

吸烟对年龄相关性黄斑变性发生和发展的影响

张志诚¹ 综述 张美霞² 审校

¹自贡市第四人民医院眼科,四川省自贡市 643000;²四川大学华西医院眼科,成都 610041

通信作者:张美霞,Email:meixiazhang@foxmail.com

【摘要】 年龄相关性黄斑变性(AMD)的视力损失多由视网膜色素上皮细胞的凋亡和光感受器的退化引起。主动、被动吸烟会增加 AMD 发病率及向晚期 AMD 进展的风险,并且影响湿性 AMD 的治疗效果。吸烟可引起脉络膜血管收缩、血管阻力增加、血管内皮功能障碍、脉络膜和神经节细胞复合体变薄,导致脉络膜和视网膜血管反应性受损。香烟中的尼古丁可导致血管内皮生长因子(VEGF)过度表达,VEGF 增加血管通透性及诱导内皮细胞增生,从而诱发脉络膜新生血管(CNV)的形成。吸烟可诱发氧化应激,导致氧化损伤,减少补体因子 H 表达,增加膜攻击复合物,导致巨噬细胞功能异常,促进玻璃膜疣形成,诱导 CNV 形成。因此,在控制 AMD 发生、预防 CNV 形成中应充分认识吸烟与 CNV 以及 AMD 的关系,这对 AMD 的早期预防及探索更有效的治疗途径有着重要的意义。

【关键词】 年龄相关性黄斑变性; 吸烟; 综述

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201104-00736

Influence of smoking on the occurrence and development of age-related macular degeneration

Zhang Zhicheng¹, Zhang Meixia²

¹Department of Ophthalmology, Zigong Fourth People's Hospital, Zigong 643000, China; ² Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Zhang Meixia, Email: meixiazhang@foxmail.com

【Abstract】 Age-related macular degeneration (AMD) causes vision loss mainly due to apoptosis of retinal pigment epithelium cells and subsequent degeneration of photoreceptors. Active and passive smoking can increase the incidence of AMD and the progression risk of advanced AMD, and affect the treatment effect of wet AMD. Smoking can cause choroidal vasoconstriction, increased vascular resistance, vascular endothelial dysfunction, thinned choroid and ganglion cell complexes, resulting in impaired vascular reactivity of choroid and retinal vessels. Nicotine in cigarettes can lead to the overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF), which increases the permeability of vessel and proliferation of endothelial cells, thus induces the formation of choroidal neovascularization (CNV). Smoking can induce oxidative stress leading to oxidative damage, reduce the expression of complement factor H, increase the membrane attack complex, lead to macrophage dysfunction, promote the formation of drusen, and induce the formation of CNV. Therefore, a full and deep understanding of the relationship between smoking and CNV and AMD in controlling the occurrence of AMD and preventing the formation of CNV is of great significance for the early prevention of AMD and the exploration of more effective treatment approaches.

【Key words】 Age-related macular degeneration; Smoking; Review

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201104-00736

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是主要的全球性致盲眼病之一,当今世界范围内人口老龄化问题日趋严重,AMD 正成为一个严重的社会公共卫生问题。据估计,2020 年 AMD 患者人数为 1.96 亿,2040 年将增加至 2.88 亿^[1]。AMD 是一种多因素相关的疾病,在所有的已知危险因素中,吸烟是可以有效预防的致病因素。烟草燃烧所产生的烟雾中含有 7 000 余种化合物,如焦油、尼古丁、去甲基烟

碱、苯二酚、一氧化碳、自由基及芳香化合物等,其中大部分对人体有害^[2]。本文就吸烟与 AMD 的关系进行综述。

1 吸烟与 AMD 病理

1.1 吸烟对脉络膜厚度的影响

脉络膜是一种三维结构,由一个相互连接的血管网络组成,对视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)、外层

视网膜和视神经初始部分的正常血液供应至关重要。多项研究表明,慢性吸烟者可出现脉络膜厚度下降、血管内皮功能障碍和血管阻力增加等改变^[3-6]。Moschos 等^[3]研究指出在慢性吸烟者中,脉络膜和神经节细胞复合体明显变薄,这种变化可能是由吸烟引起的内皮功能障碍以及脉络膜和视网膜血管反应性受损引起。在非渗出性 AMD 患者中玻璃膜疣范围的增加与脉络膜体积和中心凹脉络膜血流减少有关,提示可能存在缺血,其也可能是高危玻璃膜疣患者易患晚期 AMD 疾病的原因。Sigler 等^[7]研究发现,与健康不吸烟者相比,早期 AMD 患者中吸烟者的平均黄斑区脉络膜厚度更薄,而对患有早期 AMD 症状的患者进行分组分析发现,与不吸烟者相比,吸烟者脉络膜厚度也更薄。这些现象可以解释为长期慢性吸烟导致脉络膜内皮功能障碍而引发。Sizmaz 等^[4]研究发现吸烟后 1 h 和 3 h 脉络膜厚度明显下降,证实了吸烟对眼底血管内皮细胞功能的影响。但 Ulaş 等^[8]研究指出吸烟后 5 min 内脉络膜厚度显著增加,在 1 h 后恢复到基线水平。以上研究认为这可能与急性期烟雾中一氧化碳引起眼底血管扩张有关。大量体外及动物研究证实,一氧化碳是一种强有力的血管扩张器,吸入一氧化碳后眼底血管血流量增大、动静脉血管直径扩张^[5-6]。也有证据指出长期慢性吸烟可使环氧合酶(cyclooxygenase, COX)活性增加,产生 COX-1 和 COX-2 衍生的血管收缩剂和血小板前列腺素而引起血管损伤^[6]。这可能解释了长期吸烟者出现血管内皮功能障碍,导致血管功能反应下降的现象。

1.2 吸烟对新生血管形成的影响

湿性 AMD (wet age-related macular degeneration, wAMD) 是一种脉络膜血管异常改变继发 RPE 细胞损害的血管性疾病。脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是 wAMD 的主要临床病理表现,可引起永久性视力丧失^[9]。CNV 的生成是一个高度复杂的生物过程,与许多刺激因子和抑制因子的调节失衡有关。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与色素上皮衍生因子(pigment epithelial derived factor, PEDF)的比值变化可充分解释 wAMD 中脉络膜血管异常改变后 CNV 的生成异常。VEGF 是一种在炎症和血管生成中起主要作用的细胞因子,被认为是 AMD 和 CNV 进展的关键因素^[10]。虽然目前暂无吸烟与人 RPE 细胞分泌 VEGF 和 PEDF 关系的相关报道,但细胞及动物实验证明尼古丁环境下人 RPE 细胞株 (ARPE-19) 细胞 VEGF mRNA 的表达升高,同时 PEDF mRNA 的表达降低,VEGF/PEDF 比值显著升高^[11-12]。其机制可能是尼古丁可诱导 ARPE-19 细胞表达大量烟碱胆碱能受体(nicotinic acetylcholine receptors, nAChR),并介导细胞外调节蛋白激酶磷酸化,使 PEDF mRNA 表达下降^[12],生理状态下,VEGF 与 PEDF 处于动态平衡, PEDF 是一种神经保护和抗血管生成因子, PEDF 表达量下降可导致 VEGF 过度表达, VEGF 可诱导内皮细胞增生并增加血管的通透性,从而诱发 CNV 的形成^[13]。PEDF 缺乏导致脉络膜内皮细胞在氧化应激下增生和凋亡增加, VEGF 的表达升高,伤口愈合明显延迟以及纤连蛋白、I 型胶原和 IV 型胶原的黏附性降低,也可引起毛细血管形态发生显著变化,活性氧簇(reactive oxygen species,

ROS)增加及骨桥蛋白表达升高^[14]。脉络膜内皮细胞及 RPE 细胞的增生和迁移在血管生成过程中起着重要作用,从而参与 wAMD 的发展^[15]。骨桥蛋白是一种促血管生成和促炎性因子,其参与了包括 CNV 在内的新生血管性眼病的发生和发展^[16]。此外,尼古丁还可以促进内皮素、前列腺素、一氧化氮的分泌,这三者也具有促进血管生成的作用^[17]。

1.3 吸烟对氧化应激的影响

AMD 的视力损失是由 RPE 细胞的凋亡和光感受器的退化引起^[18]。早期 AMD 表现为 RPE 层与 Bruch 膜之间形成玻璃膜疣,可能与巨噬细胞转运、吞噬功能异常有关。研究表明氧化应激损伤与 AMD 发展密切相关^[19],衰老小鼠及氧化应激诱导小鼠 RPE 细胞均出现氧化损伤、玻璃膜疣形成、Bruch 膜增厚及 CNV 形成^[20]。作为细胞在氧化应激下生存所必需的信号通路,Wnt 和 Nrf2 信号通路受慢性香烟暴露及高脂肪饮食的抑制,而受抑制的 Nrf2 和 Wnt 信号通路会引起光感受器内外段缩短,且抑制程度与地图样萎缩表型密切相关,故 RPE 细胞变性可考虑为 2 个系统的抗氧化能力不足引起^[21]。越来越多的证据表明,趋化因子异常表达在 AMD 的发病机制中起着核心作用^[22-23]。研究发现,吸烟的 AMD 患者中,单核细胞趋化因子蛋白 1(monocyte chemokine protein-1, MCP-1)处于低表达水平,香烟烟雾成分苯二酚诱发的氧化损伤可导致 RPE 细胞分泌 MCP-1 明显减少,影响巨噬细胞迁移,减少碎片清除,诱导玻璃膜疣的形成^[15]。香烟烟雾成分多环芳烃在 RPE 细胞中积累,在光照协同作用下可诱导 RPE 细胞线粒体破坏和 ROS 增加,导致 RPE 细胞数量减少、核冷凝和凋亡,加速 AMD 进程,而给予 N-乙酰半胱氨酸或维生素 E 等抗氧化剂处理后可观察到 RPE 细胞凋亡减少^[24-25]。Zhang 等^[26]研究也证实香烟烟雾中尼古丁和可替宁会减弱 RPE 细胞的吞噬活性,并指出可替宁抑制 RPE 细胞增生,延缓 RPE 细胞迁移,诱导 CNV 的生成。但目前吸烟是否会引起 MCP-1 表达的改变和 RPE 细胞吞噬功能的改变尚未在活体试验中得到证实。

1.4 吸烟对补体系统的影响

吸烟可激活补体系统,诱导 AMD 发生。补体系统是天然免疫的重要组成部分,它通过调节免疫和炎症反应在维持组织体内平衡、细胞完整性以及组织再生功能方面起着重要作用^[27]。将细胞外培养 ARPE-19 暴露于香烟烟雾浓缩物中,能升高细胞中 ROS 水平,诱导促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-8 的表达升高,进而上调 VEGF 表达,下调补体因子 H(complement factor H, CFH)表达^[28]。CFH 除由肝脏分泌外,也可由 RPE 细胞和脉络膜细胞合成^[29-30]。这种复合物沉积在 Bruch 膜与脉络膜毛细血管之间^[30],可促进玻璃膜疣形成,而玻璃膜疣中的可降解成分进一步激活补体系统,加重 RPE 细胞损伤,诱发晚期 AMD^[31]。

2 吸烟与 wAMD 治疗

Lee 等^[32]通过对抗 VEGF 治疗的 wAMD 患者进行前瞻性队列研究发现,年龄、性别、腰围、身高、体质量、体质量指数及 C 反应蛋白水平等因素均对治疗效果无明显影响,而患者的吸

烟状态可显著影响治疗效果。Davis 等^[33]通过激光诱导小鼠 CNV 发现, RPE 及脉络膜中 nAChR $\alpha 7$ 表达明显增多, 抗 VEGF 治疗后尼古丁处理组 CNV 萎缩减少, 证实烟雾中尼古丁成分影响 CNV 抗 VEGF 治疗效果。与此相反, McKibbin 等^[34]研究发现, 在接受眼内注射雷珠单抗治疗后, 吸烟的 wAMD 患者视力改善程度弱于不吸烟患者, 但差异无统计学意义。

3 小结

香烟烟雾中的成分可导致 VEGF 过度表达, 引起脉络膜血管收缩、血管阻力增加、血管内皮功能障碍, 脉络膜和视网膜血管反应性受损, 诱发 CNV 的形成。吸烟亦可诱发氧化应激损伤, 导致 RPE 细胞功能异常, 诱导玻璃膜疣和 CNV 形成。AMD 是严重的社会公共卫生问题, 目前的研究已经明确主动、被动吸烟都会增加 AMD 发病及向晚期 AMD 进展的风险, 并且影响 wAMD 的治疗效果, 而吸烟为可控的危险因素。充分认识吸烟与 CNV 以及 AMD 的关系对 AMD 的早期预防具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jonas JB, Cheung CMG, Panda-Jonas S. Updates on the epidemiology of age-related macular degeneration [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2017, 6(6): 493-497. DOI: 10.22608/APO.2017251.
- [2] Moracco KE, Morgan JC, Mendel J, et al. "My first thought was croutons": perceptions of cigarettes and cigarette smoke constituents among adult smokers and nonsmokers [J]. *Nicotine Tob Res*, 2016, 18(7): 1566-1574. DOI: 10.1093/ntr/ntv281.
- [3] Moschos MM, Nitoda E, Laios K, et al. The impact of chronic tobacco smoking on retinal and choroidal thickness in Greek population [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 2905789 [2020-10-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26885247/>. DOI: 10.1155/2016/2905789.
- [4] Sizmaz S, Küçükerdönmez C, Pinarci EY, et al. The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(5): 601-604. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302393.
- [5] Resch H, Zawinka C, Weigert G, et al. Inhaled carbon monoxide increases retinal and choroidal blood flow in healthy humans [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(11): 4275-4280. DOI: 10.1167/iovs.05-0417.
- [6] Ikonomidis I, Lekakis J, Vamvakou G, et al. Cigarette smoking is associated with increased circulating proinflammatory and procoagulant markers in patients with chronic coronary artery disease: effects of aspirin treatment [J]. *Am Heart J*, 2005, 149(5): 832-839. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.08.030.
- [7] Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JJ, et al. Smoking and choroidal thickness in patients over 65 with early-atrophic age-related macular degeneration and normals [J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(7): 838-846. DOI: 10.1038/eye.2014.100.
- [8] Ulaş F, Çelik F, Doğan Ü, et al. Effect of smoking on choroidal thickness in healthy smokers [J]. *Curr Eye Res*, 2014, 39(5): 504-511. DOI: 10.3109/02713683.2013.850099.
- [9] Shao J, Choudhary MM, Schachat AP. Neovascular age-related macular degeneration [J]. *Dev Ophthalmology*, 2015, 55: 125-136. DOI: 10.1159/000438969.
- [10] Yamagishi S, Amano S, Inagaki Y, et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits leptin-induced angiogenesis by suppressing vascular endothelial growth factor gene expression through anti-oxidative properties [J]. *Microvasc Res*, 2003, 65(3): 186-190. DOI: 10.1016/s0026-2862(03)00005-0.
- [11] Pons M, Marin-Castaño ME. Cigarette smoke-related hydroquinone dysregulates MCP-1, VEGF and PEDF expression in retinal pigment epithelium in vitro and in vivo [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16722 [2020-10-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21386905>. DOI: 10.1371/journal.pone.0016722.
- [12] Pons M, Marin-Castaño ME. Nicotine increases the VEGF/PEDF ratio in retinal pigment epithelium: a possible mechanism for CNV in passive smokers with AMD [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6): 3842-3853. DOI: 10.1167/iovs.10-6254.
- [13] He X, Cheng R, Benyajati S, et al. PEDF and its roles in physiological and pathological conditions: implication in diabetic and hypoxia-induced angiogenic diseases [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128(11): 805-823. DOI: 10.1042/CS20130463.
- [14] Farnoodian M, Sorenson CM, Sheibani N. PEDF expression affects the oxidative and inflammatory state of choroidal endothelial cells [J/OL]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(4): C456-C472 [2020-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29351407/>. DOI: 10.1152/ajpcell.00259.2017.
- [15] Green WR, Eger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies: the 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. 1992 [J]. *Retina*, 2005, 25(5 Suppl): 1519-1535. DOI: 10.1097/00006982-200507001-00015.
- [16] Abu El-Asrar AM, Imtiaz Nawaz M, Kangave D, et al. Osteopontin and other regulators of angiogenesis and fibrogenesis in the vitreous from patients with proliferative vitreoretinal disorders [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 493043 [2020-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23055574/>. DOI: 10.1155/2012/493043.
- [17] Ng MK, Wu J, Chang E, et al. A central role for nicotinic cholinergic regulation of growth factor-induced endothelial cell migration [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(1): 106-112. DOI: 10.1161/01.ATV.0000251517.98396.4a.
- [18] Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration [J]. *Neuron*, 2012, 75(1): 26-39. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.06.018.
- [19] Chiras D, Kitsos G, Petersen MB, et al. Oxidative stress in dry age-related macular degeneration and exfoliation syndrome [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52(1): 12-27. DOI: 10.3109/10408363.2014.968703.
- [20] Imamura Y, Noda S, Hashizume K, et al. Drusen, choroidal neovascularization, and retinal pigment epithelium dysfunction in SOD1-deficient mice: a model of age-related macular degeneration [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(30): 11282-11287 [2020-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16844785/>. DOI: 10.1073/pnas.0602131103.
- [21] Ebrahimi KB, Cano M, Rhee J, et al. Oxidative stress induces an interactive decline in Wnt and Nrf2 signaling in degenerating retinal pigment epithelium [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(4): 389-407. DOI: 10.1089/ars.2017.7084.
- [22] Donoso LA, Kim D, Frost A, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration [J]. *Surv Ophthalmol*, 2006, 51(2). DOI: 10.1016/j.survophthal.2005.12.001.
- [23] Lommatzsch A, Hermans P, Müller KD, et al. Are low inflammatory reactions involved in exudative age-related macular degeneration? Morphological and immunohistochemical analysis of AMD associated with basal deposits [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(6): 803-810. DOI: 10.1007/s00417-007-0749-4.
- [24] Zinflou C, Rochette PJ. Absorption of blue light by cigarette smoke components is highly toxic for retinal pigmented epithelial cells [J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(2): 453-465. DOI: 10.1007/s00204-018-2344-3.
- [25] Fujihara M, Nagai N, Sussan TE, et al. Chronic cigarette smoke causes oxidative damage and apoptosis to retinal pigmented epithelial cells in mice [J/OL]. *PLoS One*, 2008, 3(9): e3119 [2018-10-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18769672>. DOI: 10.1371/journal.

pone. 0003119.

[26] Zhang XY, Ng TK, Brelén ME, et al. Disruption of retinal pigment epithelial cell properties under the exposure of cotinine [J/OL]. Sci Rep, 2017, 7(1) : 3139[2020-08-26]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC5466671/. DOI: 10. 1038/s41598-017-03283-x.

[27] Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis [J]. Nat Immunol, 2010, 11(9) : 785-797. DOI: 10. 1038/ni. 1923.

[28] Marazita MC, Dugour A, Marquioni-Ramella MD, et al. Oxidative stress-induced premature senescence dysregulates VEGF and CFH expression in retinal pigment epithelial cells: implications for age-related macular degeneration[J]. Redox Biol, 2016, 7: 78-87. DOI: 10. 1016/j. redox. 2015. 11. 011.

[29] Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited[J]. Prog Retin Eye Res, 2010, 29(2) : 95-112. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2009. 11. 003.

[30] Bora NS, Matta B, Lyzogubov VV, et al. Relationship between the complement system, risk factors and prediction models in age-related macular degeneration[J]. Mol Immunol, 2015, 63(2) : 176-183. DOI: 10. 1016/j. molimm. 2014. 07. 012.

[31] Bora NS, Matta B, Lyzogubov VV, et al. Relationship between the complement system, risk factors and prediction models in age-related macular degeneration[J]. Mol Immunol, 2015, 63(2) : 176-183. DOI: 10. 1016/j. molimm. 2014. 07. 012.

[32] Lee S, Song SJ, Yu HG. Current smoking is associated with a poor visual acuity improvement after intravitreal ranibizumab therapy in patients with exudative age-related macular degeneration[J]. J Korean Med Sci, 2013, 28(5) : 769-774. DOI: 10. 3346/jkms. 2013. 28. 5. 769.

[33] Davis SJ, Lyzogubov VV, Tytarenko RG, et al. The effect of nicotine on anti-vascular endothelial growth factor therapy in a mouse model of neovascular age-related macular degeneration [J]. Retina, 2012, 32(6) : 1171-1180. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e31823496b8.

[34] McKibbin M, Ali M, Bansal S, et al. CFH, VEGF and HTRA1 promoter genotype may influence the response to intravitreal ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration[J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(2) : 208-212. DOI: 10. 1136/bjo. 2010. 193680.

(收稿日期:2020-11-04 修回日期:2020-12-14)

(本文编辑:张宇 骆世平)

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,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(如计量数据资料及计数数据资料的表达方式)、多个样本计量数据资料正态分布检验方法的名称及方差齐性检验方法的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计(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)以及检验水准。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。统计学的检验水准请提供为双侧检验或单侧检验。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 \bar{x} ; 中位数用英文斜体大写 *M*, 标准差用英文 *s*, 样本均数的标准误用英文小写 $\sigma_{\bar{x}}$, *t* 检验用英文小写 *t*, *F* 检验用英文大写 *F*, 卡方检验用希腊小写 χ^2 , Pearson 线性相关分析相关系数用英文小写 *r*, Spearman 秩相关分析相关系数用 *r_s*。确定系数用 *R*², 自由度用希腊小写 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,而不用对比组之间差异具有显著性(或非常显著性)的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学检验量值和 *P* 值的具体数据,如不能提供 *P* 值的具体数据时,必须提供统计学检验量值如 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*)。

本刊投稿方式

初次投稿作者请按照下列步骤投稿:登陆中华医学会网站 (<http://www. cma. org. cn>) → 点击页面右上角的“注册” → 选项注册账号 → 返回首页 → 点击页面右下方的“申请成为杂志作者”成为本刊作者进行投稿。投稿时请使用 Word 格式(. doc 文件类型),投稿后请注意自留原稿,并保留论文相关的原始资料,以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”,填写有关项目并请每位作者亲笔签字,加盖第一作者单位公章后寄 2 份至本刊编辑部,其中作者签名顺序和作者单位著录名称应与投稿时文章中著录的相一致,如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意:(1)在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章不属于一稿两投,但投稿时应向编辑部说明,非中文文字期刊已发表的文稿再次在本刊投稿须征得首次发表期刊和本刊编辑部的同意。(2)作者须告知与该研究有关的利益冲突,如该研究被某机构资金资助的声明等利益关系。(3)如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)