

· 临床研究 ·

氢溴酸樟柳碱治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变的有效性和安全性评价:中国多中心非随机对照临床研究

杨沫¹ 宋宏鲁¹ 周欢粉¹ 赖梦莹¹ 徐全刚² 孙明明² 范珂³ 崔红培³ 王海燕⁴ 金鑫⁴
 孙传宾⁵ 肖庆⁵ 王影⁶ 赵子德⁶ 张铭连⁷ 常永业⁷ 陈梦平⁸ 申战省⁸ 杨晖⁹ 徐晓宇⁹
 李志清¹⁰ 邢东军¹⁰ 董玉¹¹ 杨金润¹¹ 任睿¹² 李丽¹² 张文芳¹³ 孙莉¹³ 张正培¹⁴
 李魁雁¹⁴ 刘丹岩¹⁵ 周娜磊¹⁵ 罗纳丽¹⁶ 刘亚东¹⁶ 魏世辉¹

¹解放军总医院第一医学中心眼科,北京 100853;²解放军总医院眼科医学部,北京 100039;³河南省人民医院 河南省立眼科医院,郑州 450003;⁴西安市人民医院(西安市第四医院) 陕西省眼科医院 西北大学附属人民医院,西安 710004;⁵浙江大学医学院附属第二医院眼科,杭州 310009;⁶中国中医科学院眼科医院神经眼科,北京 100040;⁷河北省眼科医院,邢台 054000;⁸郑州市第二人民医院眼科,郑州 450006;⁹中山大学中山眼科中心,广州 510623;¹⁰天津医科大学眼科医院,天津 300392;¹¹云南省中医医院眼科,昆明 650021;¹²石家庄市人民医院眼科,石家庄 050030;¹³兰州大学第二医院眼科,兰州 730030;¹⁴徐州医科大学附属徐州市立医院眼科,徐州 221000;¹⁵河北医科大学第二医院眼科,石家庄 050004;¹⁶郑州大学第二附属医院眼科,郑州 450014

杨沫现工作于中国中医科学院眼科医院神经眼科,北京 100040

通信作者:魏世辉,Email:weishihui706@hotmail.com

【摘要】 目的 评估口服氢溴酸樟柳碱片治疗急性期非动脉炎性前部缺血性视神经病变(NAION)的有效性和安全性。方法 采用多中心非随机对照临床研究,于2020年7月至2021年5月在中国共16所医院眼科纳入首次发病的急性期NAION患者282例282眼,按照治疗方法不同将患者分为2个组,其中对照组124例124眼,接受口服胞磷胆碱钠片、银杏叶提取物片/银杏叶提取物滴剂和甲钴胺片治疗;试验组158例158眼,在采用对照组治疗方法的基础上口服氢溴酸樟柳碱片1 mg/次,2次/日,连续用药2~3个月。分别于入组后1、2、3和6个月进行随访,采用标准小数视力表测定最佳矫正视力(BCVA),采用750i Humphery视野计(30-2程序)检查视野获得视野指数(VFI),采用HD 4000/HD 5000型光学相干断层扫描仪(OCT)测量视盘周围视网膜神经纤维层厚度(pRNFL),采用RTVue-XR OCT仪测定视盘放射状毛细血管网血管密度(RPC)。主要结局指标为随访末BCVA、VFI,次要结局指标为pRNFL、RPC,以及随访期间不良反应。结果 共242例242眼完成主要结局指标BCVA随访,98例98眼完成主要结局指标VFI随访。在视功能变化方面,2个组患者随时间推移BCVA和VFI均有明显改善,其中试验组在各个随访时间点BCVA均显著优于对照组,VFI均显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在结构指标方面,2个组患者pRNFL均随治疗时间的延长而逐渐变薄,其中试验组在各个随访时间点pRNFL均显著薄于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),但2个组间最终随访RPC差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组共有2例发生药物相关不良反应,其中1例因药物不良反应于治疗后25 d退出研究。结论 口服氢溴酸樟柳碱片可以改善NAION患者的视力和视野,加速视盘水肿消退,具有良好的安全性。

【关键词】 缺血性视神经病变; 氢溴酸樟柳碱; 治疗

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFE0113900); 国家自然科学基金面上项目(81870662)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20221201-00561

Effectiveness and security of anisidine hydrobromide tablets in treating nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a Chinese multicenter nonrandomized controlled study

Yang Mo¹, Song Honglu¹, Zhou Huanfen¹, Lai Mengying¹, Xu Quangang², Sun Mingming², Fan Ke³, Cui Hongpei³, Wang Haiyan⁴, Jin Xin⁴, Sun Chuanbin⁵, Xiao Qing⁵, Wang Ying⁶, Zhao Zide⁶, Zhang Minglian⁷, Chang Yongye⁷, Chen Mengping⁸, Shen Zhanxing⁸, Yang Hui⁹, Xu Xiaoyu⁹, Li Zhiqing¹⁰, Xing Dongjun¹⁰, Dong Yu¹¹, Yang Jinrun¹¹, Ren Qian¹², Li Li¹², Zhang Wenfang¹³, Sun Li¹³, Zhang Zhengpei¹⁴, Li Suyan¹⁴, Liu Danyan¹⁵, Zhou Nalei¹⁵,



Luo Nali¹⁶, Liu Yadong¹⁶, Wei Shihui¹

¹Department of Ophthalmology, The First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Senior Department of Ophthalmology, the Third Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China; ³Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, China; ⁴Shaanxi Eye Hospital, Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Affiliated People's Hospital of Northwest University, Xi'an 710004, China; ⁵Eye Center, The Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; ⁶Department of Neuro-ophthalmology, Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China; ⁷Hebei Eye Hospital, Xingtai 054000, China; ⁸Department of Ophthalmology, Zhengzhou Second Hospital, Zhengzhou 450006, China; ⁹Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510623, China; ¹⁰Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300392, China; ¹¹Department of Ophthalmology, Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China; ¹²Department of Ophthalmology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050030, China; ¹³Department of Ophthalmology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China; ¹⁴Department of Ophthalmology, The Affiliated Xuzhou Municipal Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China; ¹⁵Department of Ophthalmology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050004, China; ¹⁶Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China

Yang Mo is now working at Department of Neuro-ophthalmology, Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China

Corresponding author: Wei Shihui, Email: weishihui706@hotmail.com

[Abstract] Objective To evaluate the efficacy and safety of oral anisodine hydrobromide tablets in the treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION). **Methods** A multicenter nonrandomized controlled trial was conducted. A total of 282 acute NAION patients (282 eyes) were recruited from 16 hospitals in China from July 2020 to May 2021. Patients were divided into two groups according to treatment methods, which were control group (124 cases, 124 eyes) receiving regular treatment including citicoline sodium plus *Ginkgo biloba* leaf liquid extract or *Ginkgo biloba* leaf extract tablets plus mecobalamin, and experimental group (158 cases, 158 eyes) receiving treatment in control group plus oral anisodine hydrobromide tablets 1 mg, twice daily for 2 to 3 months. Best corrected visual acuity (BCVA), visual field index (VFI), peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) and radial peripapillary capillary vessel density (RPC) were assessed at 1, 2, 3, and 6 months after enrollment using the standard decimal visual acuity chart, 750i Humphery visual field analyzer, Cirrus HD-OCT 4000/Cirrus HD-OCT 5000, RTVue-XR optical coherence tomography respectively. The primary outcomes were BCVA and VFI, and the secondary outcomes were pRNFL, RPC, and the side effects during the follow-up. The study adhered to the Declaration of Helsinki. All patients were fully informed about the treatment and purpose of this study and voluntarily signed the informed consent form. The study protocol was approved by Chinese PLA General Hospital (No. S2020-021-01).

Results In all, 242 patients (242 eyes) completed the follow-up of BCVA, and 98 patients (98 eyes) completed the VFI follow-up. In terms of visual function, BCVA and VFI improved significantly over time in the two groups, and BCVA and VFI were better in experimental group than in control group at various follow-up time points (all at $P < 0.05$). In terms of structure, pRNFL gradually decreased in both groups with the extension of treatment, and pRNFL was significantly thinner in experimental group than in control group at various follow-up time points (all at $P < 0.05$). There was no significant difference in RPC between the two groups at the last follow-up ($P > 0.05$). There were two cases with side effects and one case was discontinued due to side effects 25 days after enrollment.

Conclusions Oral anisodine hydrobromide can improve visual acuity and visual field in NAION and accelerate the regression of optic disc edema, with good safety.

[Key words] Optic neuropathy, ischemic; Anisodine hydrobromide; Treatment

Fund program: National Key Research and Development Program (2018YFE0113900); General Project of National Natural Science Foundation of China (81870662)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20221201-00561

缺血性视神经病变 (ischemic optic neuropathy, ION) 是好发于 50 岁以上人群的视神经疾病, 发病率为每年 2.3/10 万人 ~ 10.2/10 万人^[1]。根据病变部位, ION 可分为前部缺血性视神经病变 (anterior ischemic optic neuropathy, AION) 和后部缺血性视神经病变, 其中以 AION 常见, 约占 ION 患者的 96%^[1-2]。按照导致缺血的因素是否与巨细胞动脉炎等血管炎性疾病有关, 可将 ION 分为动脉炎性和非动脉炎性^[1],

其中非动脉炎性 AION (nonarteritic AION, NAION) 在临床上更常见^[3]。一项来自中国台湾的流行病学数据显示, 中国 60 岁以上人群 NAION 年发病率约为 14.79/10 万人, 患病率约为 235.07/10 万人^[4]。糖尿病、高血压、高脂血症是 NAION 的危险因素^[2]; 随着我国糖尿病、高血压、高脂血症等全身缺血性疾病发病年龄的降低, 我国 NAION 也呈现年轻化趋势^[5]。NAION 的发病机制尚未完全阐明, 但目前认为 NAION 与各种

局部或全身因素诱发的供应视盘的睫状后短动脉短暂无灌注或低灌注有关^[1]。高血压、糖尿病、高脂血症、睡眠呼吸暂停综合征、夜间低血压等是该病常见的危险因素^[1]。目前仍缺少有效治疗 NAION 的方法。氢溴酸樟柳碱是野生植物唐古特山莨菪中提取的新生物碱,药理学和临床循证医学研究已验证了其在常见缺血性眼病临床治疗中的安全性和有效性^[6]。但氢溴酸樟柳碱对 NAION 的临床疗效评估多基于小样本临床经验的总结或局限于病例系列报告证据^[7],尚缺乏较高级别的循证医学证据,限制了其在 NAION 临床治疗中的广泛应用。本研究拟采用多中心非随机对照临床研究评估氢溴酸樟柳碱片治疗 NAION 的有效性和安全性,为其临床应用提供有效证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用多中心非随机对照临床研究方法,于 2020 年 7 月至 2021 年 5 月由解放军总医院第一医学中心牵头,在全国 16 所三甲医院眼科(解放军总医院第一医学中心眼科、中国中医科学院眼科医院神经眼科,解放军总医院眼科医学部、河南省立眼科医院、西安市人民医院(西安市第四医院)·陕西省眼科医院、浙江大学医学院附属第二医院眼科、河北省眼科医院、郑州市第二人民医院眼科、中山大学中山眼科中心、天津医科大学眼科医院、云南省中医医院眼科、石家庄市人民医院眼科、兰州大学第二医院眼科、徐州医科大学附属徐州市立医院眼科、河北医科大学第二医院眼科、郑州大学第二附属医院眼科)共连续纳入首次发病的 NAION 患者 282 例 282 眼。纳入标准:(1)符合 NAION 诊断标准^[8];(2)病程 ≤ 1 个月,未接受过 NAION 药物治疗;(3)发病年龄 ≥ 40 岁;(4)最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA) ≥ 0.01 。排除标准:(1)患有其他影响视功能的眼病(人工晶状体植入眼除外)者;(2)出血性相关疾病、脑出血急性期患者;(3)严重心脏疾病、严重心率失常、心功能不全患者;(4)肝肾功能严重异常者;(5)过敏体质,对已知 2 种或以上药物或食物过敏,或已知对本药成分过敏者;(6)孕妇、有妊娠计划或哺乳期妇女;(7)研究者判定不适合参加本研究的患者。剔除标准:(1)用药后无任何检测记录者;(2)未按照方案要求实施者;(3)治疗后发现不符合入组标准或者符合排除标准者;(4)合并或并发影响本研究治疗或观察的其他疾病者;(5)临床资料不全,无法正确判断疗效和安全性。退出标准:(1)患者撤回知情同意;(2)主管医师出于

安全原因或患者具体病情考虑,认为患者应停止本次研究。根据医生的临床评估及患者治疗意愿将患者分配至试验组和对照组,其中对照组 124 例 124 眼,试验组 158 例 158 眼。本研究过程遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经解放军总医院伦理委员会审核批准(批文号:伦审第 S2020-021-01 号),所有患者均充分了解本研究治疗方法和目的并自愿签署知情同意书。

1.2 方法

对各分中心医师在患者纳入、检查和治疗前对患者诊断标准、检查项目、检查仪器和方法、检查指标及其判读、数据收集方法、药物应用方法、患者随访和管理方面进行培训,以确保各分中心试验过程统一和规范。

1.2.1 各组患者的治疗 对照组采用常规疗法,口服胞磷胆碱钠片(四川梓潼宫药业有限公司,0.2 g/片),0.2 g/次,3 次/日,连续用药 3 个月;口服银杏叶提取物片(德国威玛舒培博士药厂,40 mg/片),80 mg/次,2 次/日,或口服银杏叶提取物滴剂(德国威玛舒培博士药厂,30 ml/瓶),2 ml/次,2 次/日,连续用药 3 个月;口服甲钴胺片[卫材(中国)药业有限公司,0.5 mg/片],0.5 mg/次,3 次/日,连续用药 3 个月。试验组在对照组治疗的基础上口服氢溴酸樟柳碱片(成都第一制药有限公司,1 mg/片),1 mg/次,2 次/日,根据病情由研究者决定连续服用 2~3 个月。

1.2.2 眼科一般检查 所有患眼均采用标准小数值视力表测定 BCVA,采用裂隙灯显微镜检查排除其他眼科疾病,采用非接触眼压计排除高眼压,采用间接检眼镜在扩瞳状态检查眼底以排除眼底疾病。

1.2.3 视野检查 采用电脑视野计(750i Humphrey,德国蔡司公司)30-2 测试程序(SITA 快速)完成视野检查。采用单视野分析获得视野指数(visual field index, VFI)。患者在 BCVA 状态下,使用 III 号标准视标完成检测,纳入固视丢失率和假阳性率均小于 20% 时的检查结果。

1.2.4 视盘周围视网膜神经纤维层厚度检查 采用光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)仪(HD 4000 或 HD 5000,德国蔡司公司)快速视网膜神经纤维层地图扫描程序和相应分析程序获得视盘周围视网膜神经纤维层(peripapillary retinal nerve fiber layer, pRNFL)厚度。采用内固视法,在小瞳孔或扩瞳状态下完成检测,纳入信号强度 ≥ 7 时的检查结果。

1.2.5 视盘放射状毛细血管网血管密度测定 采用 RTVue-XR OCT 仪行 OCT 血管成像(美国 Optovue 公司)(4.5 mm \times 4.5 mm AngioDisc QuickVue)检查,采用

A2017 或 A2018 版本分析程序获得视盘放射状毛细血管网血管密度 (radial peripapillary capillaries vessel density, RPC)。采用内固视法,在小瞳孔或扩瞳状态下完成检测,纳入信号强度 ≥ 7 时的检查结果。

1.2.6 随访及评价指标 所有患者随访 (180±30) d。分别于入组后 1、2、3 和 6 个月进行随访,评估指标包括:(1)BCVA;(2)VFI 评价患者视野缺损的严重程度;(3)pRNFL 评价发病后视盘水肿消退程度和速度;(4)RPC 评价视盘表面血管早期扩张、后期萎缩的严重程度;(5)患者发生的不良反应,并评价不良反应与氢溴酸樟柳碱片使用的相关性,以评价口服氢溴酸樟柳碱片可能的不良反应。本研究主要结局指标为随访末 BCVA 和 VFI,次要结局指标为 pRNFL、RPC 和随访过程中不良反应发生率。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组方差齐性检验采用 Mauchly 球形检验;计数资料采用频数和百分率表示。2 个组基线特征计量资料差异比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料差异比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。2 个组患眼治疗前后不同时间 BCVA、VFI、pRNFL、RPC 总体差异比较采用重复测量两因素方差分析,多重比较采用 LSD-*t* 检验。2 个组患眼 pRNFL、RPC 比较采用独立样本 *t* 检验。采用多重线性回归法分析影响视力预后的因素,分别以随访末 BCVA 和 VFI 为因变量,以性别 (男性赋值为 1,女性赋值为 2)、发病年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、是否伴有高血压 (否赋值为 0,是赋值为 1)、是否伴有糖尿病 (否赋值为 0,是赋值为 1)、是否伴有高脂血症 (否赋值为 0,是赋值为 1)、以及基线 BCVA 或 VFI 作为自变量,采用前进行法进行回归分析,对偏回归系数进行假设检验。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,并计算 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。

2 结果

2.1 2 个组患者基线特征比较

共纳入初次发病的 NAION 患者 282 例 282 眼,经筛选剔除 40 例 40 眼,最终 242 例 242 眼纳入统计分析,其中试验组 137 眼,对照组 105 眼。临床试验流程图见图 1。

所有患者中男性占 55.8%,发病年龄为 (54.60±8.07) 岁,平均 BMI 为 24.96±3.35。试验组与对照组性别构成、发病年龄、BMI、病程、平均随访时间等基线特征比较,差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 1)。

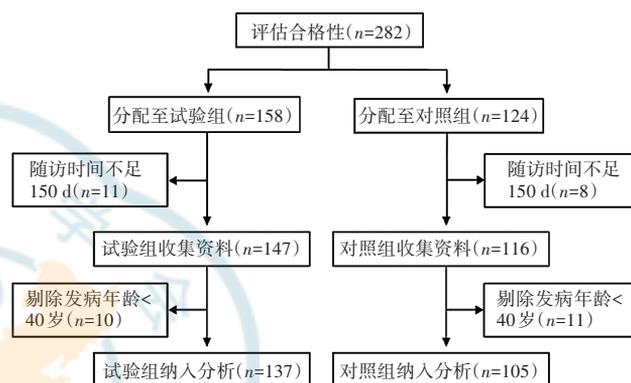


图 1 入组患者流程图
Figure 1 Flow chart of patient enrollment

表 1 2 个组患者基线特征比较
Table 1 Comparison of demographic characteristics between two groups

| 项目 | 合计 | 试验组 | 对照组 | χ^2/t 值 | P 值 |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------|
| 眼数(n) | 242 | 137 | 105 | | |
| 性别[n(%)] ^a | | | | 2.816 | 0.093 |
| 男 | 135(55.8) | 70(51.1) | 65(61.9) | | |
| 女 | 107(44.2) | 67(48.9) | 40(38.1) | | |
| 发病年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) ^b | 54.60±8.07 | 53.90±7.86 | 55.52±8.28 | -1.558 | 0.120 |
| BMI($\bar{x} \pm s$) ^b | 24.96±3.35 | 25.04±3.42 | 24.83±3.26 | 0.447 | 0.655 |
| 伴高血压病[n(%)] ^a | | | | 0.499 | 0.480 |
| 是 | 56(23.1) | 34(24.8) | 22(21.0) | | |
| 否 | 186(76.9) | 103(75.2) | 83(79.0) | | |
| 伴糖尿病[n(%)] ^a | | | | 3.146 | 0.076 |
| 是 | 34(14.0) | 24(17.5) | 10(9.5) | | |
| 否 | 208(86.0) | 113(82.5) | 95(90.5) | | |
| 伴高脂血症[n(%)] ^a | | | | 6.290 | 0.012 |
| 是 | 13(5.4) | 3(2.2) | 10(9.5) | | |
| 否 | 229(94.6) | 134(97.8) | 95(90.5) | | |
| 伴肥胖症[n(%)] ^c | | | | | >0.999 |
| 是 | 1(0.4) | 1(0.7) | 0(0) | | |
| 否 | 241(99.6) | 136(99.3) | 105(100) | | |
| 诉视力下降[n(%)] ^a | | | | 0.305 | 0.581 |
| 是 | 166(68.6) | 92(67.2) | 74(70.5) | | |
| 否 | 76(31.4) | 45(32.8) | 31(29.5) | | |
| 主诉视野缺损[n(%)] ^a | | | | 0.019 | 0.889 |
| 是 | 114(47.1) | 64(46.7) | 50(47.6) | | |
| 否 | 128(52.9) | 73(53.3) | 55(52.4) | | |
| 随访时间($\bar{x} \pm s$, d) ^b | 189.38±19.17 | 189.08±19.35 | 189.28±19.01 | -0.281 | 0.779 |
| 病程($\bar{x} \pm s$, d) ^b | 18.87±18.26 | 17.33±14.20 | 20.99±22.60 | -1.513 | 0.132 |

注:(a: χ^2 检验;b:独立样本 *t* 检验;c:Fisher 精确检验) BMI:体质量指数
Note:(a: χ^2 test;b:Independent samples *t*-test;c:Fisher exact test) BMI:body mass index

2.2 2 个组治疗前后视功能变化比较

2.2.1 2 个组受试者治疗前后 BCVA 比较 试验组和对照组治疗前, 治疗后 1、2、3 和 6 个月 BCVA 总体比较差异均有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 11.843, P = 0.001; F_{\text{时间}} = 278.037, P < 0.001$), 其中 2 个组间治疗前 BCVA 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后 1、2、3、6 个月试验组患眼 BCVA 均优于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$); 2 个组患眼治疗后各时间点 BCVA 均优于治疗前, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$) (表 2)。

2.2.2 2 个组受试者治疗前后 VFI 比较 试验组和对照组治疗前, 治疗后 1、2、3 和 6 个月 VFI 总体比较差异均有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 5.055, P = 0.030; F_{\text{时间}} = 91.421, P < 0.001$), 其中 2 个组间治疗前 VFI 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后 1、2、3、6 个月试验组患眼 VFI 均优于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 2 个组患眼治疗后各时间点 VFI 均高于治疗前, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 3)。

2.3 2 个组患眼治疗前后视网膜结构变化比较

2.3.1 2 个组患眼治疗前后 pRNFL 厚度比较 试验组和对照组治疗前 pRNFL 厚度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后 1、2、3、6 个月试验组患眼 pRNFL 厚度值均明显低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。试验组患眼治疗后各时间点 pRNFL 厚度值均明显低于治疗前, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$), 对照组治疗后 2、3、6 个月均显著低于治疗前, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$) (表 4)。

2.3.2 2 个组患眼治疗前后 RPC 比较 治疗前和治疗后 1 个月试验组 RPC 值明显高于对照

组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 治疗后 2、3、6 个月试验组与对照组 PRC 值比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。试验组治疗后 1、2 个月与治疗前相比差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 治疗后 3、6 个月 RPC 较治疗前明显降低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$); 对照组治疗后 1、2、3、6 个月 PRC 值与治疗前相比差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 5)。

表 2 2 个组患眼治疗前后 BCVA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of BCVA before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 眼数 | 治疗前后不同时间 BCVA | | | | |
|-----|-----|---------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 1 个月 | 治疗后 2 个月 | 治疗后 3 个月 | 治疗后 6 个月 |
| 试验组 | 137 | 0.31 ± 0.19 | 0.52 ± 0.24 ^{ab} | 0.58 ± 0.24 ^{ab} | 0.65 ± 0.25 ^{ab} | 0.71 ± 0.24 ^{ab} |
| 对照组 | 105 | 0.29 ± 0.17 | 0.42 ± 0.25 ^b | 0.50 ± 0.26 ^b | 0.55 ± 0.27 ^b | 0.60 ± 0.28 ^b |

注: $F_{\text{分组}} = 11.843, P = 0.001; F_{\text{时间}} = 278.037, P < 0.001; F_{\text{交互作用}} = 10.680, P < 0.001$. 与各自时间点对对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与治疗前比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) BCVA: 最佳矫正视力

Note: $F_{\text{group}} = 11.843, P = 0.001; F_{\text{time}} = 278.037, P < 0.001; F_{\text{interaction}} = 10.680, P < 0.001$. Compared with control group at corresponding time points, ^a $P < 0.05$; compared with pretreatment, ^b $P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-*t* test) BCVA: best corrected visual acuity

表 3 2 个组患眼治疗前后 VFI 比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Table 3 Comparison of VFI before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s, \%$)

| 组别 | 眼数 | 治疗前后不同时间 VFI | | | | |
|-----|----|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 1 个月 | 治疗后 2 个月 | 治疗后 3 个月 | 治疗后 6 个月 |
| 试验组 | 55 | 33 ± 13 | 50 ± 15 ^{ab} | 57 ± 16 ^{ab} | 62 ± 16 ^{ab} | 69 ± 17 ^{ab} |
| 对照组 | 43 | 33 ± 17 | 42 ± 18 ^b | 49 ± 18 ^b | 54 ± 18 ^b | 59 ± 20 ^b |

注: $F_{\text{分组}} = 5.055, P = 0.030; F_{\text{时间}} = 91.421, P < 0.001; F_{\text{交互作用}} = 4.458, P = 0.005$. 与各自时间点对对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与治疗前比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) VFI: 视野指数

Note: $F_{\text{group}} = 5.055, P = 0.030; F_{\text{time}} = 91.421, P < 0.001; F_{\text{interaction}} = 4.458, P = 0.005$. Compared with the control group at corresponding time points, ^a $P < 0.05$; compared with pretreatment, ^b $P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-*t* test) VFI: visual field index

表 4 2 个组患眼治疗前后 pRNFL 厚度比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

Table 4 Comparison of pRNFL thickness before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

| 组别 | 眼数 | 治疗前后不同时间 pRNFL 厚度 | | | | |
|------------|----|-------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 1 个月 | 治疗后 2 个月 | 治疗后 3 个月 | 治疗后 6 个月 |
| 试验组* | 89 | 147.56 ± 63.79 | 85.00 ± 32.95 ^a | 75.05 ± 18.99 ^a | 72.90 ± 21.64 ^a | 64.36 ± 14.93 ^a |
| 对照组* | 53 | 154.72 ± 79.93 | 130.27 ± 54.91 | 99.32 ± 24.72 ^a | 92.04 ± 26.30 ^a | 80.93 ± 22.21 ^a |
| <i>t</i> 值 | | -0.587 | -5.644 | -4.747 | -3.627 | -2.601 |
| <i>P</i> 值 | | 0.558 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.017 |

注: (独立样本 *t* 检验) 与各组内治疗前值比较, ^a $P < 0.05$ pRNFL: 视盘周围视网膜神经纤维层 * : 部分随访数据缺失

Note: (Independent samples *t*-test) Compared with before treatment within the group, ^a $P < 0.05$ pRNFL: peripapillary retinal nerve fiber layer * : Some follow-up data were missing

表 5 2 个组患眼治疗前后 RPC 比较 ($\bar{x}\pm s, \%$)

Table 5 Comparison of RPC before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s, \%$)

| 组别 | 眼数 | 治疗前后不同时间 PRC | | | | |
|------------|----|--------------|------------|------------|-------------------------|-------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 1 个月 | 治疗后 2 个月 | 治疗后 3 个月 | 治疗后 6 个月 |
| 试验组* | 31 | 43.38±4.70 | 43.16±5.97 | 41.15±8.15 | 37.62±5.93 ^a | 34.87±6.40 ^a |
| 对照组* | 14 | 37.10±6.89 | 37.65±6.00 | 37.07±5.22 | 35.91±6.14 | 33.85±7.08 |
| <i>t</i> 值 | | 3.102 | 3.323 | 1.623 | 0.803 | 0.321 |
| <i>P</i> 值 | | 0.006 | 0.002 | 0.117 | 0.428 | 0.753 |

注:(独立样本 *t* 检验) 与各组内治疗前值比较,^a*P*<0.05 RPC:视盘放射状毛细血管网血管密度 * :部分随访数据缺失

Note:(Independent samples *t*-test) Compared with before treatment within the group,^a*P*<0.05 RPC: radial peripapillary capillaries vessel density * :Some follow-up data were missing

2.4 影响视功能预后的因素

2.4.1 患眼视力预后的影响因素 以随访末视力(以 0.1 为计量单位)为结局指标,性别、发病年龄、BMI 及是否患有高血压病、糖尿病或高脂血症均非影响视力预后的混杂因素(均 *P*>0.05)。试验组患者视力预后显著优于对照组(*P*=0.035),试验组平均预后 BCVA 较对照组高 0.06($\beta=0.597$)。去除上述混杂因素及用药因素影响后,基线视力越好,患者预后越佳,基线视力每提高 0.1,随访末视力提高 0.08($\beta=0.813$)(表 6)。

2.4.2 VFI 预后的影响因素 以随访末 VFI 为结局指标,性别、发病年龄、BMI 及是否患有高血压病、糖尿病或高脂血症均非影响 VFI 预后的混杂因素(均 *P*>0.05)。试验组患者 VFI 预后显著优于对照组(*P*=0.001),试验组平均预后 VFI 较对照组高 10.252%($\beta=10.252$)。去除上述混杂因素及用药因素影响后,基线 VFI 越好,VFI 预后越佳,基线 VFI 每提高 1%,随访末 VFI 提高 0.7%($\beta=0.705$)(表 7)。

表 6 影响视力预后的因素
Table 6 Factors influencing visual acuity prognosis

| 自变量 | β | 标准误 | <i>P</i> 值 | 标准回归系数 | 95% CI | |
|----------|---------|-------|------------|--------|--------|--------|
| | | | | | 上限 | 下限 |
| 组别 | 0.597 | 0.282 | 0.035 | 0.117 | 1.152 | 0.042 |
| 性别 | 0.173 | 0.272 | 0.525 | 0.035 | 0.710 | -0.363 |
| 发病年龄 | -0.005 | 0.017 | 0.773 | -0.016 | 0.029 | -0.039 |
| BMI | -0.038 | 0.041 | 0.362 | -0.051 | 0.044 | -0.120 |
| 高血压病 | -0.058 | 0.339 | 0.864 | -0.010 | 0.611 | -0.727 |
| 糖尿病 | -0.718 | 0.396 | 0.071 | -0.101 | 0.062 | -1.498 |
| 高脂血症 | -0.348 | 0.738 | 0.638 | -0.026 | 1.107 | -1.804 |
| 基线 BCVA* | 0.813 | 0.075 | <0.001 | 0.587 | 0.960 | 0.666 |

注:(多重线性回归) BCVA:最佳矫正视力;BMI:体质量指数;CI:置信区间 * :以 0.1 为计量单位

Note:(Multiple linear regression) BCVA:best corrected visual acuity; BMI:body mass index; CI:confidence interval * :0.1 per unit

2.5 不良反应

在接受氢溴酸樟柳碱片口服的 137 例患者中,出现药物相关不良反应 2 例,其中 1 例 53 岁女性患者服用药物后出现恶心症状,临床评价可能与药物有关,严重程度为轻度,患者最终完成 2 个月氢溴酸樟柳碱片口服治疗,临床数据完整,结果有效,纳入最终分析;另 1 例 55 岁女性患者用药第 5 天出现口干症状,用药第 24 天恶心呕吐,临床评价与药物有关,严重程度为中度,患者因不良反应于入组第 25 天退出本研究,未纳入统计分析。

表 7 影响 VFI 预后的因素
Table 7 Factors influencing VFI prognosis

| 自变量 | β | 标准误 | <i>P</i> 值 | 标准回归系数 | 95% CI | |
|--------|---------|--------|------------|--------|--------|---------|
| | | | | | 上限 | 下限 |
| 组别 | 10.252 | 3.094 | 0.001 | 0.275 | 16.401 | 4.103 |
| 性别 | 1.809 | 3.159 | 0.568 | 0.049 | 8.088 | -4.469 |
| 发病年龄 | 0.124 | 0.199 | 0.535 | 0.052 | 0.520 | -2.272 |
| BMI | 0.224 | 0.459 | 0.628 | 0.040 | 1.137 | -0.689 |
| 高血压病 | 6.008 | 5.513 | 0.279 | 0.089 | 16.964 | -4.947 |
| 糖尿病 | 12.170 | 7.619 | 0.114 | 0.131 | 27.310 | -2.971 |
| 高脂血症 | 18.343 | 15.358 | 0.236 | 0.100 | 48.863 | -12.178 |
| 基线 VFI | 0.705 | 0.106 | <0.001 | 0.563 | 0.915 | 0.494 |

注:(多重线性回归) VFI:视野指数;BMI:体质量指数;CI:置信区间
Note:(Multiple linear regression) VFI:visual field index; BMI:body mass index; CI:confidence interval

3 讨论

一项来自美国的病例对照研究分析了 92 例 NAION 患者的危险因素,其中 58.70%(54/92)患者伴有高血压病,32.61%(30/92)患者伴有糖尿病,69.57%(64/92)患者伴有高脂血症^[9];来自中国台湾有关中国人群的研究结果也显示,NAION 患者中 57%(34/60)伴有高血压病,28.3%(17/60)伴有糖尿病^[3]。但本研究中 NAION 患者合并高血压病、糖尿病和高脂血症的发生率均低于上述文献报道的研究结果,这可能与环境差异、饮食生活习惯等有关。田国红等^[10]对中国 NAION 患者人群进行临床研究显示,34.4%(33/96)患者伴高血压病,29.2%(28/96)患者伴有糖尿病,59.4%(57/96)患者伴有血脂异常,高血压病和糖尿病的发生率也低于 Hayreh 等^[9]和中国台湾^[3]的结果。

考虑到近年来我国糖尿病、高血压病、高脂血症等全身缺血性疾病患者逐渐年轻化^[5],结合临床经验,本研究选择 40 岁作为入组年龄下限,既可以增加入组患者的数量,也可以降低入组患者的误诊率。

目前国际上尚无公认的治疗 NAION 的有效方法^[11]。NAION 是一种多因素导致的视神经疾病,尽可能消除或减轻引起 NAION 的因素,对其治疗及预防具有极其重要的意义。我国自主研发提取的药物氢溴酸樟柳碱在缺血性眼病和神经系统疾病的临床治疗中均获得了良好疗效^[6,12-13]。既往研究证实氢溴酸樟柳碱可以通过清除氧自由基炎性、活性氧细胞因子起到保护视神经、提高视网膜神经节细胞存活率的作用,通过降低血液黏度、激活缺血区域微血管自律运动,进而改善视盘血供,从而改善 NAION 的视功能预后^[6]。2000 年国内 6 家医院参与完成的多中心随机对照 II 期临床试验显示,复方樟柳碱注射液(氢溴酸樟柳碱与盐酸普鲁卡因的复方制剂)治疗 NAION 有效率达 82%^[14]。周贤刚等^[15]对复方樟柳碱注射液治疗 NAION 进行系统评价,认为从现有的临床证据来看,复方樟柳碱注射液治疗 NAION 有效,安全性较高,但临床疗效的评价尚需更多循证医学证据的支持和前瞻性研究的证实。廖良等^[16]对复方樟柳碱注射液治疗 NAION 的有效性和安全性进行了 meta 分析,发现复方樟柳碱治疗 NAION 的疗效优于未使用复方樟柳碱的对照组,其疗效主要是提高视力和视野平均敏感度、降低视野平均缺损。

本研究采用多中心非随机对照研究观察了口服氢溴酸樟柳碱片 2~3 个月对急性期 NAION 患眼视功能预后的有效性和安全性,结果证实口服试验组在治疗后 1、2、3 和 6 个月视力和视野均显著优于采用常规治疗的对照组,且视盘水肿较对照组消退得更快。NAION 患者在疾病进展不同阶段表现出不同临床特征。既往研究显示,NAION 从自然发病到病情稳定大约需要 6 个月,患者多在发病 2 周内出现视力进行性下降伴视物遮挡感,2 周后趋于稳定或略有改善,视盘水肿通常在 6~8 周消退^[17]。本研究中纳入患者病程不超过 1 个月,疾病处于进展期,氢溴酸樟柳碱治疗后 1 个月视盘水肿明显减轻、视力及视野缺损程度改善。分析原因可能与服用氢溴酸樟柳碱后,其透过血-眼屏障,增加微血管自律运动,改善眼部及视神经的血液循环有关^[18-19];也可能与药物的抗氧化应激,抑制炎症反应,减少视网膜神经节细胞凋亡,保护视神经,改善视功能及视野的进一步损害等有一定关系^[20]。本研究所有接受氢溴酸樟柳碱片治疗的患者中,仅有

2 例出现了可能与药物相关的不良反应,其中仅 1 例因不能耐受不良反应而退出本研究,进一步证实使用氢溴酸樟柳碱的安全性。

本研究存在一定局限性。首先,本研究为非随机对照研究,未进行样本量估算,纳入研究的样本量较小。其次,研究涉及全国多家医院,未统一主要结局指标 BCVA 测量所使用的视力表,但是所有视力表经评估均可以达到国家或国际标准,因此 BCVA 检查结果可信;其他眼科检查所使用的眼压计、裂隙灯、间接检眼镜等主要目的是排除其他眼病,未对获得的相关数据做统计分析,因此未要求生产厂家和型号统一。再次,部分入组患者视力较差,在视野检查中可能增加假阴性率,因此本研究仅将固视丢失率和假阳性率作为视野检查可信度的评价指标。最后,本研究的次要结局指标 pRNFL 和 RPC 部分随访数据缺失,无法进行重复测量两因素方差分析,因此作者仅单纯通过独立样本 *t* 检验对比了不同随访时间点试验组和对照组 pRNFL 和 RPC 的差别,在一定程度上说明了氢溴酸樟柳碱可能加速急性期 NAION 患眼视盘水肿的消退,但对视盘血流变化无显著影响。

综上所述,口服氢溴酸樟柳碱治疗 NAION 有效、安全,能够显著改善患者的视力及视野,并加速视盘水肿的消退。本研究方法存在一定的局限性,未来需要完善多中心随机临床试验,以进一步证实氢溴酸樟柳碱治疗 NAION 的有效性,为临床治疗提供更多的证据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 魏世辉:选题及最终定稿;徐全刚:选题及论文修改;杨沫:研究设计、数据收集和分析、论文撰写及修改;宋宏鲁:研究设计、数据收集和分析及论文修改;孙明明:研究设计及论文修改;周欢粉:研究实施及论文修改;赖梦莹、范珂、崔红培、王海燕、金鑫、孙传宾、肖庆、王影、赵子德、张铭连、常永业、陈梦平、申战省、杨晖、徐晓宇、李志清、邢东军、董玉、杨金润、任莺、李丽、张文芳、孙莉、张正培、李魁雁、刘丹岩、周娜磊、罗纳丽、刘亚东:研究实施

参考文献

- [1] Bioussé V, Newman NJ. Ischemic optic neuropathies [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2428-2436. DOI: 10.1056/NEJMra1413352.
- [2] Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2009, 28(1): 34-62. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2008.11.002.
- [3] Huang HM, Wu PC, Kuo HK, et al. Natural history and visual outcome of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in Southern Taiwan: a pilot study [J]. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(10): 2667-2676. DOI: 10.1007/s10792-020-01448-8.
- [4] Lee YC, Wang JH, Huang TL, et al. Increased risk of stroke in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a nationwide retrospective cohort study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 170: 183-189. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.08.006.
- [5] 肖桥妹.心脑血管疾病年轻化现状分析 [J]. 包头医学院学报,

- 2016, 32(1): 162-164.
- [6] 中华医学会眼科学分会神经眼科学组, 中国医药教育协会眼科专业委员会, 复方樟柳碱临床应用专家共识专家组. 复方樟柳碱注射液在常见缺血性眼病中应用专家共识(2020版)[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(7): 553-561. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200416-00266. Experts Consensus Group of Compound Anisidine Injection Application, Neuroophthalmology Group Society of Ophthalmology of Chinese Medical Association, Ophthalmology Committee of China Medical Education Association. Chinese experts consensus on compound anisidine injection in the ischemic ophthalmopathy clinical practice (2020)[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(7): 553-561. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200416-00266.
- [7] 任筹, 李云飞, 孙传宾, 等. 氢溴酸樟柳碱注射液治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变的临床观察[J]. 中国药师, 2021, 24(4): 709-712. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-049X. 2021. 04. 019. Ren Q, Li YF, Sun CB, et al. Clinical observation of anisidine hydrobromide in treating non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy[J]. China Pharmacist, 2021, 24(4): 709-712. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-049X. 2021. 04. 019.
- [8] 中华医学会眼科学分会神经眼科学组. 我国非动脉炎性前部缺血性视神经病变诊断和治疗专家共识(2015年)[J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(5): 323-326. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2015. 05. 002.
- [9] Sharma S, Kwan S, Fallano KA, et al. Comparison of visual outcomes of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients with and without diabetes mellitus [J]. Ophthalmology, 2017, 124(4): 450-455. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 11. 029.
- [10] 田国红, 贾楠, 陆长峰, 等. 非动脉炎性前部缺血性视神经病变的临床特征分析[J]. 中华眼科杂志, 2009, 45(12): 1064-1067. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2009. 12. 003. Tian GH, Jia N, Lu CF, et al. Clinical characteristics of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy [J]. Chin J Ophthalmol, 2009, 45(12): 1064-1067. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2009. 12. 003.
- [11] Katz DM, Trobe JD. Is there treatment for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2015, 26(6): 458-463. DOI: 10. 1097/ICU. 0000000000000199.
- [12] 董志领, 韩丽丽, 段朋仓, 等. 氢溴酸樟柳碱注射液治疗急性缺血性脑卒中随机对照临床试验[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(5): 296-300. Dong ZL, Han LL, Duan PC, et al. Anisidine hydrobromide injection for the treatment of acute ischemic stroke: a randomized controlled trial [J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2021, 30(5): 296-300.
- [13] 蒋瑞姝, 郑文富, 易坤昌. 氢溴酸樟柳碱辅助急性缺血性脑卒中患者神经功能与生活活动能力的影响及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(11): 49-51. DOI: 10. 15887/j. cnki. 13-1389/r. 2022. 11. 014.
- [14] 于强, 吴景天, 董东生, 等. 复方樟柳碱治疗原发性和继发性缺血性视神经视网膜脉络膜病变[J]. 中华眼底病杂志, 2000, 16(2): 71-74. DOI: 10. 3760/j. issn. 1005-1015. 2000. 02. 001. Yu Q, Wu JT, Dong DS, et al. Clinical observation of the effects of compound anisidine on treatment of primary and secondary ischemic optic neuropathy and choroidoretinopathy [J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2000, 16(2): 71-74. DOI: 10. 3760/j. issn. 1005-1015. 2000. 02. 001.
- [15] 周贤刚, 钟渠, 许明德. 复方樟柳碱注射液治疗缺血性视神经病变的系统评价[J]. 临床眼科杂志, 2006, 14(3): 229-234. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-8422. 2006. 03. 015. Zhou XG, Zhong Q, Xu MD. Compound anisidine injection for ischemic optic neuropathy: a systematic review [J]. J Clin Ophthalmol, 2006, 14(3): 229-234. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-8422. 2006. 03. 015.
- [16] 廖良, 王妍, 韦企平. 复方樟柳碱注射液治疗前部缺血性视神经病变有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(7): 645-650. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20211026-00586. Liao L, Wang Y, Wei QP. Efficacy and safety of compound anisidine injection for anterior ischemic optic neuropathy: a meta-analysis [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2022, 40(7): 645-650. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20211026-00586.
- [17] Contreras I, Noval S, Rebolledo G, et al. Follow-up of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with optical coherence tomography [J]. Ophthalmology, 2007, 114(12): 2338-2344. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2007. 05. 042.
- [18] 姚青刚, 陆锋, 张梅, 等. 氢溴酸樟柳碱联合丁苯酞治疗进展性脑梗死改善微循环疗效及神经功能影响的研究[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(4): 459-462. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-3205. 2020. 04. 020.
- [19] 曹志杰, 李国星, 高小伟, 等. 氢溴酸樟柳碱注射液对青光眼术后患者视功能恢复的疗效[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(8): 111-112. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-1678. 2016. 08. 030. Cao ZJ, Li GX, Gao XW, et al. Anisidine hydrobromide injection on the effect of glaucoma patients postoperative visual function recovery [J]. Chin J Biochem Pharm, 2016, 36(8): 111-112. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-1678. 2016. 08. 030.
- [20] 郑立, 汤韵秋, 余凌媛, 等. 氢溴酸樟柳碱药效学和药动学研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(11): 2448-2451. DOI: 10. 13192/j. issn. 1000-1719. 2018. 11. 062. Zheng L, Tang YQ, Yu LY, et al. Research progress of pharmacodynamics and pharmacokinetics study on anisidine hydrobromide [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2018, 45(11): 2448-2451. DOI: 10. 13192/j. issn. 1000-1719. 2018. 11. 062.

(收稿日期:2023-02-20 修回日期:2023-06-03)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对来稿中电子版图片的要求

自我刊开通网上投稿以来,作者均采用将 Word 文档从网上在线投稿的方式,但部分来稿中所包含的图片像素较低,这些图片便于网上审稿,并不能用于制版印刷。因为显示器与彩印纸品的色彩形成截然不同,显示器应用红、绿、蓝的三原色原理发射光线形成图像,这种色彩形成的原理被称为 RGB 模式;而彩色印刷品是蓝、红、黄、黑四色油墨印制在纸制品上来形成彩色图像,这种原理被称为 CMYK 模式。那些在显示器上看起来比较清晰但分辨率较低的图片在实际印刷时不能转换为高质量 CMYK 模式的图片。为了保证论文的刊出质量及本刊的印刷出版质量,如果作者的来稿中附有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、细胞图,请作者将原图保存为 TIFF 格式或 JPG 格式,图片的分辨率至少 300 dpi。

(本刊编辑部)