

· 综 述 ·

早产儿视网膜病变的治疗

方思文 综述 马翔 审校

大连医科大学附属第一医院眼科 116011

通信作者:马翔, Email: xma9467@vip. sina. com

【摘要】 早产儿视网膜病变(ROP)是一种发生于早产儿和低体重儿的增生性视网膜病变,是发达国家和发展中国家儿童致盲的重要原因。早期治疗能够有效挽救患儿视功能,随着对 ROP 发病机制的不断深入研究,治疗方案的选择在不断发生变化。冷冻治疗因其实施的可行性和并发症,目前不作为首选治疗方法。激光治疗仍是黄金手段,但不可避免会出现一些并发症。在与 ROP 发生相关的众多因子中,抗血管内皮生长因子(VEGF)药物疗效令人满意,药物选择及最佳注射剂量是重点关注问题,对全身不良事件发生情况有待进一步研究。就 ROP 发病机制及几种治疗方式的优缺点进行综述,为 ROP 治疗提供参考。

【关键词】 早产儿视网膜病变; 发病机制; 治疗; 抗血管内皮生长因子药物

基金项目: 国家自然科学基金项目(81770970、81271022)

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2020. 01. 016

Treatment on retinopathy of prematurity

Fang Siwen, Ma Xiang

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

Corresponding author: Ma Xiang, Email: xma9467@vip. sina. com

【Abstract】 Retinopathy of prematurity (ROP) as a leading cause of blindness in children in both developed and developing countries, is a type of proliferative retinopathy that occurs in preterm and low birth mass infants. Early treatment can effectively save the visual function of the children. With the continuous study of the pathogenesis of ROP, the treatment is constantly changing. Due to its feasibility and complications, cryotherapy is not the priority. Laser therapy is still the golden standard, while there are inevitable complications. The efficacy of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs among the numerous factors related to ROP is a satisfactory. Nowadays, the selection of drugs and the optimal injection dose are the key points. Meanwhile, the occurrence of systemic adverse events remains urgent. ROP pathogenesis, the advantages and disadvantages of several treatment methods were briefly described and summarized to providing references for the ROP treatment.

【Key words】 Retinopathy of prematurity; Pathogenesis; Therapy; Anti-vascular endothelial growth factor drug

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770970, 81271022)

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2020. 01. 016

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是一种发生于早产儿和低体重儿的增生性视网膜病变。近年来随着围产医学及新生儿技术的进步,低出生体重儿及早产儿生存率显著升高。早产、低出生体重及氧疗是 ROP 发生的高危因素。流行病学研究发现,ROP 发病率为 17.8%^[1];伊朗、土耳其和印度南部 ROP 的发病率分别为 23.5%、27% 和 32.6%^[2-4]。ROP 患儿未经治疗,会出现严重的视力损害,甚至视力丧失。因此,早期治疗是挽救患儿视力、提高生存质量、减轻社会及家庭负担的重要保障。

1 ROP 的发生机制

早产儿视网膜血管发育不成熟,在多种因素作用下可引起视网膜血管异常增生,是儿童致盲的主要原因^[5]。研究发现,ROP 发生机制可分为 2 个阶段^[6-7]。第一阶段发生在出生后矫正胎龄 30 周以后,此时视网膜血管的生理性发育延迟,胎儿娩出前在宫内从胎盘摄取氧而娩出后从肺部摄取氧。早产儿出生后视网膜暴露于氧分压较高的环境中,使低氧诱导的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、促红细胞生成素等下调,因此视网膜血管生长进程较在母体内缓慢。此阶

段绝大多数早产儿在出生后几周内视网膜血管可生长至周边部,因而无需治疗。第二阶段即血管增生阶段,常发生在矫正胎龄 31~42 周。周边未血管化区域视网膜因发育和代谢需要使其对氧需求量增加,此时缺少来自母体的 VEGF 等生长因子的支持,同时高氧破坏血管内皮细胞,导致视网膜毛细血管闭塞。上述因素均使组织处于持续缺氧状态并诱导表达大量生长因子,其中重要的是 VEGF,从此视网膜血管化进入加速期。VEGF 大量表达引起视网膜血管失控生长,从有血管交界区进入玻璃体腔,易并发视网膜渗出、玻璃体积血、牵拉性视网膜脱离等,严重影响患儿视力。因此,探究有效、视功能损害少的治疗方法成为挽救 ROP 患儿视力的当务之急。

2 ROP 的治疗

2.1 冷冻治疗

20 世纪 80 年代治疗 ROP 的方法是在视网膜脱离时行玻璃体切割术。随后出现了冷冻疗法,其作用为消融周边部缺氧视网膜。CRYO-ROP 试验是一项随访长达 20 年的多中心研究,提出阈值期病变和附加病变的概念^[8]。附加病变指后极部动脉迂曲和静脉扩张,是疾病活动期标志。阈值期病变包括 I 区或 II 区 5 个连续钟点或 8 个不连续钟点范围的 3 期病变伴附加病变。该研究主张对阈值期患儿行周边视网膜冷冻治疗,结果显示治疗组和对照组(阈值期末治疗)不良视网膜结果的发生率分别为 30% 和 52%,不良视力结果发生率分别为 45% 和 64%^[9]。冷冻治疗需要对早产儿进行全身麻醉,易引起眼部炎症反应,目前已不作为首选。

2.2 激光治疗

激光光凝是 ROP 治疗的黄金手段,适用于有治疗指征的绝大多数分期的 ROP,成功率达 90% 以上^[10]。激光通过破坏诱发生长因子大量表达的周边部视网膜,并将其转变为无功能的瘢痕组织而发挥治疗作用。ETROP 研究提出阈值前期 ROP 的概念,将阈值前期 ROP 亚分为 1 型和 2 型。1 型阈值前期 ROP 包括 I 区任何级别 ROP 伴附加病变, I 区 3 期病变不伴附加病变, II 区 2 期或 3 期病变伴附加病变,对此类型 ROP 行激光光凝治疗。2 型阈值前期 ROP 包括 I 区 1 期或 2 期病变不伴附加病变, II 区 3 期病变不伴附加病变,对此类型 ROP 行密切随访。ETROP 研究结果显示,1 型阈值前期 ROP 行激光治疗不良反应发生率为 9.6%,明显优于冷冻治疗结果,其眼部并发症包括白内障、玻璃体积血、视网膜脱离、眼压升高、脉络膜积液等^[11]。

激光较冷冻治疗的优点包括:激光在表面麻醉下可完成,治疗范围可达后极部网膜,可降低呼吸暂停、心脏骤停、心动过缓等全身并发症的发生率。目前,激光光凝已取代冷冻治疗方法。激光治疗成为目前 ROP 常用治疗手段,但有其自身局限性,对于 I 区 ROP 和急进型后极部 ROP 激光效果欠佳。目前,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物是研究热点。BEAT-ROP 协作组在比较抗 VEGF 药物与传统激光在治疗 ROP 的疗效中发现,对于 I 区 ROP 药物治疗优于激光,并且未带来视网膜损害,视网膜能够继续完成血管化,对于 II 区 ROP 的 2 种治疗方式在数

据上未体现出疗效差异^[12]。此外,就重度 ROP 早期治疗后屈光状态的改变而言,激光治疗亦处于劣势。Chen 等^[13]进行 1 型阈值前期 ROP 术后屈光状态的研究,将 34 例 68 眼分为单一玻璃体腔注射贝伐单抗(intravitreal bevacizumab, IVB)组、IVB 联合激光组和 IVB 联合保留晶状体玻璃体手术组,术后随访 3 年,结果显示 3 个组术后近视(屈光度 ≤ -0.25 D)发生率分别为 47.5%、82.4% 和 100%,证明单一 IVB 治疗后近视发生率较低。因此,抗 VEGF 药物逐渐应用于 ROP 治疗。

2.3 抗 VEGF 治疗

研究发现,与 ROP 发生相关的众多因子中抗 VEGF 药物疗效令人满意。2005 年以来抗 VEGF 药物成功应用于年龄相关性黄斑变性的治疗^[14-16]。2007 年首次报道抗 VEGF 药物治疗 ROP^[17]。VEGF 是一种同源二聚体糖蛋白,广泛分布于人体组织和器官中,生理情况下维持血管完整,病理情况下可引起异常血管增生。研究表明,缺氧是诱发 VEGF 大量表达的病理生理机制。近年抗 VEGF 药物不断更新,从最初的哌加他尼钠(Pegaptanib sodium, 商品名 Macugen)到贝伐单抗(Bevacizumab, 商品名 Avastin)和雷珠单抗(Ranibizumab, 商品名 Lucentis)再到阿柏西普(Ablifercept, 商品名 Eylea)和康柏西普(Conbercept, 商品名朗沐)。抗 VEGF 药物作用靶点不断增多,其临床效果亦不断增强。越来越多的临床医师将抗 VEGF 药物应用于高危阈值前期 ROP、阈值期 ROP 及 AP-ROP。

2.3.1 哌加他尼钠 哌加他尼钠是最早应用于临床的抗 VEGF 药物,于 2004 年获得美国食品药品监督管理局的批准,应用于眼科疾病的治疗。哌加他尼钠是一种人工合成的核糖核酸,能与 VEGF-165 特异性结合,阻断完整 VEGF-165 的生物活性,阻止其与 VEGF 受体结合,进而从分子机制上抑制新生血管的形成。Aurata 等^[18]收集 34 例 68 眼 I 区或 II 区 III 期病变伴附加病变患儿作为试验组,经玻璃体腔内注射哌加他尼钠(0.3 mg/0.03 ml)联合视网膜激光光凝作为治疗方案,收集 42 例 84 眼严重程度匹配的 ROP 患儿作为对照组,以激光治疗或激光联合冷冻治疗作为治疗方案,术后评价疾病转归情况,结果显示试验组和对照组治疗成功率分别为 89.7% 和 60.8%,长期随访发现玻璃体腔内注射哌加他尼钠联合视网膜激光光凝治疗 ROP 复发率更低。

2.3.2 贝伐单抗和雷珠单抗 VEGF 共 7 个亚型,其中 VEGF-A 活性最强,贝伐单抗可拮抗 VEGF-A 所有同源异构体,阻碍 VEGF 与内皮细胞表面受体相结合,抑制新生血管形成。Mintz-Hittner 等^[12]将 143 例 I 区或 II 区 III 期+ROP 患儿随机分配到单纯玻璃体腔注射贝伐单抗治疗组和视网膜激光治疗对照组,随访至矫正胎龄 54 周并评价疾病转归情况,结果显示治疗组和对照组眼底病复发率分别为 42% 和 12%。激光消融周边未血管化视网膜导致该区域视网膜永久破坏,阻碍血管向周边生长。贝伐单抗能有效抑制视网膜产生 VEGF,周边视网膜可继续血管化,未对患儿造成永久性视野损害,玻璃体出血、视网膜脱离发生率更低,随访未见全身不良反应。Mintz-Hittner 等^[12]和 Reynolds^[19]认为玻璃体腔注射贝伐单抗治疗 I 区 III 期+ROP 疗效优于激光。值得关注的是,长期随访发现玻璃体

腔注射贝伐单抗的 ROP 患儿复发时间较激光治疗复发时间晚 [药物治疗复发时间 (16.0±4.6) 周, 激光治疗复发时间 (6.2±5.7) 周], 因此应用贝伐单抗治疗 ROP 的患儿术后应随访至视网膜完全血管化。美国食品和药品监督管理局尚未批准玻璃体腔注射贝伐单抗用于 ROP 治疗, 贝伐单抗为 ROP 患儿带来疾病转归的可能, 但其导致的系统风险还未明确。雷珠单抗是第二代人源化 VEGF 重组鼠单克隆抗体片段, 由可降低免疫源性的非结合性人源化片段和鼠高亲和力抗原决定簇 2 个部分组成, 能与 VEGF-A 结合, 阻断 VEGF-A 于 VEGF 受体 1 和 VEGF 受体 2 结合, 从而抑制 VEGF 大量表达, 避免新生血管增生^[20]。Castellanos 等^[21]收集高危阈值前期和阈值期 ROP 患儿 6 眼, 均为首次行玻璃体腔注射雷珠单抗, 随访 3 年结果显示 6 眼新生血管全部消退, 周边视网膜正常血管化, 无复发眼, 无眼部及全身并发症。万文萃等^[22]探讨玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 AP-ROP 的疗效, 将诊断为 AP-ROP 患儿 26 例 36 眼纳入治疗组, 单独行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗, 研究显示 32 眼治愈, 随访中均未发现病情进展, 治愈率为 88.89%。2 例 2 术后复查可见并发玻璃体积血, 2 例 2 术后出现视网膜脱离。

2.3.3 阿柏西普和康柏西普 阿柏西普是新一代抗 VEGF 药物, 对 VEGF-A 亲和力是雷珠单抗的 100 倍, 较低浓度下也能拮抗异常表达的 VEGF。阿柏西普在眼内作用时间久, 可延长注药间隔, 减少注药次数^[23]。康柏西普是一种基因工程抗体药物, 是一类获得世界卫生组织国际通用名称的中国生物制品。目前, 关于康柏西普治疗 ROP 的文献报道较少。

抗 VEGF 药物对阈值期 ROP、阈值前期 ROP (1 型) 及 AP-ROP 治疗的有效性已得到证实, 尤其在 I 区 ROP 的治疗中其优势尤为显著。目前对于玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗重度 ROP 仍有许多问题亟待解决, 药物选择及最佳注射剂量是重点关注问题。为探究 2 种不同药物剂量下雷珠单抗的安全性及疗效, CARE-ROP 试验 (临床试验注册号: NCT02134457) 设计一项多中心双盲随机对照试验, 计划对接受药物治疗的患儿随访至术后 5 年, 比较对于目前所应用的成人剂量的一半, 更低的剂量能否对 ROP 治疗产生满意的效果。目前, 该试验处于 II 期试验阶段。另一需要重点关注的是抗 VEGF 药物对生长发育的影响及系统安全性问题。Sato 等^[24]研究显示, 玻璃体腔注射 0.25 mg 或 0.5 mg 贝伐单抗均能对血清 VEGF 水平抑制长达 2 周以上, 理论上可以导致全身不良事件发生, 可能影响肝脏、脑、肺脏和肾脏发育, 目前尚无确凿证据证明其安全性及对生长发育的影响。

2.4 其他外科治疗

外科治疗是 4 期和 5 期 ROP 患儿视力主要挽救方式, 针对 4 期 ROP 推荐选择保留晶状体的玻璃体切割术 (lens sparing vitrectomy, LSV)。研究表明, 4A 期、4B 期和 5 期 ROP 在 LSV 后的视网膜复位率分别为 82%、70% 和 43%^[25-26]。巩膜扣带术也可用于治疗视网膜脱离的 ROP 患儿, 但应避免屈光改变对患儿视功能的影响。5 期 ROP 患儿视力恢复极差, 因此应尽量避免病变进展至 5 期。

3 展望

在 ROP 的治疗方法中, 激光光凝因其良好的安全性及有效性已成为常用治疗方法, 但激光治疗对 I 区病变有局限性, 且会造成永久视网膜损伤及视野缺损, 亦对患儿眼屈光状态产生影响。抗 VEGF 药物是近年来研究热点, 其疗效已得到证实, 但目前尚缺乏长期、前瞻性、大样本的随机对照研究。临床医师行玻璃体腔注射抗 VEGF 药物目前仍存在许多问题。最佳注射剂量和药物选择、眼屈光状态的改变、对眼及全身发育的影响、药物安全性等仍需进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] 尹虹, 黎晓新, 李慧玲, 等. 早产儿视网膜病变的筛查及其相关因素分析 [J]. 中华眼科杂志, 2005, 41: 295-299.
- [2] Azami M, Jaafari Z, Rahmati S, et al. Prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity in Iran: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Ophthalmol, 2018, 18(1): 83-87. DOI: 10.1186/s12886-018-0732-3.
- [3] Bas AY, Demirel N, Koc E, et al. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units [J]. Br J Ophthalmol, 2018, 102(12): 1711-1716. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311789.
- [4] Ahuja AA, Ryc V, Adenuga OO, et al. Risk factors for retinopathy of prematurity in a district in South India: A prospective cohort study [J]. Oman J Ophthalmol, 2018, 11(1): 33-37. DOI: 10.4103/ojo.OJO_97_2016.
- [5] Adams GG. Editorial on retinopathy of prematurity [J]. Early Hum Dev, 2008, 84(2): 75-76. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2007.11.004.
- [6] Mintz-Hittner HA. Treatment of retinopathy of prematurity with vascular endothelial growth factor inhibitors [J]. Early Hum Dev, 2012, 88(12): 937-941. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2012.09.019.
- [7] Smith L. Pathogenesis of retinopathy of prematurity [J]. Semin Neonatol, 2003, 8(6): 469-473.
- [8] Mills MD. Evaluating the cryotherapy for retinopathy of prematurity study (CRYO-ROP) [J]. Arch Ophthalmol, 2007, 125(9): 1276-1281. DOI: 10.1001/archophth.125.9.1276.
- [9] Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V, et al. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity [J]. Arch Ophthalmol, 2005, 123(3): 311-318. DOI: 10.1001/archophth.123.3.311.
- [10] Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, et al. Outcomes after intravitreal Bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis [J]. Ophthalmology, 2015, 122(5): 1008-1015. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.12.017.
- [11] Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study [J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(6): 663-671. DOI: 10.1001/archophth.2010.72.
- [12] Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+retinopathy of prematurity [J]. N Engl J Med, 2011, 364(7): 603-615. DOI: 10.1056/NEJMoa1007374.
- [13] Chen YH, Chen SN, Lien RI. Refractive errors after the use of bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: 2-year outcomes [J]. Eye (Lond), 2014, 28(9): 1080-1087.
- [14] Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration [J]. N Engl J Med, 2006, 355(14): 1432-1444. DOI: 10.1056/NEJMoa062655.
- [15] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. N Engl J Med, 2006, 355:

- 1419-3131.
- [16] Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2005, 36: 331-337.
- [17] Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, et al. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 245(11): 1727-1730. DOI: 10.1007/s00417-007-0661-y.
- [18] Autrata R, Krejčířová I, Senková K, et al. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3⁺ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2012, 22(5): 687-694. DOI: 10.5301/ejo.5000166.
- [19] Renolds ND. Bevacizumab for retinopathy of prematurity [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(7): 677-678.
- [20] 姚燕鸿, 张琼, 王玲. 抗眼底新生血管药物的研究进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2010, 10(5): 901-904. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.05.025.
- Yao Y, Zhang Q, Wang L. Recent advance of the study on the antineovascular drugs for fundus diseases [J]. *Int J Ophthalmol*, 2010, 10(5): 901-904. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.05.025.
- [21] Castellanos MA, Schwartz S, García-Aguirre G, et al. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(7): 816-819. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302276.
- [22] 万文萃, 刘宇莹, 尹向可, 等. 玻璃体内注射抗血管内皮生长因子药物治疗早产性后部型早产儿视网膜病变 [J]. *眼科新进展*, 2015, 35(7): 554-557.
- Wang WC, Liu YY, Yin XK, et al. Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor drugs for the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2015, 35(7): 554-557.
- [23] 雷春燕, 雷博. 眼科新一代抗血管内皮生长因子药物的基础研究与临床试验进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(10): 938-942. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-01602014.10.016.
- Lei CY, Lei B. Development of basic research and clinical trials of a new generation of anti-vascular endothelial growth factor drugs in ophthalmology [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32(10): 938-942. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-01602014.10.016.
- [24] Sato T, Wada K, Arahori H, et al. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153(2): 327-333. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.07.005.
- [25] Nudleman E, Robinson J, Rao P, et al. Long-term outcomes on lens clarity after lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(4): 755-759. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.11.004.
- [26] Shah PK, Narendran V, Kalpana N, et al. Anatomical and visual outcome of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity [J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23: 176-180.

(收稿日期: 2019-03-21 修回日期: 2019-11-25)

(本文编辑: 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(或非常显著性)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)。

本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引 3~5 个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组, 中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取关键词, 其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用, 但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称, 各关键词之间用“;”分隔。

(本刊编辑部)