿瘤细胞表达 HLA I 分子,那么 NK 细胞表面的抑制性受体将发挥主要作用,患者自体激活的 NK 细胞将不能起到杀伤作用。②最近研究发现肿瘤可能导致 NK 细胞数量减少^[28],即患者外周血中能刺激转化为 NK 细胞的效应细胞数量较少,同时肿瘤患者 NK 细胞的功能与正常人相比有不同程度的损害,可能导致扩增出的自体 NK 细胞功能低下。

3.2 异体 NK 细胞免疫治疗

基于自体 NK 细胞免疫治疗存在的缺点以及纯化和体外扩增在技术上的难度,许多学者试图建立应用异体 NK 细胞用于肿瘤生物治疗。如既往专家所建立的 NK 细胞系,包括正常 NK 细胞来源的 NK 细胞系 NK3.3,恶性变细胞来源的 NK 细胞系 YT, NK-92, NKL, HANK-1, NK-YS, KHYG-1 及 NKG。在上述 NK 细胞系中,NK-92 是唯一进入临床研究的细胞系,其对不同来源肿瘤细胞系,如白血病、淋巴瘤、恶性黑色素瘤、前列腺癌、乳腺癌等都表现出高效的杀伤活性。其表面表达大量活化受体,如 NKp30、NKp46、NKG2D、NKG2E、CD28;抑制受体的表达极少,只有 NKGA/B 和低水平的 KIR2DL4 与 ILT-2,缺乏大多数正常 NK 细胞克隆表达的 KIRs,

却保留穿孔素/颗粒酶介导的细胞毒作用。近年来 Cheng 等^[29]研究发现的 NKG 细胞系为 CD56^{bright} NK 细胞,高表达粘附因子、活化性受体和细胞溶解相关的受体及分子,其杀伤肿瘤细胞的能力优于 NK-92, NKL 及 YT,可能会成为肿瘤患者过继免疫治疗的 NK 细胞系。Barkholt 等^[30]在应用体外扩增的异体 NK 细胞治疗恶性肿瘤的 I 期临床试验研究表明,异体 NK 细胞治疗恶性肿瘤无毒副作用以及移植抗宿主反应(GVHD),提示 NK 细胞可能成为恶性肿瘤治疗的新路径。但是异体 NK 细胞治疗肿瘤也存在一系列问题,如供者 NK 细胞在受者体内存活时间长短,会不会被患者自身的获得性免疫细胞消灭,再者异体 NK 细胞输注的不良反应有哪些?临床应用是否安全尚需进一步研究等,这些仍需进一步的研究。

4 展望

NK 细胞在机体的自然免疫和抗肿瘤的免疫监视和免疫杀伤中发挥着关键作用,在这过程中多种受体和细胞内信号分子参与执行效应功能,为了更好地将 NK 细胞应用于临床,并纠正肿瘤患者机体的免疫抑制,使机体能更好的对抗肿瘤,在进一步研究 NK 细胞的作用、机制以及各类肿瘤患者体内 NK 细胞的免疫效应基因的表达水平外,还需进一步探讨 NK 细胞在抗肿瘤中的作用,从根本上消除 NK 细胞作用降低的抑制因素,优化 NK 细胞的治疗策略,并进行大规模临床研究,为 NK 细胞在肿瘤治疗的临床应用中提供重要的策略依据,以此来推动 NK 细胞在肿瘤免疫治疗中的发展。

参考文献

- [1] 田志刚,陈永艳. NK 细胞的发育、分化与识别机制. 中国免疫学杂志, 2009, 25(1): 31-34.
- [2] Gordon SM, Chaix J, Rupp LJ, et al. The transcription factors Tbet and Eomes control key checkpoints of natural killer cell maturation. *Immunity*, 2012, 36(1): 55-67.
- [3] Vivier E, Raulet DH, Moretta A, et al. Innate or adaptive immunity The example of natural killer cells. *Science*, 2011, 331(6013): 44-49.
- [4] Thielens A, Vivier E, Romagné F. NK cell MHC class I specific receptors (KIR): from biology to clinical intervention. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(2): 239-245.
- [5] Wang H, Zheng X, Wei H, et al. Important role for Nkp30 in synapse formation and activation of NK cells. *Immunol Invest*, 2012, 41(4): 367-381.
- [6] 张彩,许晓群,张建华,等. MHC I 类样分子(MICA)在部分肿瘤组织和肿瘤细胞系中的表达及临床意义. *中国肿瘤临床*, 2005, 32(21): 1208-1211.
- [7] 田志刚. 基于 NK 细胞的肿瘤免疫治疗研究进展. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2009, 16(1): 2-5.
- [8] Chan CJ, Andrews DM, Smyth MJ. Receptors that interact with nectin and nectin-like proteins in the immunosurveillance and immunotherapy of cancer. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(2): 246-251.
- [9] Zamai L, Ponti C, Mirandola P, et al. NK Cells and Cancer. *J Immunol*, 2007, 178(7): 4011-4016.
- [10] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoeediting. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 329-360.
- [11] Yang Y, Ochando J, Yopp A, et al. IL-6 plays a unique role initiating c-Maf expression during early stage of CD4 T cell activation. *J Immunol*, 2005, 174(5): 2720-2729.
- [12] Aptsiauri N, Cabrera T, Mendez R, et al. Role of altered expression of HLA class I molecules in cancer progression. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 601: 123-131.
- [13] Holdenrieder S, Stieber P, Peterfi A, et al. Soluble MICA in malignant diseases. *Int J Cancer*, 2006, 118(3): 684-687.
- [14] Kaplan DH, Shankaran V, Dighe AS, et al. Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(13): 7556-7561.
- [15] Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(11): 798-809.
- [16] Leon K, Garcia K, Carneiro J, et al. How regulatory CD25 + CD4 + T cells impinge on tumor immunobiology: the differential response of tumors to therapies. *J Immunol*, 2007, 179(9): 5659-5668.
- [17] Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, et al. Negative regulation of NK cell activities by inhibitory receptor CD94 /NKG2A leads to the altered NK cell-induced modulation of dendritic cell functions in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol*, 2004, 173(10): 6072-6081.
- [18] Groh V, Rhinehart R, Randolph-Habecker J, et al. Costimulation of CD8 alpha T cells by NKG2D via engagement by MIC induced on virus-infected cells. *Nat Immunol*, 2001, 2(3): 255-260.
- [19] Pietra G, Manzini C, Rivara S, et al. Melanoma cells inhibit natural killer cell function by modulating the expression of activating receptors and cytolytic activity. *Cancer Res*, 2012, 72(6): 1407-1415.

- [20] Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, et al. Impairment of natural killer cell and dendritic cell functions by the soluble form of MHC class I-related chain A in advanced human hepatocellular carcinomas. *J Hepatol*, 2005, 43(6):1013-1020.
- [21] Coudert JD, Zimmer J, Tomasello E, et al. Altered NKG2D function in NK cells induced by chronic exposure to NKG2D ligand-expressing tumor cells. *Blood*, 2005, 106(5): 1711-1717.
- [22] Poggi A, Massaro AM, Negrini S, et al. Tumor-induced apoptosis of human IL-2 activated NK cells: role of natural cytotoxicity receptors. *J Immunol*, 2005, 174(5): 2653-2660.
- [23] Xu Y, Xu Q, Ni S, et al. Decrease in natural killer cell associated gene expression as a major characteristic of the immune status in the bloodstream of colorectal cancer patients. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(2):188-195.
- [24] Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine activated killer cells and recombinant interleukin 2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med*, 1985, 313(23):1485-1492.
- [25] Alici E, Sutlu T, Björkstrand B, et al. Autologous antitumor activity by NK cells expanded from myeloma patients using GMP-compliant components. *Blood*, 2008, 111(6):3155-3162.
- [26] 杨孟寅, 亓云龙, 曾振武, 等. NK 细胞转输治疗恶性复发性脑胶质细胞瘤分析. *国际免疫学杂志*, 2010, 33(1):76-79.
- [27] Igarashi T, Wynberg J, Srinivasan R, et al. Enhanced cytotoxicity of allogeneic NK cells with killer immunoglobulin like receptor ligand in compatibility against melanoma and renal cell carcinoma cells. *Blood*, 2004, 104:170-177.
- [28] Richards J, McNally B, Fang XF, et al. Tumor growth decreases NK and B cells as well as common lymphoid progenitor. *PLoS One*, 2008, 3(9):e3180.
- [29] Cheng M, Ma J, Chen Y, et al. Establishment, characterization and successful adaptive therapy against human tumors of NKG cell, a new human NK cell line. *Cell Transplant*, 2011 Jun 7. [Epub ahead of print].
- [30] Barkholt L, Alici E, Conrad R, et al. Safety analysis of ex vivo-expanded NK and NK-like T cells administered to cancer patients: a phase I clinical study. *Immunotherapy*, 2009, 1(5):753-764.

(收稿日期:2012-01-05)

读者 · 作者 · 编者

本刊已启用稿件远程管理系统

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,中华医学杂志社开发了稿件远程管理系统。该系统根据中华医学会系列杂志稿件处理流程、编辑加工规范、审稿制度、管理规范等业务需求设计,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。稿件远程管理系统将协助作者、编辑、审稿专家、编委、定稿会专家、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,并实现各类查询及绩效评价功能。2010年1月,本刊正式启用稿件远程处理系统(登录网址为:<http://www.cma.org.cn>,点击首页上方“业务中心”进行稿件处理操作)。

该系统包括作者在线投稿、在线查稿、专家在线审稿、编委在线定稿、总编办公、远程编辑等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建成为一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿、方便作者及时了解稿件进程、缩短稿件处理时滞。使用过程中具体注意事项如下:①第一次使用本系统进行投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册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。②已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件时信息不完整。如果遗忘密码,可以从系统自动获取,系统将自动把您的账号信息发送到您注册时填写的邮箱中。向中华医学会系列杂志中不同杂志投稿时无须重复注册,进入系统后即可实现中华医学会系列杂志间的切换。本刊的审稿专家使用同一个用户名作为审稿人进行稿件审理和作为作者进行投稿。③作者投稿请直接登录中华医学会业务中心下信息管理平台的期刊编审系统,点击“作者在线投稿”。投稿成功后,系统自动发送回执邮件。作者可随时点击“在线查稿”,即可获知该稿件的审稿情况、处理进展、审稿意见、终审结论等;有关稿件处理的相关结果编辑部不再另行纸质通知。

该系统正式启用后,编辑部建议作者首选网络在线投稿。如有任何问题请与编辑部联系,联系电话:0451-86669596。E-mail:guojimianyi@126.com。