

非诺贝特对糖尿病视网膜病变的防治研究及其临床转化

谭贵临¹ Lingyun Cheng^{1,2}

¹温州医科大学眼科药物研究所 325027; ²加州大学圣地亚哥分校医学院 Shiley 眼科研究所, 加利福尼亚 92093

通信作者:程凌云, Email: lingyunc@hotmail.com

【摘要】 糖尿病是全球性的常见疾病,糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病的眼部常见并发症之一,严重威胁视力,甚至致盲。目前 DR 的治疗方法包括激光光凝治疗、玻璃体切割手术治疗、玻璃体内抗血管内皮生长因子(VEGF)药物治疗,但这些治疗方法效果不理想,也无法达到根治的目的。非诺贝特是一类口服降血脂药物,在体内可代谢为非诺贝特酸,从而发挥降脂作用。2 个大规模的临床试验 FIELD 和 ACCORD-Eye 研究发现,口服非诺贝特可以改善 DR 状况,减少患者首次激光光凝治疗的需求,并延缓 DR 的发展进程。基于动物实验和细胞水平的研究结果提示,非诺贝特可以抑制细胞基底膜和 VEGF 在组织中的过度表达,保护血管细胞间的紧密连接,降低细胞的通透性,抑制细胞迁移和新生血管生成以及炎症因子产生,其作用机制可能与 PPAR- α 途径的激活、MAPK 通路的调节以及核因子- κ B(NF- κ B)的激活有关。由于血-眼屏障的存在,全身给药后药物到达视网膜的量受到限制。眼局部应用非诺贝特酸可以提高其在眼内的有效治疗浓度,从而达到更好的治疗效果,如滴眼液点眼以及结膜下或筋膜下缓释给药等。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 非诺贝特/非诺贝特酸; 局部给药

基金项目: 国家自然科学基金项目(31271022); 温州市重大科技专项项目(ZS2017015)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.10.012

Prevention and treatment research of fenofibrate for diabetic retinopathy and its clinical translation

Tan Guilin¹, Lingyun Cheng^{1,2}

¹Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China; ²Shiley Eye Institute, School of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA92093, USA

Corresponding author: Lingyun Cheng, Email: lingyunc@hotmail.com

【Abstract】 Diabetes is a worldwide prevalent disease and diabetic retinopathy (DR) is one of the common complications, which is vision threatening and even leading to blindness. The current management of DR includes laser retina photocoagulation, vitrectomy, and frequent intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents. However, these measures do not target the root cause and their efficacy is limited. Fenofibrate is a blood lipid lowering therapeutics and its metabolite, fenofibric acid, is responsible for the pharmacology effect. Two large clinical trials (FIELD and ACCORD-Eye) have demonstrated oral fenofibrate retarded progression of DR and the needs for laser retinopathy. The animal and cell researches have revealed that fenofibric acid attenuated overexpression of basement membrane and VEGF, protected the tight junctions of endothelial cells and vascular permeability, as well as inhibited cells migration and neovascularization via suppression of inflammatory cytokines. These pharmacological effects might be materialized through several pathways, such as PPAR- α , MAPK and nuclear factor- κ B (NF- κ B). Blood-ocular barrier is a significant limiting factor for therapeutics reaching retina after systemic administration. Local ocular application of fenofibric acid may achieve better efficacy through improving therapeutic concentration in the eye. This drug may be delivered either by eye drop formulation or a sustained delivery device under conjunctiva or sub-Tenon.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Fenofibrate/Fenofibric acid; Ocular drug delivery

Fund program: National Natural Science Foundation of China (31271022); Wenzhou Major Scientific and Technological Special Project (ZS2017015)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.10.012

目前,糖尿病患者已超过 2 亿,以 2 型糖尿病为主,推测到 2030 年全球糖尿病患者将增至 3 亿^[1]。中国成年人中糖尿病患病率约为 11.6%,前驱糖尿病患病率为 50.1%^[2],这意味着中国糖尿病患者可能高达 1 亿。糖尿病早期可无眼部自觉症状,病程达 10 年以上者糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的患病率约为 26%,病程达 15 年以上者 DR 患病率可达 63%。DR 是糖尿病患者视力丧失的主要原因之一,约 1/3 糖尿病患者并发 DR^[3]。DR 的防治是中国医疗卫生决策的主要任务之一,寻求创伤小、患者经济效益比合理、操作简单、安全性好的 DR 治疗方法是研究热点。

1 DR 的发病机制及治疗现状

1.1 DR 的发病机制

DR 是一种慢性进展性微血管病变。STZ 诱导的糖尿病大鼠视网膜外屏障受到破坏,视网膜血管通透性增加^[4],病变可同时累及视网膜血管屏障和视网膜色素上皮屏障,致毛细血管管壁损害,血流淤滞,最终导致毛细血管闭塞,进而引起内层视网膜缺血和炎症反应。视网膜色素上皮屏障损害可致外层视网膜缺血和炎症反应。研究证实,缺血缺氧导致的慢性视网膜炎症和 VEGF 高表达促进 DR 的发生和发展,由于视网膜血管内的液体和大分子渗漏而导致糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)。非增生性 DR(non-proliferative DR, NPDR)以缺血和水肿为特点,随着病程进一步发展出现新生血管形成和细胞过度增生,形成增生性 DR(proliferative DR, PDR)^[5-6]。一般情况下, NPDR 并不致盲,但直接影响患者的视觉质量和生活质量,但 NPDR 通常多年后才会发展成 PDR,这为其预防和治疗提供了时间窗。

1.2 DR 治疗现状

PDR 是致盲的主要眼病之一,主要治疗方法是玻璃体切割术,但术后视力的恢复非常有限,且容易复发,因此目前的共识是在 NPDR 期进行积极治疗,预防 PDR 发生。血糖控制是预防和降低 DR 风险的重要手段,但目前中国仅有 25.8% 的糖尿病患者在接受正规治疗,其中仅 39.7% 的患者血糖水平控制在正常范围^[2]。过去的 40 年,周边视网膜激光光凝是防治 NPDR 向 PDR 发展的主要方法,可通过破坏黄斑区以外区域缺血和缺氧的视网膜组织来保证黄斑区视网膜的供氧量,另一方面也防止视网膜细胞因缺血缺氧诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达增强。然而,激光光凝可导致视网

膜组织损伤,影响患者周边视力和夜间视力,造成患者视觉质量和生活质量下降。近年来,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物成为治疗 NPDR 和 DME 的主要方法,但这种方法治标不治本,且玻璃体腔注射存在发生眼内炎、眼内组织损伤的风险,频繁玻璃体腔注射给患者带来巨大痛苦、心理压力和经济负担。因此,优化 DR 的治疗手段仍然是当今眼科研究中亟待解决的重大问题。

2 非诺贝特/非诺贝特酸在 DR 治疗中的作用

非诺贝特的主要作用是降血脂,口服后在体内经酯酶作用迅速代谢成非诺贝特酸,能降低血清胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白水平,升高血清高密度脂蛋白水平。糖尿病患者血脂异常是心血管疾病的高危因素。FIELD(Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)临床研究的贝特类药物是否能降低糖尿病患者心血管疾病发生风险进行观察,偶然发现口服非诺贝特可减少 DR 患者对激光光凝治疗的需求^[7],故进而对非诺贝特抑制 DR 进展的作用进行探讨。

2.1 临床研究

FIELD 试验将 9 795 例 2 型糖尿病患者随机分为试验组和对照组,试验组 4 895 例患者口服非诺贝特,对照组 4 900 例患者口服安慰剂。随访中发现,对照组需接受第 1 次视网膜激光光凝治疗者 238 例,明显多于试验组的 164 例。对 1 012 例 DR 患者进行的 DTDRS 分级评估发现,实验组与对照组间原来无并发 DR 和已存在 2 级 DR 者病程进展情况无明显差别($P=0.87, P=0.19$),但试验组原来存在轻度 DR 者发展为 2 级 DR 的概率明显低于安慰剂组($P=0.022$),故口服非诺贝特后 DR 进展者和需要接受激光治疗者少于口服安慰剂者,口服非诺贝特的 DR 患者对激光治疗的需求减少了 30%。研究还发现,非诺贝特的这些作用可能与血脂水平无关^[8-10]。

ACCORD(The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)试验对 3 472 例 2 型糖尿病患者进行研究,其中 2 856 例(占 85%)完成了 4 年的随访,按照 ETDRS 标准对视网膜病变进行分级,试验组联合服用非诺贝特和辛伐他汀,对照组口服安慰剂和辛伐他汀,其结果与 FIELD 研究相似,即中重度 DR 患者中采用非诺贝特对 DR 进展的抑制作用并不明显,但可明显延缓轻度 DR 病程的进展^[11]。

Ju 等^[12]收集 190 例 2 型 DR 患者,通过观察不同阶段 DR 患者血清中白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、VEGF、LP-PLA2 的变化,发现口服非诺贝特的治疗组

中 NPDR 和 PDR 患者血清 IL-1 β 、TNF- α 、VEGF、LP-PLA₂水平均显著降低,提示非诺贝特能降低 DR 患者的细胞炎性因子水平,减轻炎症反应,从而在 DR 发生和发展中起重要作用。

2.2 非诺贝特预防 DR 的可能机制

非诺贝特对 1 型糖尿病的视网膜病变是否有同样作用引起关注。Chen 等^[13]用链脲佐菌素诱导的 BN 大鼠和 Akita 小鼠糖尿病模型进行实验,分别采用非诺贝特口服和玻璃体腔注射,发现实验动物视网膜血管渗漏及白细胞瘀滞现象得以改善,BN 大鼠模型玻璃体腔注射非诺贝特后新生血管生成受到抑制。视网膜血管内皮细胞培养基中加入非诺贝特可抑制细胞的迁移能力和血管形成能力。该研究还发现,非诺贝特抑制了模型鼠眼中细胞间黏附分子-1、单核细胞趋化蛋白-1 和 VEGF 的过度表达,阻断缺氧诱导因子-1 和核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 的激活,提示非诺贝特通过激活过氧化物酶体增殖受体通路而发挥作用。

DR 的主要病理改变是视网膜血管基底膜变厚和血管通透性增加^[14]。血-视网膜屏障分为内屏障和外屏障,内屏障由视网膜血管内皮细胞构成,DR 血管内皮细胞间紧密连接破坏,发生渗漏而形成 DME^[15-16]。外屏障主要由视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞构成,DR 患者 RPE 细胞间紧密连接破坏,基底膜增厚,外层视网膜缺血水肿^[17]。

Roy 等^[18]用正常培养基和高糖培养基对视网膜血管内皮细胞进行培养,提示在高糖环境下细胞中纤连蛋白、IV 型胶原纤维和环氧化酶-2 表达量明显升高,而 ZO-1 的表达量降低。用非诺贝特酸干预后,高糖环境下细胞中纤连蛋白、IV 型胶原纤维和环氧化酶-2 表达量分别降低了 47%、32% 和 34%,而 ZO-1 的表达增加了 42%。非诺贝特酸干预也可改善高糖诱导的细胞通透性增加,阻止 ZO-1 变性。推测非诺贝特酸可通过作用于血-视网膜内屏障,干预血管通透性改变、炎症反应及细胞间紧密连接蛋白变性而起到保护作用。Trudeau 等^[19]用高糖培养基培养 RPE 细胞并加入 IL-1 β 以模拟糖尿病病理环境。非诺贝特酸干预可抑制 RPE 细胞基底膜成分纤连蛋白、IV 型胶原纤维过度表达,改善细胞间紧密连接,提示非诺贝特酸可一定程度上阻止血-视网膜外屏障破坏,从而延缓 DR 进展。

3 非诺贝特对 DR 的作用机制

3.1 与视网膜脂质代谢相关

非诺贝特可以降低血清三酰甘油和低密度脂蛋白水平,升高高密度脂蛋白和载脂蛋白 A-I 水平^[20]。FIELD 和 ACCORD-Eye 研究表明,非诺贝特对 DR 的防治作用与血脂浓度变化无关^[8,11],但是研究中发现口服非诺贝特后血中载脂蛋白 A-I 升高。已有研究证明,非诺贝特可以升高肝脏中载脂蛋白 A-I 水平^[21],载脂蛋白 A-I 参与视网膜内脂质逆转运,从而预防脂质沉积和脂毒性,对视网膜有保护作用。Apo A-I 的升高是否参与非诺贝特对 DR 的干预作用仍需进一步证实。

3.2 非诺贝特的局部药理作用

3.2.1 抗炎作用和新生血管抑制作用 研究发现,非诺贝特酸可缓解微血管病变和视网膜病变发展过程中氧化反应和炎症反应的不利影响,可能与激活 PPAR- α 途径、诱导抗氧化酶,如超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的表达有关^[22-23]。IL-1 β 参与炎症反应,破坏 PRE 层完整性,是 DME 形成的关键因素,非诺贝特酸可抑制 AMPK 活化以及 IL-1 β 的表达^[24]。非诺贝特酸还可抑制高糖环境下 RPE 细胞中基底膜成分的过度表达,对细胞间的紧密连接蛋白和视网膜通透性发挥保护作用^[19]。非诺贝特酸可减少高糖环境下视网膜血管内皮细胞中纤连蛋白、IV 型胶原纤维和环氧化酶 2 表达,阻止 ZO-1 变性,改善细胞通透性^[18]。体外实验报道非诺贝特酸具有抗血管生成作用^[25-26],但仍需要进一步证实。

3.2.2 抗细胞凋亡作用和神经保护作用 非诺贝特酸可抑制人视网膜血管内皮细胞的凋亡,该功能主要依赖于 AMPK 途径的激活,但与 PPAR- α 途径无明显关系^[27]。研究表明非诺贝特酸通过抑制压力介导的信号通路及诱导自噬和生存路径对人 RPE 细胞发挥双重保护作用^[28]。实验证明 PPAR- α 途径激活有神经保护作用^[23],DR 病程发展过程中神经视网膜变性可能早于形态学改变^[29],但是非诺贝特酸对神经视网膜的保护作用有待进一步证实。

4 给药方式

作为一种 PPAR- α 受体激动剂,非诺贝特对 DR 发展具有防治作用,保护视网膜的功能和形态^[30]。目前对非诺贝特的应用及研究中以口服给药为主,不良反应发生率达 15%,主要是腹部不适、腹泻、便秘,其他不良反应包括乏力、头痛、性欲低下、眩晕、失眠,还有横纹肌溶解的报道,甚至会发生肾功能不全。此外,由于血-眼屏障的作用,全身给药后眼内药物浓度达不到最佳药物浓度,而提高口服剂量容易引起全身其

他器官的更多不良反应^[31]。结膜下注射和抗 VEGF 药物玻璃体腔注射是眼科局部用药的常用手段,但是非诺贝特在体内的半衰期短,须频繁注射^[32-33],给患者带来身体和心理上的负担,且玻璃体腔注射可能会引起玻璃体出血、晶状体损伤及眼内炎等严重并发症^[34-35]。

滴眼液是一种简单便捷、无创伤、安全性较好的眼局部给药方式,但一直以来人们认为经眼表给药后药物到达玻璃体腔及视网膜脉络膜的量很少,甚至达不到房水中药量的 1/10^[36]。但 Chastain 等^[37]研究发现,对奈帕芬胺滴眼液经兔眼表给药后眼部各组织中及血浆中的药物分布能达到较高的水平且明显高于对侧眼,说明奈帕芬胺点眼后进入视网膜的方式并不是以血液循环为主,而是以局部传递为主,实现了靶向组织内较高药物浓度的蓄积。奈帕芬胺是有效成分为萘芬酸的脂类药物,脂化后对眼壁的穿透性明显增强,提示我们非诺贝特酸滴眼液可能以局部传递的方式在视网膜蓄积一定的药物浓度,从而发挥对 DR 的防治作用。此外,除改变滴眼液剂型外,眼后段药物缓释系统也可以用来改善非诺贝特酸在眼部的递放,达到药物在眼内长期维持有效浓度,如眼球结膜下或筋膜下缓释药膜或可注射微球的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- George B, Cebioglu M, Yeghiazaryan K, et al. Inadequate diabetic care: global figures cry for preventive measures and personalized treatment [J]. EPMA J, 2010, 1(1): 13-18.
- Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959. DOI: 10.1001/jama.2013.168118.
- Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss [J]. Eye Vision, 2015, 2: 17-21. DOI: 10.1186/s40662-015-0026-2.
- Do carmo A, Ramos P, Reis A, et al. Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin-induced diabetes [J]. Exp Eye Res, 1998, 67(5): 569-575. DOI: 10.1006/exer.1998.0546.
- Shiels IA, Zhang S, Ambler J, et al. Vascular leakage stimulates phenotype alteration in ocular cells, contributing to the pathology of proliferative vitreoretinopathy [J]. Med Hypotheses, 1998, 50(2): 113-117. DOI: 10.1016/S0306-9877(98)90195-5.
- Stitt AW, Bhaduri T, McMullen CB, et al. Advanced glycation end products induce blood-retinal barrier dysfunction in normoglycemic rats [J]. Mol Cell Biol Res Commun, 2000, 3(6): 380-388. DOI: 10.1006/mcbr.2000.0243.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9 795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial [J]. Lancet, 2005, 366(9500): 1849-1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
- Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2007, 370(9600): 1687-1697. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61607-9.
- GROUP E. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group [J]. Ophthalmology, 1991, 98(5 Suppl): 766-785.
- Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group [J]. Ophthalmology, 1991, 98(5 Suppl): 786-806.
- Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study [J]. Ophthalmology, 2014, 121(12): 2443-2451. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.019.
- Ju HB, Zhang FX, Wang S, et al. Effects of fenofibrate on inflammatory cytokines in diabetic retinopathy patients [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(31): 7671-7679. DOI: 10.1097/MD.00000000000007671.
- Chen Y, Hu Y, Lin M, et al. Therapeutic effects of PPAR α agonists on diabetic retinopathy in type 1 diabetes models [J]. Diabetes, 2013, 62(1): 261-272. DOI: 10.2337/db11-0413.
- Cherian S, Roy S, Pinheiro A, et al. Tight glycemic control regulates fibronectin expression and basement membrane thickening in retinal and glomerular capillaries of diabetic rats [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(2): 943-949. DOI: 10.1167/iov.08-2377.
- Simó R, Carrasco E, García-Ramírez M, et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy [J]. Curr Diabetes Rev, 2006, 2(1): 71-98.
- Joussen AM, Neil S, Niessen C, et al. Pathophysiology of diabetic macular edema. [J]. Dev Ophthalmol. 2007, 39: 1-12.
- Simó R, Villarreal M, Corraliza L, et al. The retinal pigment epithelium: something more than a constituent of the blood-retinal barrier—implications for the pathogenesis of diabetic retinopathy [J/OL]. J Biomed Biotechnol, 2010, 2010: 190724 [2019-04-03]. https://www.hindawi.com/journals/bmri/2010/190724/. DOI: 10.1155/2010/190724.
- Roy S, Kim D, Hernández C, et al. Beneficial effects of fenofibric acid on overexpression of extracellular matrix components, COX-2, and impairment of endothelial permeability associated with diabetic retinopathy [J]. Exp Eye Res, 2015, 140: 124-129. DOI: 10.1016/j.exer.2015.08.010.
- Trudeau K, Roy S, Guo W, et al. Fenofibric acid reduces fibronectin and collagen type IV overexpression in human retinal pigment epithelial cells grown in conditions mimicking the diabetic milieu; functional implications in retinal permeability [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(9): 6348-6354. DOI: 10.1167/iov.11-7282.
- Rosenson RS. Fenofibrate: treatment of hyperlipidemia and beyond [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2008, 6(10): 1319-1330. DOI: 10.1586/14779072.6.10.1319.
- Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism [J]. Circulation, 1998, 98(19): 2088-2093. DOI: 10.1161/01.cir.98.19.2088.
- Cheung N, Wong TY. Fenofibrate and diabetic retinopathy [J]. The Lancet. 2008, 371(9614): 721-722.
- Bordet R, Ouk T, Petrucci O, et al. PPAR: a new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative diseases [J]. Biochem Soc Trans, 2006, 34(Pt 6): 1341-1346. DOI: 10.1042/BST0341341.
- Villarreal M, Garcia-Ramírez M, Corraliza L, et al. Fenofibric acid prevents retinal pigment epithelium disruption induced by interleukin-1 β by suppressing AMP-activated protein kinase (AMPK) activation [J]. Diabetologia, 2011, 54(6): 1543-1553. DOI: 10.1007/s00125-011-2089-5.
- Meissner M, Stein M, Urbich C, et al. PPAR α activators inhibit vascular endothelial growth factor receptor-2 expression by repressing Sp1-dependent DNA binding and transactivation [J]. Circ Res, 2004, 94(3): 324-332. DOI: 10.1161/01.RES.0000113781.08139.81.

- [26] Varet J, Vincent L, Mirshahi P, et al. Fenofibrate inhibits angiogenesis *in vitro* and *in vivo* [J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60(4): 810-819. DOI:10.1007/s00018-003-2322-6.
- [27] Kim J, Ahn JH, Kim JH, et al. Fenofibrate regulates retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway [J]. Exp Eye Res, 2007, 84(5): 886-893. DOI:10.1016/j.exer.2007.01.009.
- [28] Miranda S, González-Rodríguez Á, García-Ramírez M, et al. Beneficial effects of fenofibrate in retinal pigment epithelium by the modulation of stress and survival signaling under diabetic conditions [J]. J Cell Physiol, 2012, 227(6): 2352-2362. DOI:10.1002/jcp.22970.
- [29] Li Q, Zemel E, Miller B, et al. Early retinal damage in experimental diabetes; electroretinographical and morphological observations [J]. Exp Eye Res, 2002, 74(5): 615-625. DOI:10.1006/exer.2002.1170.
- [30] Ciudin A, Hernández C, Simó R. Molecular implications of the PPARs in the diabetic eye [J/OL]. PPAR Res, 2013, 2013: 686525 [2019-03-21]. <https://www.hindawi.com/journals/ppar/2013/686525/>. DOI: 10.1155/2013/686525.
- [31] Hughes PM, Olejnik O, Chang-Lin JE, et al. Topical and systemic drug delivery to the posterior segments [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2005, 57(14): 2010-2032. DOI:10.1016/j.addr.2005.09.004.
- [32] Teoh SC, Ou X, Lim TH. Intravitreal ganciclovir maintenance injection for cytomegalovirus retinitis; efficacy of a low-volume, intermediate-dose regimen [J]. Ophthalmology, 2012, 119(3): 588-595. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.09.004.
- [33] Karagiannis DA, Karampelas MD, Soumplis VM, et al. Recurrence of macular edema in retinal vein occlusions after treatment with intravitreal ranibizumab (Lucentis) [J]. Can J Ophthalmol, 2011, 46(6): 486-490. DOI:10.1016/j.cjjo.2011.09.014.
- [34] Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F. Short-term complications of intravitreal injections of triamcinolone and bevacizumab [J]. Eye (Lond), 2008, 22(4): 590-591. DOI:10.1038/eye.2008.10.
- [35] Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab [J]. Acta Ophthalmol, 2008, 86(4): 372-376. DOI:10.1111/j.1600-0420.2007.01067.x.
- [36] Vemulakonda GA, Hariprasad SM, Mieler WF, et al. Aqueous and vitreous concentrations following topical administration of 1% voriconazole in humans [J]. Arch Ophthalmol, 2008, 126(1): 18-22. DOI:10.1001/archophthol.2007.8.
- [37] Chastain JE, Sanders ME, Curtis MA, et al. Distribution of topical ocular nepafenac and its active metabolite amfenac to the posterior segment of the eye [J]. Exp Eye Res, 2016, 145: 58-67. DOI:10.1016/j.exer.2015.10.009.

(收稿日期:2018-12-02 修回日期:2019-05-21)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

读者·作者·编者

本刊对论文中统计学方法描述的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容,分析并在方法部分提供统计学方法的描述,反应变量为单变量时请提供测量指标数据资料的性质(如定量数据资料及定性数据资料的表达方式)、多个样本定量数据资料正态分布检验的名称及方差齐性检验的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计方法(如配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、与统计设计相应的统计方法名称(如 t 检验、方差分析)以及检验标准。选择方差分析统计设计时,应根据单因素或多因素设计选择正确的方法,不宜简单套用单因素方差分析。反应变量为双变量时,应根据实(试)验设计正确选择简单直线相关分析、回归分析或其他方法,不宜简单套用直线相关分析。统计学的检验标准请提供为双侧检验或单侧性检验。论文结果部分的统计学分析内容可用相应的图表表达。

统计学符号的著录执行 GB/T 3358.1—2009/ISO 3534-1:2006《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体,如样本量用 n ; 样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} ; 中位数用英文大写 M , 标准差用英文小写 s , 样本均数的标准误差用英文小写 $\sigma_{\bar{x}}$, t 检验用英文小写 t , F 检验用英文大写 F , 卡方检验用希腊文小写 χ^2 , 相关系数用英文小写 r , 确定系数用 R^2 , 自由度用希腊文小写 ν ; 概率用英文大写 P ; 检验水准用 α 。

统计结果的解释和表达采用对比组或比较对象之间差异有统计学意义的描述方法,而不用对比组之间具有显著性(或非显著性)差异的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学量值和 P 值的具体数据,如不能提供 P 值的具体数据时,必须提供统计学量值如 χ^2 值、 t 值、 F 值等。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,请给出 95% 可信区间(CI)。

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件:(1)参与课题的选题和实验设计,参与实验资料的收集、分析和论证。(2)参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3)能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修,能够答疑并承担责任。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位,于文末列出论文整理者的姓名,并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方,每篇论文须列出通信作者 1 名。如无特殊约定,则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定,在编排过程中不宜变更或增减,尤其是通信作者和前三名作者,若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。

(本刊编辑部)