

眼部移植抗宿主病治疗进展

孙素花 综述 洪晶 审校

北京大学第三医院眼科, 北京 100191

孙素花现在北京大学第三医院耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100191

通信作者: 洪晶, Email: hongjing1964@sina.com

【摘要】 异基因造血干细胞移植是治疗血液系统恶性肿瘤的有效疗法, 但移植抗宿主病的发生会影响全身各脏器和组织, 使患者身体受到重大的损伤, 不仅严重影响患者的生活质量, 还可能增加移植后患者的死亡率。眼部移植抗宿主病是眼部排斥反应的表现, 60%~90% 的慢性移植抗宿主病患者伴发眼部移植抗宿主病, 可表现为干眼、结膜炎、角膜炎等症状, 严重者导致患者视力丧失。目前临床上尚无统一的眼部移植抗宿主病治疗标准, 常用的治疗方法包括人工泪液、自体血清滴眼液、糖皮质激素类药物、免疫抑制剂的局部应用以及泪小点栓塞和治疗用角膜接触镜的佩戴。本文就眼部移植抗宿主病的治疗进展进行综述。

【关键词】 异基因造血干细胞移植; 眼部移植抗宿主病; 治疗

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210922-00525

Progress in the treatment of ocular graft-versus-host disease

Sun Suhua, Hong Jing

Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Sun Suhua is working at the Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Hong Jing, Email: hongjing1964@sina.com

【Abstract】 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective therapy for the treatment of hematological benign and malignant tumors, but the occurrence of graft-versus-host disease (GVHD) will affect the whole organs and tissues, causing serious damages to the patient's body. This not only seriously affects the life quality of patients, but also increases the mortality of patients after transplantation. Ocular GVHD is a manifestation of ocular rejection, and 60%–90% of patients with chronic GVHD are accompanied by ocular GVHD, the manifestations of which are dry eye, conjunctivitis, keratitis, and so on. Severe ocular GVHD can cause vision loss. But there is no unified treatment standard at present. The commonly used treatments include artificial tears, autologous serum eye drops, topical glucocorticoid, topical immunosuppressive agents, punctal occlusion, and contact lens wearing. The treatment progress of ocular GVHD was reviewed in this article.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic; Graft versus host disease, ocular; Therapy

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210922-00525

异基因造血干细胞移植是治疗血液系统恶性肿瘤的有效疗法, 但移植抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 的发生极大限制了该疗法的应用^[1]。近年来, 随着外周血干细胞移植应用的增多, GVHD 的发病率也相应地升高^[2]。根据 2021 年 NIH 公布的诊断及分级标准^[3], 可将 GVHD 分为急性和慢性 2 类, 其中, 60%~90% 的慢性 GVHD 患者可伴发眼部 GVHD^[4]。眼部 GVHD 可累及眼表的各个结构, 以角膜、结膜和眼睑常见, 表现为干眼或干燥性角结膜炎、结膜充血、球结膜水肿、角膜糜烂, 严重者可出现角膜溃疡, 甚至穿孔。其中, 干

眼发生率最高, 为 40%~76%, 其主要原因是泪腺中淋巴细胞浸润和 CD34⁺ 基质成纤维细胞增多, 导致腺泡和导管纤维化^[4-5], 而睑板腺功能障碍可进一步加重干眼症状, 表现为眼部刺激感、异物感、烧灼感、溢泪、畏光、疼痛、红肿、视物模糊等^[5-6]。结膜炎症可导致瘢痕形成, 破坏眼表正常解剖结构, 引起睑内翻、睑外翻、倒睫、睑板腺萎缩、睑裂闭合不全等, 严重影响异基因造血干细胞移植后患者的生活质量^[7-9]。目前, 系统性应用类固醇激素或联合钙调磷酸酶抑制剂/免疫抑制剂 (如环孢霉素、他克莫司) 是临床上治疗 GVHD 的常用方法。但系统性用

药很难在眼部达到有效药物浓度,因此眼部 GVHD 的局部治疗必不可少。眼部 GVHD 的局部治疗主要包括人工泪液、眼用润滑剂、局部免疫抑制剂、自体血清滴眼液、泪小点栓塞等,对于比较严重的病例,还可以行睑缘缝合术、羊膜移植等手术治疗,但尚无统一的治疗标准。无论眼部 GVHD 治疗的手段如何不同,都可以归结为润滑眼表和控制炎症 2 个原则,其治疗目的均是缓解症状、保护眼表、避免永久性损坏的发生^[10]。本文就眼部 GVHD 的治疗进展进行综述。

1 人工泪液

眼部 GVHD 的干眼症状通常是由泪液分泌不足导致,因此早期补充人工泪液能达到很好的治疗效果。有研究表明不同种类的人工泪液在缓解眼部 GVHD 的干眼症状的效果方面并无明显差异^[11],其应用频率取决于患者症状的严重程度。由于含防腐剂的人工泪液具有上皮毒性,长期使用会加重角膜和结膜上皮的损伤,含磷的人工泪液可能造成角膜钙化^[7,10,12],因此长期使用人工泪液的患者应首选不含防腐剂、无磷的人工泪液。人工泪液除了起润滑作用外,还可稀释眼表的炎性介质,减轻患者眼表炎症。

2 泪小点栓塞

若人工泪液无法缓解症状,或应用于频繁给患者的生活带来不便,可以采用泪小点栓塞,包括可逆性硅树脂栓塞和不可逆性泪小点热烧灼封闭术 2 种方法^[11]。采用何种治疗方式取决于患者的 Schirmer 试验结果和病情的严重程度,对于反复栓子脱落的患者可使用泪小点热烧灼封闭的方法。泪小点栓塞减缓了泪液的排出,延长了泪液在眼表的留存时间,可以有效缓解眼表的干涩和异物感;但同时也增加泪液中炎性因子在眼表留存的时间,可能会加重眼表炎症,加速疾病的进程,因此行泪小点栓塞之前治疗眼表炎症是非常重要的^[7]。泪小点栓塞的主要并发症包括栓子脱落、溢泪、瘙痒、栓塞部位的肉芽肿和泪小管炎等^[13]。但 Sabti 等^[14]的一项回顾性研究发现,除了 59% (22/37) 的患者因栓子自发脱落而需再次植入外,并未观察到瘙痒、不适、结膜和角膜损伤、溢泪、泪小管炎、化脓性肉芽肿等并发症,该研究表明泪小点栓塞是安全、有效的,但仍然需要进一步的大样本量研究。另外,对栓塞材料存在变态反应、患有泪囊炎或感染性结膜炎的患者禁止行泪小点栓塞^[14]。

3 自体血清滴眼液

自体血清滴眼液不仅可以润滑眼表,还能促进创伤修复,减轻炎症反应。血清中含有维生素 A、表皮生长因子、纤连蛋白、转化生长因子 β 等,有利于眼表组织上皮的增生、分化和成熟,促进严重受损结膜和角膜上皮的修复^[10,15];血清中还含有抗炎因子,如白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 受体拮抗剂和基质金属蛋白酶抑制剂,有效减轻眼表炎症^[16]。滴眼液中自体血清的体积分数为 20%~100%,建议根据患者的病情严重程度调整用药,使用频率为每天 5 次~每 15 min 1 次^[16]。多项研究表明,自体血清滴眼液用于治疗 GVHD 患者的眼表症状是安

全、有效的^[16-19],但血清的使用必须遵循药品和血制品管理条例,因此其临床应用受到了很大的限制,并且其生产成本较高,不易保存,在使用的过程中必须注意因血清污染而引起的眼部感染^[12]。自体血清的制作需要取血,因此不建议对低龄、高龄、合并慢性疾病及全身状况较差的患者采用这种治疗方法^[20]。

Anitua 等^[21]研究认为,血清中含有来源于单核细胞和白细胞的促炎因子,如金属蛋白酶、水解酶类,这些因子在眼部 GVHD 的治疗中并非必需,甚至是有毒的,因此建议用富含生长因子的血浆代替血清来制作滴眼液,血浆富有多种生物活性介质,如生长因子、神经营养物质、维生素 A 和纤连蛋白,并且不含有高水平的促炎分子。但该结论仅来自于细胞实验,仍需进一步的研究探索。对于患有血液疾病同时伴有全身排斥反应的患者是否适合应用自体血清,目前尚缺少相关研究结果。

4 糖皮质激素的局部应用

糖皮质激素是系统性 GVHD 的一线治疗药物,在眼部 GVHD 患者中主要用于疾病活动期以防止病情恶化^[4]。糖皮质激素可以促进淋巴细胞凋亡,抑制细胞介导的炎症反应,减轻结膜、泪腺及睑板腺的炎症,但并不能逆转已发生的损伤^[6,12,22]。在用药期间要密切监测糖皮质激素相关的并发症,如白内障、青光眼、角膜变薄和感染性角膜炎。弱效糖皮质激素(如氟米龙)较强效糖皮质激素(如醋酸泼尼松龙)引发的相关并发症少,并且建议采用短期、低频率的模式应用糖皮质激素,若需长期维持治疗时,建议使用环孢素^[11]。对于角膜上皮缺失、基质变薄或细胞浸润的患者,应禁用糖皮质激素^[4]。目前,关于糖皮质激素局部应用的方法并不统一,但均作为滴眼液使用,并根据患者的病情调整点眼频率。

Robinson 等^[22]应用质量分数 1% 醋酸泼尼松龙滴眼液治疗由 GVHD 引起的瘢痕性结膜炎,平均点眼 7 周后,所有患者眼红、刺激感等症状均得到明显缓解。但是目前尚缺少眼部 GVHD 患者局部应用糖皮质激素时间和浓度的相关报道。

5 免疫抑制剂的局部应用

质量分数 0.05% 环孢素眼用凝胶 2003 年被美国食品药品监督管理局批准用于治疗干眼,其可以抑制结膜和泪腺中的 T 细胞活化,下调炎性细胞因子水平,也可以增加结膜杯状细胞密度,减少上皮细胞凋亡^[23]。GVHD 移植前局部使用环孢素可以减轻泪腺中的炎症反应,减轻移植后的干眼症状^[12]。Wang 等^[24]在一项非随机对照研究中将 GVHD 干眼患者分为试验组和对照组,试验组患者在对照组治疗基础上局部加用 0.05% 环孢素 A 滴眼液,每天 4 次,随访 1 个月,结果显示这些患者的眼表症状评分、角膜敏感性、泪液蒸发率、泪膜破裂时间、活体染色评分、杯状细胞密度、结膜鳞状上皮化生分级、炎性细胞数量均得到明显改善,并认为眼部 GVHD 患者应早期应用环孢素。Kiang 等^[25]的研究也显示,局部应用环孢素 A 可以减少眼表结构的破坏。在现有的研究中,局部应用环孢素除部分患者出现眼部刺激感、眼痒等症状外,并未观察到其他不良反应^[24]。但

目前尚缺少不同浓度环孢素作用效果的对比研究。

他克莫司的作用机制和药代动力学与环孢素相似,但其免疫抑制的作用更强^[11]。许多研究者将其用于对常规治疗反应不佳或糖皮质激素抵抗型眼部 GVHD 患者,并取得了令人满意的效果^[26-28]。在一项对比局部应用 0.05% 他克莫司和 0.5% 甲基强的松龙治疗眼部 GVHD 安全性和有效性的研究中,结果表明局部应用 0.05% 他克莫司滴眼液每天 2 次是安全、可耐受且有效的,并且避免了局部应用糖皮质激素对眼压的影响^[29]。在不同的研究中,应用的他克莫司浓度为 0.005%~0.1%,疗程为 6~8 周,但尚缺少不同浓度间对比研究的结果。

6 治疗用接触镜的佩戴

对于常规治疗反应不佳的患者可以选择绷带镜,佩戴绷带镜具有保湿、减少摩擦、保护眼表、减轻患者眼部不适的感觉等作用,但在缺乏泪液的情况下,绷带镜反而会增加眼表的摩擦,长期佩戴还会增加眼局部感染的机会,加重局部的炎症反应^[30],因此干眼症状较为严重的患者在佩戴绷带镜时需联合使用人工泪液。

用于治疗眼部 GVHD 的还有巩膜镜等,不仅可以维持眼表湿润,还可以避免眼睑对角膜和结膜产生的机械摩擦^[30-32],但不能修复眼表损伤、缓解眼表炎症^[33]。

7 其他方法

有研究表明,眼部 GVHD 患者早期局部应用曲尼司特可以抑制泪腺、睑板腺及结膜的纤维化,从而延缓疾病进程,减轻症状,但目前临床上尚无相关应用^[34]。此外,眼部 GVHD 的治疗方法还有温敷、佩戴湿房镜、红霉素软膏点眼、亚麻籽油点眼等,其中佩戴湿房镜安全、无创,是目前眼部 GVHD 患者广泛采用的治疗措施。临床中应根据患者的具体情况选择合适的方法,必要时可以联合使用多种疗法。

眼部 GVHD 严重降低了异基因造血干细胞移植后患者的生活质量,但目前尚缺少有效的预防策略,因此早期诊断和有效治疗至关重要。应对异基因造血干细胞移植后患者进行定期、专业、全面的眼科检查,以便早期发现、早期治疗并及时控制病情,避免造成永久性的损伤,影响视力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Riemens A, te Boome L, Imhof S, et al. Current insights into ocular graft-versus-host disease [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2010, 21 (6) : 485-494. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32833eab64.
- [2] Tung CI. Graft versus host disease: what should the ophthalmologist know? [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28 (5) : 499-504. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000400.
- [3] Wolff D, Radojic V, Lafyatis R, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2020 highly morbid forms report [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27 (10) : 817-835. DOI: 10.1016/j.jct.2021.06.001.
- [4] Espana EM, Shah S, Santhiago MR, et al. Graft versus host disease: clinical evaluation, diagnosis and management [J]. *Graefes Arch Clin*

Exp Ophthalmol, 2013, 251 (5) : 1257-1266. DOI: 10.1007/s00417-013-2301-z.

- [5] Nassar A, Tabbara KF, Aljurf M. Ocular manifestations of graft-versus-host disease [J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2013, 27 (3) : 215-222. DOI: 10.1016/j.sjopt.2013.06.007.
- [6] Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, et al. Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on clinical practice in chronic GVHD [J]. *Cornea*, 2012, 31 (3) : 299-310. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318226b97.
- [7] Carreno-Galeano JT, Dohlman TH, Kim S, et al. A review of ocular graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical presentation and management [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021 : 1-10. DOI: 10.1080/09273948.2021.1939390.
- [8] Riemens A, Te Boome LC, Kalinina Ayuso V, et al. Impact of ocular graft-versus-host disease on visual quality of life in patients after allogeneic stem cell transplantation: questionnaire study [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92 (1) : 82-87. DOI: 10.1111/aos.12047.
- [9] Saboo US, Amparo F, Abud TB, et al. Vision-related quality of life in patients with ocular graft-versus-host disease [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (8) : 1669-1674. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.04.011.
- [10] Balasubramaniam SC, Raja H, Nau CB, et al. Ocular graft-versus-host disease: a review [J]. *Eye Contact Lens*. 2015, 41 (5) : 256-261. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000150.
- [11] Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review [J]. *Surv Ophthalmol*. 2013, 58 (3) : 233-251. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.08.004.
- [12] Hessen M, Akpek EK. Ocular graft-versus-host disease [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012, 12 (5) : 540-547. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328357b4b9.
- [13] Ervin AM, Law A, Pucker AD. Punctal occlusion for dry eye syndrome [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6 : CD006775 [2021-07-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28649802>. DOI: 10.1002/14651858.CD006775.pub3.
- [14] Sabti S, Halter JP, Braun Fränkl BC, et al. Punctal occlusion is safe and efficient for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with ocular GVHD [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47 (7) : 981-984. DOI: 10.1038/bmt.2011.205.
- [15] Chiang CC, Lin JM, Chen WL, et al. Allogeneic serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease [J]. *Cornea*, 2007, 26 (7) : 861-863. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3180645cd7.
- [16] Tahmaz V, Gehlsen U, Sauerbier L, et al. Treatment of severe chronic ocular graft-versus-host disease using 100% autologous serum eye drops from a sealed manufacturing system; a retrospective cohort study [J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101 (3) : 322-326. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307666.
- [17] Pezzotta S, Del Fante C, Scudeller L, et al. Autologous platelet lysate for treatment of refractory ocular GVHD [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47 (12) : 1558-1563. DOI: 10.1038/bmt.2012.64.
- [18] Rocha EM, Pelegrino FS, de Paiva CS, et al. GVHD dry eyes treated with autologous serum tears [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25 (10) : 1101-1103. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702334.
- [19] Azari AA, Karadag R, Kanavi MR, et al. Safety and efficacy of autologous serum eye drop for treatment of dry eyes in graft-versus-host disease [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2017, 36 (2) : 152-156. DOI: 10.1080/15569527.2016.1209770.
- [20] 洪晶, 邱媛. 移植抗宿主病的眼表损伤 [J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53 (10) : 797-800. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.10.017.
- [21] Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, et al. PRGF exerts more potent proliferative and anti-inflammatory effects than autologous serum on a cell culture inflammatory model [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 151 : 115-121. DOI: 10.1016/j.exer.2016.08.012.



- [22] Robinson MR, Lee SS, Rubin BI, et al. Topical corticosteroid therapy for cicatricial conjunctivitis associated with chronic graft-versus-host disease [J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 33 (10) : 1031-1035. DOI: 10. 1038/sj. bmt. 1704453.
- [23] Lelli GJ Jr, Musch DC, Gupta A, et al. Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD [J]. Cornea, 2006, 25 (6) : 635-638. DOI: 10. 1097/OI. ico. 0000208818. 47861. 1d.
- [24] Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, et al. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease [J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 41 (3) : 293-302. DOI: 10. 1038/sj. bmt. 1705900.
- [25] Kiang E, Tesavibul N, Yee R, et al. The use of topical cyclosporin A in ocular graft-versus-host-disease [J]. Bone Marrow Transplant, 1998, 22 (2) : 147-151. DOI: 10. 1038/sj. bmt. 1701304.
- [26] Tam PM, Young AL, Cheng LL, et al. Topical 0. 03% tacrolimus ointment in the management of ocular surface inflammation in chronic GVHD [J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45 (5) : 957-958. DOI: 10. 1038/bmt. 2009. 249.
- [27] Ryu EH, Kim JM, Laddha PM, et al. Therapeutic effect of 0. 03% tacrolimus ointment for ocular graft versus host disease and vernal keratoconjunctivitis [J]. Korean J Ophthalmol, 2012, 26 (4) : 241-247. DOI: 10. 3341/kjo. 2012. 26. 4. 241.
- [28] Jung JW, Lee YJ, Yoon SC, et al. Long-term result of maintenance treatment with tacrolimus ointment in chronic ocular graft-versus-host disease [J]. Am J Ophthalmol, 2015, 159 (3) : 519-527. e1. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2014. 11. 035.
- [29] Abud TB, Amparo F, Saboo US, et al. A clinical trial comparing the safety and efficacy of topical tacrolimus versus methylprednisolone in ocular graft-versus-host disease [J]. Ophthalmology, 2016, 123 (7) : 1449-1457. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 02. 044.
- [30] Inamoto Y, Sun YC, Flowers ME, et al. Bandage soft contact lenses for ocular graft-versus-host disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21 (11) : 2002-2007. DOI: 10. 1016/j. bbmt. 2015. 07. 013.
- [31] Takahide K, Parker PM, Wu M, et al. Use of fluid-ventilated, gas-permeable scleral lens for management of severe keratoconjunctivitis sicca secondary to chronic graft-versus-host disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2007, 13 (9) : 1016-1021. DOI: 10. 1016/j. bbmt. 2007. 05. 006.
- [32] Russo PA, Bouchard CS, Galasso JM. Extended-wear silicone hydrogel soft contact lenses in the management of moderate to severe dry eye signs and symptoms secondary to graft-versus-host disease [J]. Eye Contact Lens, 2007, 33 (3) : 144-147. DOI: 10. 1097/OI. icl. 0000244154. 76214. 2d.
- [33] Magro L, Gauthier J, Richet M, et al. Scleral lenses for severe chronic GvHD-related keratoconjunctivitis sicca: a retrospective study by the SFGM-TC [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52 (6) : 878-882. DOI: 10. 1038/bmt. 2017. 9.
- [34] Ogawa Y, Dogru M, Uchino M, et al. Topical tranilast for treatment of the early stage of mild dry eye associated with chronic GVHD [J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45 (3) : 565-569. DOI: 10. 1038/bmt. 2009. 173.

(收稿日期:2021-09-22 修回日期:2022-02-13)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对中英文摘要的要求

论著或综述文稿正文请撰写中英文摘要。原创性论著文稿要求为结构性摘要,包括目的 (Objective)、方法 (Methods)、结果 (Results) 和结论 (Conclusions) 4 个要素,摘要应能够回答以下问题:(1)为什么进行这项研究。(2)主要用什么方法进行研究。(3)获得什么主要结果。(4)通过研究得出什么结论等。其中目的部分为本课题对上述提出问题设立的目标。方法部分应提供研究对象、样本量、分组情况、各组的干预情况、与研究相适应的观察或检测指标,获得结局指标的手段和设备等。临床研究请说明是前瞻性研究、回顾性研究还是观察性研究。结果部分请客观描述研究的主要发现,包括主要的形态学检查表现、相关的关键性或主要的量化资料以及相应的统计学比较结果,须写明统计学量值及其概率值。结论部分请提出与本研究论据直接相关的、必然的推论,避免得出过度推测性、评价性和扩大化的结论。摘要请用第三人称客观表述,不列图表,不引用文献,不加评论和解释。英文摘要应与中文摘要内容相对应,但为了对外交流的需要,可以略详细。英文摘要应包括论文标题 (正体) 及全部作者姓名 (汉语拼音,姓在前,首字母大写,名在后,首字母大写,双字连写。如:Yin Xiaohui)、标准化的单位名称、城市名称 (汉语拼音)、邮政编码及国家名称 (全部为斜体)。并请在另起一行处提供通信作者姓名的汉语拼音和 Email 地址,如 *Corresponding author: Yin Xiaohui, Email: xiaohuih@126.com*。专家述评或综述类文稿请撰写指示性中英文摘要,摘要内容应包含研究涉及的概念、研究的目的、综述资料的来源、复习的文献量、研究的新发现或应用领域、综合的结果和结论及其意义等必要的信息。

研究论文为前瞻性研究者应在中英文摘要结束处提供临床试验注册号,以“临床试验注册 (Trial registration)”为标题,提供注册机构名称和注册号。前瞻性临床研究的论著摘要应注明遵循 CONSORT 声明 (Consolidated Standards of Reporting Trials) (<http://www.consort-standart.org/home>)。

本刊对实验研究中动物使用方面的要求

为了提高实验研究论文中实验动物这个基础环节在国际上的认可度,本刊要求作者投稿时提供以下相应信息:(1)实验动物的种属、来源、一般信息及饲养条件;(2)实验动物的等级;(3)实验所遵循的相关实验动物保护条例或法规的具体名称以及颁布的机构名称。

(本刊编辑部)