

缺血适应对视网膜缺血性疾病保护作用的研究进展

高渊 综述 任长虹 张旭乡 审校

100053 北京,首都医科大学宣武医院眼科(高渊、张旭乡),低氧医学研究室(任长虹)

通信作者:张旭乡,Email:Zhang_xuxiang@hotmail.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.014

【摘要】 视网膜缺血性疾病,如视网膜血管阻塞、糖尿病视网膜病变、青光眼等是导致成人视力下降的常见原因之一,目前尚无安全、有效的治疗措施。缺血适应是一种内源性保护措施,其保护作用已在防治心血管疾病等方面的研究中得到证实。缺血适应可以通过多种途径启动内源性神经保护机制来减轻视网膜的缺血一再灌注损伤,提高视网膜对缺血的耐受性,保护视网膜神经节细胞、视盘结构和功能免受青光眼的损害,阻止糖尿病视网膜病变的进展。本文从缺血适应的概念、对视网膜的保护作用以及相关机制等方面的研究展开综述,为未来缺血适应在视网膜缺血性疾病方面的基础研究向临床转化提供理论和实验依据。

【关键词】 缺血适应; 视网膜; 保护作用

基金项目: 国家杰出青年科学基金项目(81325007);北京市医院管理局青苗项目(QML20170802)

Research progress on the protection of ischemic conditioning against retinal ischemic diseases Gao Yuan, Ren

Changhong, Zhang Xuxiang

Department of Ophthalmology (Gao Y, Zhang XX), Laboratory of Hypoxia Medicine (Ren CH), Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Zhang Xuxiang, Email: Zhang_xuxiang@hotmail.com

【Abstract】 Retinal ischemic diseases, such as retinal vascular obstruction, diabetic retinopathy, glaucoma, and retinopathy of prematurity, are one of the common causes of visual loss. However, there are no safe and effective treatments at present. Ischemic conditioning is an endogenous protective measure, of which protection in the prevention of cardiovascular and cerebrovascular diseases has been confirmed. Ischemic conditioning can initiate endogenous neuroprotective mechanisms to reduce retinal ischemia-reperfusion injury, improve retinal tolerance to ischemia, protect retinal ganglion cells, optic disc structure and function from glaucoma, and prevent the progress of diabetic retinopathy in a variety of ways. This article summarized the research from the aspects of the conception, the protective effect on retinal and related mechanism of ischemic conditioning, which provide basic research transferring to clinical research of ischemic conditioning on retinal ischemic diseases in future for the theoretical and experimental proofs.

【Key words】 Ischemic conditioning; Retinal; Protection

Fund program: National Science Fund for Distinguished Young Scholars (81325007); Beijing Municipal Administration of Hospitals' Youth Programme (QML20170802)

随着人口老龄化的加速,动脉硬化、高血压、糖尿病等疾病的发病率呈现逐年上升的趋势,而与以上基础疾病相关的眼部缺血性疾病,如视网膜动静脉阻塞、青光眼视神经病变,糖尿病视网膜病变等的发病率和致盲率也逐年上升,严重影响患者的生活质量,给家庭和社会带来沉重负担。目前,临床上不论是药物、介入还是手术等治疗方法对此类疾病的疗效均有限,且存在不良反应等弊端。缺血适应等内源性保护方式可以提高视网膜对缺血的耐受性和抵抗缺血一再灌注损伤^[1-2],具有临床应用前景。缺血适应指在缺血发生之前或之后对原位缺血器官或远隔器官反复进行短暂的、非损伤性的缺血一再灌注处

理,以激发机体的内源性保护机制并对致死性缺血产生耐受,根据实施的时间不同可将其分为缺血预适应(ischemic preconditioning, IPC)和缺血后适应(ischemic post-conditioning, IPostC)两大类^[3]。本文对缺血适应在视网膜缺血性疾病等方面的研究进展进行综述,为寻找预防和治疗缺血性视网膜病的策略提供一定的理论依据。

1 IPC

1.1 IPC 的概念

1986年, Murry等^[4]首次报道预先给予犬冠状动脉4次短

暂缺血一再灌注循环处理能明显减少心肌梗死面积,并将这种保护作用命名为 IPC。随着研究的进展, Birnbaum 等^[5]发现,通过对兔后肢进行短暂缺血处理也能明显缩小其心肌梗死的面积,并将这种通过对四肢等相对耐受缺血的非重要组织或器官进行缺血处理以保护心脑血管等缺血敏感的重要的器官的方法命名为远隔缺血预适应 (remote ischemic preconditioning, RIPC), 其较原位 IPC 更为安全可行。Meng 等^[6]的临床研究显示,使用中国自主研发的缺血训练仪对动脉粥样硬化合并颅内动脉狭窄患者双上肢行 5 个循环的 5 min 缺血/5 min 再灌注处理,每天 2 次,连续实施 300 d,可以显著改善患者脑血流灌注,脑卒中复发率也有所降低,提示 RIPC 对卒中高危人群具有一定的保护作用。此外,IPC 除对心脏和脑血管有保护作用外,还对肾脏、视网膜等器官和组织具有保护作用^[1,7]。

1.2 IPC 对视网膜的保护作用

Roth 等^[1]在 1998 年首次证实了视网膜也具有 IPC 现象,通过血管结扎法,即在眼球后视神经周围连同视神经和视网膜中央动脉一起结扎预先对 50 只大鼠一侧眼进行 5 min IPC 处理,对侧眼不作处理,然后使其持续缺血 60 min,随后行电生理检测发现预先行 IPC 处理的大鼠视网膜电图 (retinal electroretinogram, ERG) 的 a 波、b 波明显恢复,提示 IPC 可以提高视网膜组织对缺血的耐受性,并认为其在减少视网膜缺血损伤方面比兴奋性氨基酸、钙通道拮抗剂和氧自由基清除剂等的治疗效果更好,为缺血性视网膜疾病的防治提供了新的思路。随后 Lin 等^[8]运用血管结扎法使大鼠视网膜缺血 60 min 后进行再灌注,发现大鼠视网膜血流灌注量显著下降且 ERG 的 a 波、b 波等发生了损伤性改变,而在缺血前 0.5、24 和 72 h 分别对视网膜进行 5 min 的 IPC 处理后,能增加视网膜缺血 60 min 后再灌注的血流量,并能促进 ERG a 波和 b 波的恢复,推测 IPC 可以减少视网膜缺血一再灌注的损伤。青光眼发病可能与视网膜神经节细胞和视盘的缺血性损害有关。Belforte 等^[9]通过升高眼压法,即将一侧眼的眼压升至 120 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 建立大鼠青光眼模型,成模后开始每周重复对一侧眼视网膜行 5 min IPC 处理,对侧眼行假缺血处理,10 周后分析结果发现 IPC 眼与青光眼模型眼眼压差异无统计学意义,但 ERG、视觉诱发电位 (visual evoked potential, VEP) 检测显示 IPC 眼视网膜功能较青光眼模型眼正常,提示 IPC 可以保护视网膜神经节细胞、视盘结构和功能免受青光眼的损害,这些研究结果进一步丰富了青光眼治疗的措施。糖尿病视网膜病变患者视力丧失与长期高血糖缺血缺氧致视网膜血管损害,毛细血管基底膜变薄、出血及新生血管形成等有关,Salido 等^[10]通过建立 Wistar 大鼠 2 型糖尿病模型,3 周后每周利用升高眼压法对一侧眼视网膜行 5 min IPC 处理,对侧眼给予假缺血处理,12 周后结果显示 IPC 虽不能影响糖尿病大鼠的血糖代谢情况,但相比于对侧眼,IPC 处理眼视网膜的结构未见明显损伤,ERG 的 a 波、b 波、OP 波振幅未见异常改变,提示 IPC 可以阻止糖尿病视网膜病变的进展并对视网膜有保护作用,IPC 有望成为治疗糖尿病视网膜病变新型有效的方法。

此外,最近一项来自悉尼大学的 Brandli 等^[11]研究显示,预

先对 SD 大鼠的一侧肢体实施 2 个循环的 5 min 缺血/5 min 再灌注处理,再置于强光照射下建立视网膜光损伤模型,闪光 ERG 结果显示光损伤模型组闪光 ERG 的 a 波、b 波振幅较 RIPC 治疗组降低,感光细胞存活数量明显减少,由此可见 RIPC 可以减轻强光下光感受器的损伤,保护视网膜功能。

以上研究结果表明,IPC 可以改善大鼠视网膜的缺血状况,减轻再灌注损伤,还可以抑制强光诱导的视网膜光感受器的损伤,为防治缺血性视网膜病变、黄斑变性等疾病提供新的方向。

1.3 视网膜 IPC 的保护机制

1.3.1 激活腺苷及腺苷受体和钾离子通道

早期研究提供的证据表明,IPC 的保护作用可能伴随着腺苷及其 A₁、A_{2a} 受体的激活及 ATP 敏感性钾通道的参与^[12]。

1.3.2 激活抗细胞凋亡相关信号转导通路

Dreixler 等^[13]研究发现,Akt 是腺苷受体激活和钾离子通道开放的下游通路,Akt 的亚型可通过阻止细胞凋亡过程来参与大鼠视网膜 IPC 的神经保护作用,因此他们认为 Akt 信号转导通路是 IPC 发挥强大的内源性神经保护作用机制的基础。p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 与凋亡的启动、细胞周期的静止等密切相关。Dreixler 等^[14]发现双特异性磷酸酶 MKP-1 可通过调节活化的 MAPKp38 水平来参与 IPC 的保护作用。胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 1/2 属于丝裂原活化蛋白激酶,是调节细胞增生、分化和凋亡信号传导的中心通路。丁静文等^[15]研究认为,早期视网膜 ERK1/2 通路的激活参与 IPC 对视网膜神经的保护。Fan 等^[16]研究证实 IPC 可通过抑制组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC1/2) 的活性和由此产生的视网膜蛋白的高乙酰化状态来发挥视网膜神经的保护作用。

1.3.3 抑制炎症反应

大量研究证实早期缺血区内可见白细胞聚集和炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的增多,炎症反应在缺血一再灌注损伤中起着重要作用。Nonaka 等^[17]研究表明,IPC 对大鼠视网膜缺血一再灌注损伤后白细胞滚动和随后的白细胞聚集有抑制作用。IPC 还可以抑制 2 型糖尿病大鼠体内 TNF- α 的表达水平来拮抗炎反应,保护视网膜的结构和功能^[10],提示 IPC 抑制炎症反应也是其视网膜保护作用的机制之一。

1.3.4 抗氧化应激

缺血和再灌注过程中能产生大量的氧自由基,造成细胞膜和线粒体膜脂质过氧化,引起细胞水肿、变性等损伤性改变。动物实验研究证实,IPC 可以抑制 2 型糖尿病模型大鼠体内一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 和过氧化氢酶的活性,抑制脂质过氧化反应,保护视网膜和视神经免受氧化应激的损害^[10]。

总之,目前关于 IPC 保护作用的确切机制复杂,尚不十分明确,主要通过激发机体内源性的保护机制来抑制缺血一再灌注损伤的多个途径以减轻损伤,但是目前尚缺乏 IPC 对视网膜缺血性疾病的临床研究。

2 IPostC

2.1 IPostC 的概念

IPC 因组织器官缺血发作的不可预见性使其在临床上应用受到很大限制,于是人们开始了对 IPostC 的研究,并认为其更具有可行性。Zhao 等^[18]首先将犬的左冠状动脉前降支闭塞 1 h 后,立即给予 3 个循环的 30 s 闭塞/30 s 再灌注处理,发现其与 IPC 一样可减轻缺血一再灌注损伤,于是首次提出在再灌注开始时,立即给予多次短暂的缺血一再灌注重复循环处理可以减轻缺血器官本身长时间缺血和再灌注后造成的损伤,即 IPostC。后来考虑到原位 IPostC 对心脏、大脑等重要器官危险较大,于是对经典的实施方法进行了改良,通过对耐受缺血的器官,如四肢进行一系列短暂缺血的方法来保护心脏、大脑等远隔器官,并称之为远隔缺血后适应(remote ischemic post-conditioning, RIpostC),该方法更安全,也更易操作,因此具有重要的临床应用价值。

2.2 IPostC 对视网膜的保护作用及机制

Fernandez 等^[19]研究发现,通过升高眼压法使大鼠视网膜缺血 40 min,然后实施短暂的非损伤性 1 min 缺血/1 min 再灌注多次循环处理,可以促使 ERG 的 b 波基线从 33% 恢复至 90%,认为 IPostC 对大鼠视网膜功能具有保护作用。施宇华等^[20]研究也表明,IPostC 可以保护缺血一再灌注后大鼠视网膜形态和功能,并提出在再灌注后即刻至 1 min 时开始实施 IPostC,这种保护作用较强,即 IPostC 实施得越早,其对视网膜的保护作用越明显。Dreixler 等^[21]研究发现,IPostC 对较长时程的缺血(45 min 或 55 min)大鼠视网膜仍有保护作用。Dreixler 等^[22]的另一项研究结果显示,对于更长时间(24 h)的持续缺血,运用 IPostC 仍可以很大程度上促进大鼠视网膜功能的恢复,减少由长时间缺血所引起的组织损伤,但对于持续时间太长(48 h)的缺血,运用 IPostC 则没有保护作用,由此认为在一定的时间窗内,视网膜 IPostC 可以改善大鼠缺血的损伤状态,进而保护视网膜神经组织。Zhang 等^[23]通过线栓法(大脑中动脉栓塞联合翼腭动脉夹闭)建立大鼠视网膜缺血一再灌注损伤模型,在持续缺血 60 min 后即刻给予双下肢 3 个循环的 10 min 缺血/10 min 再灌注处理,结果显示经 RIpostC 处理后 3d 和 7d 视网膜神经节细胞层的丢失量均明显减少,提示 RIpostC 可以减轻大鼠视网膜的缺血一再灌注损伤。根据以上研究结果,我们推测 IPostC 对视网膜的保护作用呈双时相过程,即在缺血后或再灌注 1 h 之内可诱导产生早期保护作用,在缺血 24 h 后出现延迟保护作用。

关于视网膜 IPostC 的机制研究较少且不明确,目前认为视网膜 IPostC 可能通过增加抗氧化应激蛋白,如核因子相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、血红素氧化酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)等的表达,减少神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)的表达,抑制 Müller 细胞胶质纤维的增生^[23],促进 MAPKp38 和 Akt 的激活^[24],促进新的蛋白质的合成,减少缺血诱导的细胞凋亡等来发挥其保护作用^[22]。

总之,IPostC 通过多种途径启动内源性神经保护机制,减轻缺血一再灌注对视网膜结构和功能的损伤。但是,目前尚缺乏 IPostC 对视网膜缺血损伤的临床研究。

3 IPC 和 IPostC 的联合应用

姜维喜等^[25]研究发现将 IPC 与 IPostC 联合后对大鼠脑缺血一再灌注损伤的保护作用强于单独的 IPC 或 IPostC,可能与预适应和后适应的抗再灌注损伤的机制不同且互为补充有关。然而 Dreixler 等^[21]研究显示将 IPC 与 IPostC 联合后对大鼠视网膜的保护作用反而不如单独实施 IPC 和 IPostC 的保护效果明显,具体原因尚不清楚。同样 Costa 等^[7]研究结果显示,IPC 能够保护肾小球和肾小管,改善肾功能,改善缺血和再灌注引起的肾损伤的预后,但 IPC 与 IPostC 联合后并未增加额外的保护作用。Cho 等^[26]进行为期 44 个月的随访研究发现,RIpostC 与 RIpostC 联合实施后心肌梗死事件的发生有所减少,但没有减少患者心脏术后的心脑血管不良事件。

目前此类研究较少,其具体机制尚不十分明确,IPC 与 IPostC 联合后对缺血器官的保护效应增减的说法不一,可能与各研究中使用的研究对象不同,实验条件不同等有关,有待进一步的研究证实。

4 结语与展望

虽然目前关于缺血适应对视网膜缺血性疾病的保护作用及其相关机制的研究越来越多,人们也已经意识到机体内源性保护机制在减轻视网膜缺血一再灌注损伤方面的重要性,但视网膜缺血适应的相关研究仍存在许多问题,如缺血适应实施的确切阈值、最佳时间窗、循环次数和评价指标的选择以及保护作用的具体机制等尚不明确,且研究仍处于基础研究阶段,尚未实现基础向临床转化,这些问题都需要我们未来进一步的研究和解决,为其最终应用于临床提供重要依据。

参考文献

- [1] Roth S, Li B, Rosenbaum PS, et al. Preconditioning provides complete protection against retinal ischemic injury in rats[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998, 39(5): 777-785.
- [2] Kadzielawa K, Mathew B, Stelman CR, et al. Gene expression in retinal ischemic post-conditioning[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018, 256(5): 935-949. DOI:10.1007/s00417-018-3905-0.
- [3] Hausenloy DJ, Yellon DM. The therapeutic potential of ischemic preconditioning: an update[J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(11): 619-629. DOI:10.1038/nrcardio.2011.85.
- [4] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium[J]. Circulation, 1986, 74(5): 1124-1136.
- [5] Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA, et al. Ischemic preconditioning in gata distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit[J]. Circulation, 1997, 96(5): 1641-1646.
- [6] Meng R, Asmaro K, Meng L, et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis[J]. Neurology, 2012, 79(18): 1853-1861. DOI:10.1212/WNL.0b013e318271f76a.
- [7] Costa FLDS, Yamaki VN, Teixeira RKC, et al. Preconditioning combined with postconditioning on kidney ischemia and reperfusion[J]. Acta Cir Bras, 2017, 32(8): 599-606. DOI:10.1590/s0102-86502017008000001.
- [8] Lin J, Roth S. Ischemic preconditioning attenuates hypoperfusion after retinal ischemia in rats[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999, 40(12):

- 2925-2931.
- [9] Belforte N, Sande PH, de Zavalía N, et al. Ischemic tolerance protects the rat retina from glaucomatous damage [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(8) : e23763 [2017-09-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21887313>. DOI:10.1371/journal.pone.0023763.
- [10] Salido EM, Dorfman D, Bordone M, et al. Ischemic conditioning protects the rat retina in an experimental model of early type 2 diabetes [J]. *Exp Neurol*, 2013, 240 : 1-8. DOI:10.1016/j.expneurol.2012.11.006.
- [11] Brandli A, Johnstone DM, Stone J. Remote ischemic preconditioning protects retinal photoreceptors: evidence from a rat model of light-induced photoreceptor degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(13) : 5302-5313. DOI:10.1167/iovs.16-19361.
- [12] Brandli A, Stone J. Remote ischemia influences the responsiveness of the retina: observations in the rat [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(4) : 2088-2096. DOI:10.1167/iovs.13-13525.
- [13] Dreixler JC, Hemmert JW, Shenoy SK, et al. The role of Akt/protein kinase B subtypes in retinal ischemic preconditioning [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88(3) : 512-521. DOI:10.1016/j.exer.2008.11.013.
- [14] Dreixler JC, Barone FC, Shaikh AR, et al. Mitogen-activated protein kinase p38alpha and retinal ischemic preconditioning [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 89(5) : 782-790. DOI:10.1016/j.exer.2009.07.006.
- [15] 丁静文, 王宁利, 苏吉儿, 等. 胞外信号调节激酶通路激活参与视网膜缺血预适应保护作用 [J]. *中华眼科医学杂志: 电子版*, 2012, 2(2) : 95-99. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2012.02.004. Ding JW, Wang NL, Su JE, et al. Ischemic preconditioning induces ischemic tolerance against retinal ischemia/reperfusion injury via ERK1/2 pathway [J]. *Chin J Ophthalmol Med: Electr Edit*, 2012, 2(2) : 95-99. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2012.02.004.
- [16] Fan J, Alsarraf O, Chou CJ, et al. Ischemic preconditioning, retinal neuroprotection and histone deacetylase activities [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 146 : 269-275. DOI:10.1016/j.exer.2016.03.026.
- [17] Nonaka A, Kiryu J, Tsujikawa A, et al. Inhibitory effect of ischemic preconditioning on leukocyte participation in retinal ischemia-reperfusion injury [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(10) : 2380-2385.
- [18] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2) : H579-588. DOI:10.1152/ajpheart.01064.2002.
- [19] Fernandez DC, Bordone MP, Chianelli MS, et al. Retinal neuroprotection against ischemia-reperfusion damage induced by postconditioning [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(8) : 3922-3930. DOI:10.1167/iovs.08-3344.
- [20] 施宇华, 丁颖, 黄振平, 等. 缺血后适应对视网膜缺血-再灌注损伤的保护作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(1) : 46-50. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.01.010. Shi YH, Ding Y, Huang ZP, et al. Protection of ischemic postconditioning from retinal ischemia reperfusion injury in rat [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32(1) : 46-50. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.01.010.
- [21] Dreixler JC, Shaikh AR, Alexander M, et al. Post-ischemic conditioning in the rat retina is dependent upon ischemia duration and is not additive with ischemic pre-conditioning [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 91(6) : 844-852. DOI:10.1016/j.exer.2010.06.015.
- [22] Dreixler JC, Poston JN, Shaikh AR, et al. Delayed post-ischemic conditioning significantly improves the outcome after retinal ischemia [J]. *Exp Eye Res*, 2011, 92(6) : 521-527. DOI:10.1016/j.exer.2011.03.015.
- [23] Zhang X, Jizhang Y, Xu X, et al. Protective effects of remote ischemic conditioning against ischemia/reperfusion-induced retinal injury in rats [J]. *Vis Neurosci*, 2014, 31(3) : 245-252. DOI:10.1017/S0952523814000121.
- [24] Dreixler JC, Sampat A, Shaikh AR, et al. Protein kinase B (Akt) and mitogen-activated protein kinase p38alpha in retinal ischemic post-conditioning [J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 45(2) : 309-320. DOI:10.1007/s12031-011-9523-5.
- [25] 姜维喜, 刘庆, 袁贤瑞. 预适应与后适应联合干预对脑缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2014, 39(1) : 30-35. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.01.006. Jiang WX, Liu Q, Yuan XR. Combined intervention of preconditioning and postconditioning against cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *J Centr South Univ: Med Sci*, 2014, 39(1) : 30-35. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.01.006.
- [26] Cho YJ, Lee EH, Lee K, et al. Long-term clinical outcomes of Remote Ischemic Preconditioning and Postconditioning Outcome (RISPO) trial in patients undergoing cardiac surgery [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 231(1) : 84-89.

(收稿日期:2017-11-22 修回日期:2018-04-29)

(本文编辑:张宇)

读者·作者·编者

本刊对医学研究中知情同意和医学伦理学描述的要求

根据国际医学期刊编辑委员会提供的“生物医学期刊投稿统一要求”的表述,本刊对作者撰写稿件时关于“知情同意”和“医学伦理学”的描述提出如下要求:

(1) 知情同意 在未事先获得知情同意的情况下,患者有隐私不被侵犯的权力。患者的身份信息,包括姓名、来源、住院号等均不应该以文字、图片或家系信息的方式在出版物上公开,除非这些信息对于本研究是必需的,如需在出版物上显示,应征得患者(或者父母、监护人)签署的书面同意书。

发表的文章中应该省略不必要的患者个人信息,但难以做到完全匿名时(如在照片中掩盖患者的眼部,不足以保护患者的隐私权),应提供知情同意的信息。如果用改变患者的身份特征(如遗传家系等)以保护患者隐私权的方法,作者应该确保这些改变不影响研究的科学性,并且编辑应在文中对此予以说明。

(2) 医学伦理学 以人体为实验对象的研究,作者应该提及试验步骤是否符合相应的负责机构、国家委员会或 1975 年赫尔辛基宣言(2005 年修订)的医学伦理学标准。如果研究过程对是否符合赫尔辛基宣言有疑问或存在一定的问题,作者应当做出客观说明并解释研究的合理性,提交已通过审查机构的批准情况。以动物为实验对象的研究,作者应当说明是否遵循当地的相关机构、学会(国内或国外)及国家实验动物保护和指南。

(本刊编辑部)