

# 兔血清对氧磷酶-1 对于敌敌畏所致大鼠肾损伤的保护作用

陶维晨 王聪 吴泽扬 郭镇豪 李琦 赵敏

**【摘要】目的** 探讨家兔血清对氧磷酶-1 (paraoxonase-1, PON-1) 对敌敌畏所导致的大鼠肾损伤的保护作用。**方法** 将 30 只 SD 大鼠随机 (随机数字法) 分成 5 组, 每组 6 只。正常组 (A 组)、染毒组 (B 组)、PON-1 预处理组 (C 组)、传统阿托品加解磷定治疗组 (D 组)、联合治疗组 (E 组)。A 组予大鼠腹腔注射与敌敌畏同等体积的生理盐水; B、C、D、E 组均予大鼠腹腔注射敌敌畏 9 mg/kg。C、E 组在腹腔注射敌敌畏前 30 min, 予大鼠尾静脉注射 PON-1 4 500 U/kg。C、D 组注射敌敌畏后予大鼠碘解磷定 45 mg/kg, 阿托品 10mg/kg 腹腔注射。采用苦味酸比色法测定肌酐 (Cr) 及脲酶法测定尿素氮 (BUN) 的活性, 采用 ELISA 法检测血清胱抑素-C (Cys-C) 的数值, 尿液的肾损伤分子-1 (KIM-1) 及 N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶 (NAG) 的数值。采用光镜检查大鼠肾脏超微结构的改变。比较各组之间相关指标的差异。**结果** B 组肌酐、尿素氮等肾功能指标较其他组升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。B 组和 D 组的 Cys-C, KIM-1, NAG 较 A、C、E 组均有明显升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), B 组和 D 组之间、A、C、E 组间的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。B 组大鼠肾脏炎性细胞广泛浸润, 细胞充血水肿严重, 管腔闭塞, 刷状缘消失, 无明确的小管结构; D 组肾脏仍然出现小管细胞变性水肿, 炎性细胞浸润, 较染毒组有所减轻, 可见明确小管结构, 管腔未完全闭塞, 并且以远曲小管病变最为严重。C、E 组仅有轻度充血、水肿, 无明显的细胞变性坏死。A 组肾小管上皮结构清楚, 可见刷状缘, 管腔内无管型及坏死的细胞碎片。**结论** 兔血清 PON-1 对敌敌畏造成的大鼠肾损伤有保护作用。

**【关键词】** 敌敌畏; 对氧磷酶-1; 肾损伤; 保护作用; 大鼠

## The protective effect of rabbit serum paraoxonase-1 on the renal injury induced by dichlorvos in rats

Tao Weichen, Wang Cong, Wu Zeyang, Guo Zhenhao, Li Qi, Zhao Min

Emergency Department, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Zhao Min, Email: zhaom@sj-hospital.org

**【Abstract】Objective** To assess the protective effect of rabbit serum paraoxonase-1 (PON-1) on renal injury induced by dichlorvos in rats. **Methods** Totally 30 healthy S-D rats were randomly divided into 5 groups: control group (group A,  $n = 6$ ), exposure group (group B,  $n = 6$ ), PON-1 pretreatment group (group C,  $n = 6$ ), traditional atropine, pralidoxime treatment group (group D,  $n = 6$ ) and combination therapy group (group E,  $n = 6$ ). The rats of group A were given normal saline in equal volume of dichlorvos injected into abdominal cavity to make a false model of dichlorvos poisoning. In rats of groups B, C, D and E, 9 mg/kg dichlorvos was administered. In rats of groups C and E, PON-1 4 500 units/kg was injected into vein of the tails half an hour before dichlorvos administration. After dichlorvos exposure, rats in group D and E were treated with 45 mg/kg iodoprofen and 10 mg/kg atropine by intraperitoneal injection. The activity of blood urea nitrogen (BUN) was assayed with urease. Serum creatinine (Cr) were measured by picric acid colorimetry. Serum Cys-C, KIM-1 and NAG in urine were determined by ELISA. Ultrastructural changes in renal tissues of rats were examined by light microscopy. The differences in

laboratory findings between groups were compared. **Results** The creatinine level in group B was significantly higher than that in other groups ( $P < 0.05$ ). The levels of Cys-C, KIM-1 and NAG in group B and group D were significantly higher than those in group A ( $P < 0.01$ ). But there were no significant differences in above biomarkers among group C, group E and group A. There were no significant differences in above biomarkers between group B and group D. In group B, inflammatory cells infiltrated extensively in renal tissues and, the renal cells were congested and edematous, the lumen was obliterated and the border of the brush disappeared. The tubular structures were not clearly distinct found in group B, but edema and inflammatory cell infiltration with lesser degree were found in group D than those in dichlorvos exposure groups. The clearly distinct structure of the tube without completely occluded lumen in group D, and the most serious lesions were found in distal convoluted tubules. In group C, and group E, there were only mild congestion and edema without significant cell degeneration and necrosis. In group A, the structure of renal tubular epithelium was clearly distinct with brush-shaped margin, and without tubular or necrotic cell debris in the lumen. **Conclusion** The rabbit serum PON-1 can protect the renal tissue of rats after dichlorvos exposure.

**【Key words】** Dichlorvos; Paraoxonase -1; Renal injury; Protective effect; Rats

急性有机磷中毒 (acute organic phosphorus poisoning, AOPP) 为目前临床中常见农药中毒。据报道, 中国每年约有 4~7 万人因有机磷中毒就诊, 虽然目前已经有特效解毒剂, 但是在临床上的病死率仍达 10% 左右。在大剂量有机磷中毒出现死亡的患者中, 往往合并有急性肾功能损伤。在以往的研究过程中, 关注点集中在有机磷所造成的神经系统, 呼吸系统和消化系统损伤, 而忽视了有机磷所造成的肾脏损伤<sup>[1-2]</sup>。因此本实验预进行有机磷肾损伤及保护方面的研究, 以期减少有机磷中毒所造成肾损伤, 提高大剂量有机磷中毒的患者生存率及预后提供一个新的方法。

对氧磷酶-1 (paraoxonase -1, PON-1), 是近年来被发现的一种可以水解有机磷的酶, 可以由哺乳动物合成<sup>[3-5]</sup>。本研究目的是探讨 PON-1 对于敌敌畏所致的大鼠肾损伤的保护作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 取健康的成年雄性 SD 大鼠 30 只, SPF 级, 体质量为 250~300 g, 购自北京华康生物科学技术有限公司, 由中国科技大学附属盛京医院动物实验中心饲养。

1.1.2 主要试剂及仪器 兔血清 PON-1 由中国医科大学中心实验室使用层析分离纯化 (使用南京建成公司对氧磷酶-1 浓度试剂盒测试浓度) 以供使用<sup>[6]</sup>。尿素氮肌酐检测试剂盒 (南京建成生物工程研究所有限公司), 肾损伤分子-1 (KIM-1)、N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶 (NAG)、胱抑素-C (Cys-

C) (抗体为 abcam 公司生产, 上海商红生物科技有限公司包被 ELISA 试剂盒)。CX-41 普通光学显微镜 (日本 OLYMPUS 公司); E800 型生物光学显微镜照相机 (日本 Nikon 公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 动物模型的制备 将 30 只大鼠随机 (随机数字法) 分成 5 组, 每组 6 只。正常组 (A 组)、染毒组 (B 组)、PON-1 预处理组 (C 组)、传统阿托品加解磷定治疗组 (D 组)、联合治疗组 (E 组)。A 组予大鼠腹腔注射与敌敌畏同等体积的生理盐水; B 组予大鼠腹腔注射敌敌畏 9 mg/kg 制备染毒实验组, 并观察症状; C、D、E 组均予大鼠腹腔注射敌敌畏 9 mg/kg。C、E 组在腹腔注射敌敌畏前 30 min, 予大鼠尾静脉注射 PON-1 4 500 U/kg, D、E 组注射敌敌畏后予大鼠碘解磷定 45 mg/kg, 阿托品 10 mg/kg 腹腔注射<sup>[7]</sup>。

1.2.2 取材 各组大鼠在造模 12 h 后使用代谢笼收集尿液, 以 3 500 r/min 离心 10 min 离心后, 取上清液冷冻于 -80 °C 冰箱, 以备进行 ELISA 检测 NAG 及 KIM-1。使用 10% 水合氯醛以 0.03 mL/kg 进行腹腔注射麻醉, 颈内动脉插管取动脉血, 以 3 500 r/min 离心 10 min, 取上清液冷冻于 -80 °C。检测血清尿素氮、肌酐、胆碱酯酶 (ChE) 及胱抑素-C (Cys-C)。大鼠处死后开腹, 取新鲜肾脏浸泡于 4% 多聚甲醛中固定, 以备组织学光镜检查。

1.2.3 光镜检查 取肾组织经固定、脱水、透明及包埋后切片、HE 染色, 树脂封片, 光镜下观察肾脏组织学形态。

1.2.4 大鼠血清 Cys-C 及尿 KIM-1、NAG 检测

采用 ELISA 法, 在 96 孔板上设好各孔位置后加样, 孵育、弃液、甩干、洗涤后, 依次滴加待测溶液, 再滴加底物溶液避光显色, 终止显色后, 在酶标仪 450 nm 波长下测量吸光度。

**1.2.5 大鼠血浆肌酐水平检测** 使用苦味酸法, 血清中的肌酐与碱性苦味酸反应, 生成黄红色的苦味酸肌酐复合物, 在 510 nm 波长处进行比色测定。吸光度的升高与肌酐含量成正比。

**1.2.6 大鼠血浆尿素氮水平检测** 使用脲酶法, 尿素在脲酶作用下分解生成氨。在碱性条件下, 经次氯酸氧化生成的氯胺与苯酚被亚硝基铁氰化钠催化生成蓝色的靛酶。使用分光光度仪测定各个实验管内的吸光度, 计算尿素含量。

**1.2.7 大鼠血浆胆碱酯酶水平检测** 使用比色法测定, 水解乙酰胆碱生成胆碱及乙酸, 胆碱可以与巯基显色剂反应生成对称三硝基苯 (TNB) 黄色化合物, 根据颜色深浅进行比色定量, 水解产物胆碱的数量可反映胆碱酯酶的活力。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理。计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用方差分析, 组间比较采用 SNK-*q* 法进行检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠一般情况

各组大鼠处理 12 h 后至麻醉前观察一般情况。A 组大鼠生命活动正常, 未出现肢体抽动及流涎等症状; B 组大鼠约 1 ~ 5 min 后即出现肢体抽动, 四肢肌肉震颤, 流涎及大小便失禁等急性中毒的症状; C 组大鼠出现轻微的咀嚼肌及四肢骨骼肌震颤, 但症状很快消失, 未见明显的流涎及二便失禁症状; D 组大鼠出现咀嚼肌抽动及四肢肌肉震颤, 出现流涎症状, 但很快消失, 未见明显的大小便失禁症状; E 组大鼠出现轻微的咀嚼肌震颤, 但很快消失, 未见流涎二便失禁等症状。染毒组大鼠出现流泪流涎, 大小便失禁, 肌颤, 萎靡, 反应迟钝等典型的敌敌畏中毒症状。

### 2.2 BUN、Cr、KIM-1、NAG、Cys-C、ChE 活性

B 组大鼠的 BUN 和 Cr 水平均高于其余各组, 且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其余各组间差异无统计学意义, A 组、C 组和 E 组的 KIM-1、NAG 和 Cys-C 指标差异无统计学意义, 其与 B 组和 D 组指标差异

有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 1 ~ 2。

### 2.3 各组大鼠肾脏形态学变化

B 组大鼠肾脏炎性细胞广泛浸润, 细胞充血水肿严重, 管腔闭塞, 刷状缘消失, 已无法找到明确的小管结构 (图 1B), D 组肾脏仍然出现小管细胞变性水肿, 炎性细胞浸润, 较染毒组有所减轻, 可见明确小管结构, 管腔未完全闭塞, 并且以远曲小管病变最为严重 (图 1D)。C 组及 E 组仅有轻度充血、水肿, 无明显的细胞变性坏死 (图 1C)。A 组肾小管上皮结构清楚, 可见刷状缘, 管腔内无管型及坏死的细胞碎片 (图 1A)。

表 1 大鼠各组肾损伤标记物的变化

Table 1 Changes of renal injury makers among each groups

组别	KIM-1 (mg/L)	NAG (U/L)	Cys-C (mg/L)
A 组	1.29 ± 0.64	35.51 ± 10.22	107.25 ± 29.34
B 组	4.97 ± 0.51 <sup>a</sup>	144.62 ± 10.63 <sup>a</sup>	148.61 ± 16.44 <sup>a</sup>
C 组	1.82 ± 0.80	46.73 ± 12.80	94.98 ± 18.36
D 组	4.29 ± 0.78 <sup>b</sup>	130.08 ± 18.43 <sup>b</sup>	151.70 ± 0.77 <sup>b</sup>
E 组	2.21 ± 0.42	41.69 ± 15.96	103.05 ± 18.89

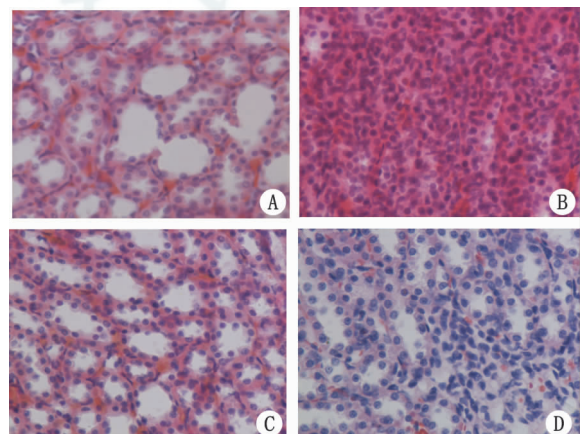
注: A 组为正常组, B 组为染毒组, C 组为 PON-1 预处理组, D 组为传统解救组, E 组为联合治疗组; 与 A 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$

表 2 大鼠各组肾损伤标记物及胆碱酯酶的变化

Table 2 Changes of renal injury makers and CHE

组别	胆碱酯酶 (U/L)	BUN (mmol/L)	Cr ( $\mu\text{mol/L}$ )
A 组	4 768.50 ± 34.96	4.77 ± 1.46	63.22 ± 10.37
B 组	434.50 ± 158.52 <sup>a</sup>	6.06 ± 0.56 <sup>a</sup>	123.28 ± 22.51 <sup>a</sup>
C 组	3 915.67 ± 148.83	4.95 ± 0.64	66.38 ± 9.60
D 组	1 754.83 ± 369.29 <sup>a</sup>	5.09 ± 0.76 <sup>a</sup>	74.28 ± 11.17 <sup>a</sup>
E 组	3 936.67 ± 154.83	5.02 ± 0.78	67.96 ± 13.07

注: A 组为正常组, B 组为染毒组, C 组为 PON-1 预处理组, D 组为传统解救组, E 组为联合治疗组; 与 A 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$



A: 正常组; B: 染毒组; C: PON-1 预处理组; D: 传统解救组

图 1 各组大鼠肾脏形态学变化 (HE × 400)

Fig 1 Changes of renal morphology of each groups (HE × 400)

### 3 讨论

敌敌畏是常用的有机磷农药,其中毒机制为使胆碱酯酶磷酸化进而抑制其活性,使其丧失水解乙酰胆碱的能力,进而使体内乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)蓄积,产生毒蕈碱样、烟碱样及神经系统症状。本研究中,经腹腔注射敌敌畏的染毒组大鼠出现流泪、流涎、肌束震颤、大小便失禁等典型的敌敌畏中毒症状。

在本实验研究过程中,染毒组(B组)大鼠尿液的NAG、KIM-1和血清中的Cys-C、BUN和Cr水平较生理盐水对照组(A组)有显著升高,这表明了敌敌畏可以造成大鼠的急性肾小管损伤。NAG是近端肾小管溶酶体,是一种灵敏并且能持续表达的肾小管损伤指标;KIM-1是一种跨膜糖蛋白,在肾脏正常组织中一般不表达,但是在缺血或肾毒性肾损伤时,它在近端肾小管上有明显的表达<sup>[8]</sup>。在NAG和KIM-1的联合检测中提示敌敌畏对于大鼠肾脏的损伤主要集中在肾小管上皮上<sup>[9]</sup>。本研究通过大鼠肾脏光镜病理,发现大鼠的肾小管上皮出现很严重的炎症反应,并出现了肾小管上皮细胞出现炎性细胞浸润,肾小管上皮细胞肿胀,肾小管闭塞,提示有机磷中毒所导致的肾损伤以肾小管损伤为主。但是同时大鼠的尿BUN、Cr和Cys-C水平也出现升高,提示大鼠同时也出现了肾小球滤过率的下降,考虑该表现可能与肾小管损伤后肾脏间质水肿,进而导致肾小球滤过压平衡点出现移动,导致肾小球滤过率下降有关。

除此之外,在有机磷中毒导致的肾损伤可能的机制还有:(1)有机磷中毒时,因其可激动M受体,进而导致平滑肌痉挛,括约肌松弛,腺体分泌增加导致体液的大量丧失,进而导致机体有效循环血容量下降、肾脏灌注不足、超过肾脏自身调节能力,进而尿中可出现蛋白、管型及细胞等肾前性肾功能不全的表现,持续灌注不足时可导致肾性肾功能不全;(2)有效血容量下降,不仅可以直接引起肾脏灌注不足,同时也可以刺激肾小球旁细胞大量分泌肾素,引起肾素血管紧张素系统激活,进一步加重了肾脏入球小动脉收缩、痉挛,肾缺血,进而致使肾小管缺血坏死;(3)中毒后乙酰胆碱不能被有效降解,体内大量的乙酰胆碱蓄积,进而引起全身症状,包括呼吸衰竭,循环衰竭,使得肾脏血管痉挛加重,肾脏缺血加重,进而加重肾脏的损

伤;(4)敌敌畏农药主要通过皮肤和消化系统代谢,但是仍有相当一部分毒物是通过肾脏代谢的,在经肾脏排泄过程中,在肾脏中起生物学活性的很多酶类被灭活,使得肾脏功能受损;(5)有机磷农药在人体内除了可以抑制胆碱酯酶活力,还可以造成血管系统的损伤,尤其是肾脏毛细血管损伤,使得毛细血管壁受损,血管内皮暴露,释放大量的凝血物质,迅速形成血管内凝血,加重肾小管的坏死病变,发展成不可逆的肾功能衰竭<sup>[10-12]</sup>。

对氧磷酶-1(PON-1)为一种由哺乳动物肝脏合成并释放入血的酶,其广泛存在于哺乳动物的血浆中,以血浆和肝脏中的PON-1活性最强。其可以保护机体之中的脂蛋白不被氧化,清除氧自由基。同时PON-1还可以通过水解有机磷的磷酸键进而水解有机磷使其丧失活性<sup>[13-16]</sup>。在哺乳动物中,家兔血清的PON-1热稳定性、催化水解有机磷反应的效率最高<sup>[17]</sup>。在实验中,染毒组(B组)大鼠的相关指标较生理盐水对照组(A组)有显著升高,而PON-1组(C组)大鼠相关指标较染毒组下降明显,较生理盐水对照组(A组)差异无统计学意义。传统阿托品加解磷定组(D组)相关指标较染毒组有所下降,下降幅度不及PON-1组(C组)。阿托品、解磷定联合PON-1解救组(E组)与单独PON-1解救组(C组)相比,差异无统计学意义。表明PON-1可以有效地减轻敌敌畏对于大鼠所造成的损害,并且单独应用及与传统解救药物联合应用差异无统计学意义,这表明PON-1可以单独应用于有机磷中毒的解救,这样不仅可以提高治疗效果,也可以减少阿托品及肟类复能剂的使用,避免了阿托品中毒及肟类复能剂不良反应的发生。同时由于PON-1组与生理盐水对照组差异无统计学意义,也表明PON-1不会引起肾脏损伤,在应用上是安全的<sup>[18-19]</sup>。

综上所述,家兔血清PON-1不会造成大鼠的肾损害,同时可以通过水解磷酸酯键进而减轻敌敌畏中毒所引起的急性肾损伤,可以作为一条治疗急性有机磷中毒所引起肾损伤的新途径。

### 参考文献

- [1] 张文武. 急诊内科学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 368-377.
- [2] Lee FY, Chen WK, Lin CL, et al. Organophosphate poisoning and subsequent acute kidney injury risk: a nationwide population-based cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (47):

- e2107. DOI: 10.1097/MD.0000000000002107.
- [3] Kiderlen D, Eyer P, Worek F. Formation and disposition of diethylphosphoryl-obidoxime, a potent anticholinesterase that is hydrolyzed by human paraoxonase (PON1) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 69 (12): 1853-1867. DOI: 10.1016/j.bcp.2005.04.003.
- [4] Hassani S, Sepand MR, Jafari A, et al. Protective effects of curcumin and vitamin E against chlorpyrifos-induced lung oxidative damage [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2015, 34 (6): 668-676. DOI: 10.1177/0960327114550888.
- [5] 宁国英. 对氧磷酶 1 基因多态性与有机磷农药中毒易感性 [J]. *中国工业医学杂志*, 2010, 23 (5): 367-382.
- [6] 赵敏, 崔玥, 袁丽. 兔血清中对氧磷酶的提取和纯化 [J]. *中国医科大学学报*, 2009, 38 (7): 490-492.
- [7] 李刚, 琪琪格, 孙健波, 等. 脂肪乳对急性有机磷中毒大鼠肾损伤治疗作用的实验研究 [J]. *山西医药杂志*, 2012, 41 (2): 121-123. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2012.02.008.
- [8] Sinha V, Vence LM, Salahudeen AK. Urinary tubular protein-based biomarkers in the rodent model of cisplatin nephrotoxicity: a comparative analysis of serum creatinine, renal histology, and urinary KIM-1, NGAL, and NAG in the initiation, maintenance, and recovery phases of acute kidney injury [J]. *J Investig Med*, 2013, 61 (3): 564-568. DOI: 10.2310/JIM.0b013e31828233a8.
- [9] 李荣山. 急性肾损伤的生物标志物 [J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2013, 3: 134-137. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2013.03.006.
- [10] 钟万生. 有机磷农药中毒性肾损伤 37 例分析 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2000, 3 (8): 825-826. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9564.2000.08.050.
- [11] 陆颖忠. 569 例有机磷肾损伤临床分析 [J]. *中华肾脏病杂志*, 1991, 7 (1): 53.
- [12] 程如林, 缪文法. 有机磷农药中毒合并急性肾功能衰竭 (附 10 例报告) [J]. *临床荟萃*, 1988, 3 (8): 372.
- [13] 崔玥, 赵敏. 对氧磷酶在有机磷中毒中的防治作用及研究进展 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2008, 17 (2): 219-221. DOI: 10.3760/j.issn.1671-0282.2008.02.028.
- [14] Aharoni A, Gaidukov L, Khersonsky O, et al. The evolvability of promiscuous protein functions [J]. *Nat Genet*, 2005, 37 (1): 73-76. DOI: 10.1038/ng1482.
- [15] Khersonsky O, Tawfik DS. Structure-reactivity studies of serum paraoxonase PON1 suggest that its native activity is lactonase [J]. *Biochemistry*, 2005, 44 (16): 6371-6382. DOI: 10.1021/bi047440d.
- [16] Maxwell DM, Brecht KM, Chang FC, et al. Toxicodynamic modeling of highly toxic organophosphorus compounds [J]. *J Mol Neurosci*, 2006, 30 (1/2): 129-131. DOI: 10.1385/JMN:30:1:129.
- [17] Wang NN, Dai H, Yuan L, et al. Study of paraoxonase-1 function on tissue damage of dichlorvos [J]. *Toxicol Lett*, 2010, 196 (2): 125-132. DOI: 10.1016/j.toxlet.2010.04.008.
- [18] Rochu D, Chabrière E, Masson P. Human paraoxonase: a promising approach for pre-treatment and therapy of organophosphorus poisoning [J]. *Toxicology*, 2007, 233 (1/3): 47-59. DOI: 10.1016/j.tox.2006.08.037.
- [19] Costa LG, Cole TB, Furlong CE. Polymorphisms of paraoxonase (PON1) and their significance in clinical toxicology of organophosphates [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2003, 41 (1): 37-45. DOI: 10.1081/CLT-120018269.

(收稿日期: 2017-03-04)

(本文编辑: 郑辛甜)

读者 · 作者 · 编者

## 《中华急诊医学杂志》关于“网络非法组稿”、“快速发表”、“网上投稿”的严正申明

近日许多专家、作者收到所谓本刊工作人员 (某某编辑) 的电邮, 声称可提供快速发表通道。

本刊在此严正声明如下:

(1) 本刊编辑人员如下: 沈惠云、张斯龙、邵菊芳、何小军、郑辛甜, 没有所谓的外联编辑;

(2) 本刊不接受电子邮件投稿。所有论文通过中华急诊网 (www.cem.org.cn) 在线提交;

(3) 所有投稿论文编辑部只收取专家审稿费 (50 元), 只有决定正式录用的稿件, 本刊才会根据中国科协关于版面费的规定收取相应的费用;

(4) 本刊所有的稿件处理流程, 严格按照中华医学会的相关规定执行“三审五定”程序, 只针对国家自然科学基金等重大项目成果开辟“快速通道”;

(5) 不法分子利用互联网进行诈骗的形式多样, 希望广大作者提高警惕并依法维护自身利益。

这些年,《中华急诊医学杂志》在大家的帮助下进步很快, 我们感谢广大专家、作者、读者的关心、爱护, 我们亦将勤恳、踏实工作, 也欢迎大家的监督、帮助。