

丘脑底核脑深部电刺激术治疗泛酸激酶相关神经变性一例

吕红 王军 禹红梅 阎雪晶 刘济源 何志义

【关键词】 深部脑刺激法； 丘脑底核； 泛酸激酶相关性神经退行性疾病； 病例报告

【Key words】 Deep brain stimulation; Subthalamic nucleus; Pantothenate kinase-associated neurodegeneration; Case reports

Subthalamic nucleus deep brain stimulation in the treatment of pantothenate kinase - associated neurodegeneration: one case report

LÜ Hong¹, WANG Jun², YU Hong-mei¹, YAN Xue-jing³, LIU Ji-yuan², HE Zhi-yi¹

¹Department of Neurology, ²Department of Neurosurgery, ³Department of Neuroelectrophysiology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China

Corresponding author: HE Zhi-yi (Email: hezhii0301@sina.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 男性, 33 岁。因右上肢不自主扭转 7 年, 行走不稳伴疼痛 1 年, 于 2019 年 6 月 28 日首次至我院神经内科门诊就诊。患者 7 年前无明显诱因间断出现右上肢不自主扭转, 影响右手灵活性, 尤以打电话时显著, 未予系统诊治。2 年前出现左上肢不自主扭转, 紧张时加重、俯卧位减轻, 双手精细活动笨拙, 影响日常生活和活动, 外院头部 T₂WI 显示双侧苍白球对称性低信号, 其内为高信号, 提示苍白球黑质红核色素变性可能; 进一步行全外显子组测序 (WES), 呈 PANK2 基因 c.260A > G (p.Asp87Gly) 和 c.811G > C (p.Ala271Pro) 杂合突变; 临床诊断为泛酸激酶相关神经变性 (PKAN)。经氯硝西洋 2 mg/次 (3 次/d)、巴氯芬 20 mg/次 (3 次/d) 和苯海索 2 mg/次 (3 次/d) 治疗 1 年, 症状无明显改善。1 年前上肢扭转症状加重并伴疼痛, 严重影响进食, 行走时全身向右侧扭转致行走不稳、姿势异常, 尤以疼痛难以忍受, 自行增加巴氯芬 40 mg/早、20 mg/午、40 mg/晚口服, 症状呈进行性加重, 遂首次至我院就诊, 门诊头部 MRI 提示苍白球黑质红核色素变性。为了缓

解患者难以忍受的疼痛在原有治疗药物基础上加用加巴喷丁 300 mg/次 (3 次/d) 口服, 服药至 2020 年 5 月 14 日再次就诊, 主诉症状如前无改变, 加用度洛西汀 60 mg/d 治疗 1 个月疼痛症状仍无改善, 遂于 2020 年 6 月 15 日收入院。患者既往史、个人史及家族史均无特殊。

诊断与治疗 入院后体格检查进食困难, 生活不能自理, 角膜 K-F 环呈阴性; 神志清楚, 构音障碍; 四肢肌力 5 级, 肌张力增高; 行走时右上肢抱于胸前、左上肢前举, 左肩高于右肩, 躯体向右侧扭转; 双手指鼻时伴肢体扭转, 指鼻试验缓慢、稳准, 双侧跟-膝-胫试验稳准, 深浅感觉查体未见异常; 生理反射存在, 病理反射未引出, 脑膜刺激征呈阴性。Burke-Fahn-Marsden 肌张力障碍量表 (BFMDRS) 评分为 62, 39 项帕金森病调查表 (PDQ-39) 评分为 97, 疼痛程度数字评价量表 (NRS) 评分 5 ~ 10、平均 8。实验室检查血液生化指标均于正常值范围。影像学检查: 头部 MRI 显示双侧苍白球对称性短 T₂ 信号, 其内可见长 T₂ 信号, 呈典型“虎眼征”(图 1), 提示泛酸激酶相关神经变性。基因检测: 根据美国医学遗传学和基因组学会 (ACMG) 指南, 基因检测呈 c.260A > G (p.Asp87Gly) 致病性突变和 c.811G > C (p.Ala271Pro) 突变, 后者临床意义尚不明确。结合患者病史、影像学 and 基因检测结果, 最终诊断为泛酸

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.03.015

作者单位: 110001 沈阳, 中国医科大学附属第一医院神经内科 (吕红、禹红梅、何志义), 神经外科 (王军、刘济源), 神经电生理学 (阎雪晶)

通讯作者: 何志义, Email: hezhii0301@sina.com

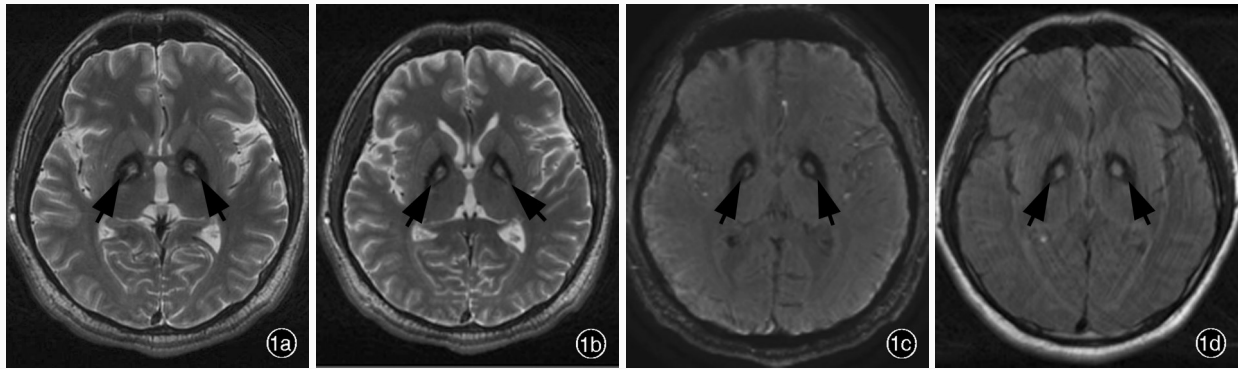


图1 术前头部MRI检查所见 1a,1b 横断面T₂WI显示双侧苍白球呈典型“虎眼征”(箭头所示) 1c,1d 横断面FLAIR成像显示双侧苍白球呈对称性低信号,其内可见高信号(箭头所示)

Figure 1 Preoperative brain MRI findings Axial T₂WI showed symmetrical hypointensity with a central region of hyperintensity in the bilateral globus pallidus, which was called "the eye-of-tiger sign" (arrows indicate; Panel 1a, 1b). Axial FLAIR showed symmetrical hypointensity with a central region of hyperintensity in the bilateral globus pallidus, which was called "the eye-of-tiger sign" (arrows indicate; Panel 1c, 1d).

激酶相关神经变性,分型为非经典型。遂于2020年6月22日在全身麻醉下行双侧丘脑底核脑深部电刺激术(STN-DBS),安装Lekcell立体定位头架(瑞典Elekta公司),MRI扫描计算靶点坐标: $x = \pm 13 \text{ mm}$, y (右侧) = -1.60 mm 、 y (左侧) = -2 mm , z (右侧) = -4.50 mm 、 z (左侧) = -4.10 mm 。术中行多通道电生理学监测,于双侧丘脑底核各植入2根微电极,选择前方通道和中间通道,每根微电极单独记录电生理信号,自出现典型丘脑底核电生理信号至信号消失的时间定义为电生理信号长度,对比两根微电极记录的电生理信号强度和长度,综合选择强度高、长度长的微电极针道植入永久性颅内电极,每根电极有4个刺激触点,右侧电极刺激触点标注为0、1、2、3,左侧电极刺激触点标注为8、9、10、11,双侧均选择前方通道植入永久性颅内电极,双侧电生理信号长度均为5 mm(图2)。术中唤醒,予临时电刺激,C3+C0-,电压为1.50~5.00 V、脉宽为60 μs 、频率为130 Hz,患者肌张力降低,双手活动灵活,电压升至5 V时无不适感,缝合局部皮肤,连接导线与临时刺激器。术后当天复查头部CT与MRI融合,电极位置准确(图3),遂以外挂方式给予电刺激1周,刺激参数为右侧C3+C1-C2-,电压2.20 V、脉宽60 μs 、频率130 Hz;左侧C11+C9-C10-,电压2 V、脉宽60 μs 、频率130 Hz;患者肌张力障碍和疼痛症状明显缓解,术后第8天将永久性可充电植入式神经刺激器(Activa RC,美国Medtronic公司)植入体内,植入后刺激参数保持不变。

随访与转归 术后3天患者的肌张力障碍和疼痛症状完全缓解,行走姿势正常、稳定性明显改善,BFMDRS评分为零。术后10天(植入刺激器后2天)出现欣快等精神症状,遂进一步调整刺激参数为右侧C2+C1-,电压2 V、脉宽90 μs 、频率130 Hz;左侧C11+C10-,电压2 V、脉宽90 μs 、频率130 Hz。精神症状消失,运动功能障碍改善稳定。术后随访1年,BFMDRS和PDQ-39评分均为零,疼痛症状消失,改善率达100%。目前仍在随访中。

讨 论

泛酸激酶相关神经变性是以基底节铁离子沉积为特征表现的神经变性病,是脑组织铁沉积神经变性病(NBIA)的一种亚型,既往称为苍白球黑质红核色素变性,也称Hallervorden-Spatz病(HSD)。该病为常染色体隐性遗传性疾病,致病基因为定位于染色体20p12.3~13的PANK2,发病率为1/100万~3/100万^[1-2]。根据发病年龄和临床表现分为经典型(早发型)和非经典型(晚发型)。经典型病例通常于10岁前发病,约90%发生于3~6岁,主要以步态障碍和姿势异常为首表现,以进行性肌张力障碍和构音障碍为特征,可合并胆囊炎、癫痫和精神症状,视网膜色素变性(RP)和视神经萎缩亦较常见;非经典型患者一般于13~14岁发病,亦可成年发病,临床异质性较大,主要表现为肌张力障碍、步态障碍和行走不稳,发病年龄越晚、生存期越长^[2-3]。

研究显示,经典型和约1/3的非经典型患者存

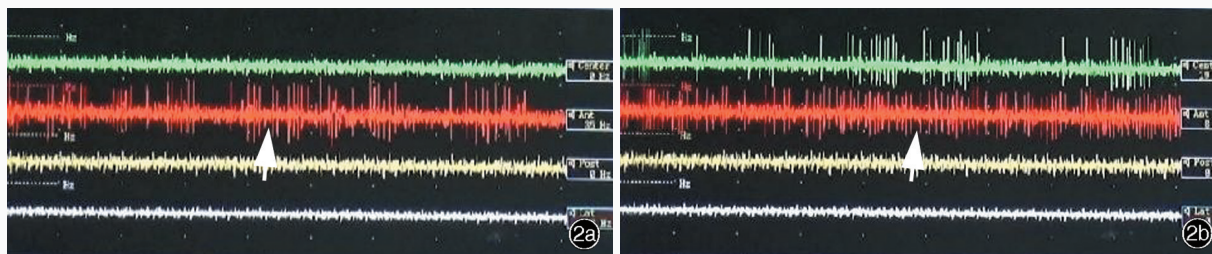


图2 术中行多通道微电极电生理学监测显示,术中于双侧丘脑底核各植入2根微电极记录电生理信号,选择信号强度高、信号长度长的针道植入永久性颅内电极 2a 右侧前方通道植入电极(箭头所示) 2b 左侧前方通道植入电极(箭头所示)

Figure 2 Multichannel microelectrode recording showed two microelectrodes were implanted separately both on the left and right subthalamic nucleus to record electrophysiological signal in the operation. The channel of higher and longer signal was selected to implant the macroelectrode. The front channel was selected to implant microelectrodes on right side (Panel 2a) and left side (Panel 2b, arrows indicate).

在 *PANK2* 基因变异,其临床表现存在异质性,这可能与其突变位点及残留的泛酸激酶(*PANK*)活性不同有关^[1,3-4]。*PANK2* 是辅酶 A 合成过程中的关键酶,*PANK2* 基因变异可抑制 *PANK2* 蛋白的合成,导致半胱氨酸及其中间产物聚集,半胱氨酸与铁离子结合生成复合物,由于苍白球和黑质内质网非血红蛋白铁含量最高,半胱氨酸更易沉积于此,半胱氨酸迅速氧化产生的游离半胱氨酸进一步加剧铁离子诱导的脂质过氧化反应,导致自由基产生和细胞膜合成损伤,膜蛋白合成障碍,最终发生神经元变性^[3,5-6]。局部铁离子沉积形成 MRI 上的短 T_2 信号,其内神经元变性坏死和神经胶质增生形成 MRI 上的长 T_2 信号,因此, MRI 呈现 T_2WI 双侧苍白球对称性低信号,其内可见高信号,形似虎眼,称为“虎眼征”。存在 *PANK2* 基因变异患者均可见 MRI “虎眼征”,而未检测到 *PANK2* 基因变异患者 MRI 可能仅表现为双侧苍白球对称性短 T_2 信号^[1]。该例患者存在 *PANK2* 基因杂合突变, MRI 可见典型的“虎眼征”,与既往文献报道相一致。

目前,泛酸激酶相关神经变性的药物治疗主要包括苯二氮草类、左旋多巴、铁螯合剂^[7],以及抗抑郁、抗癫痫、肉毒杆菌毒素等改善局灶性肌张力障碍的药物,对于药物难治性泛酸激酶相关神经变性则考虑鞘内注射巴氯芬、脑深部电刺激术等手术治疗方案。尽管目前该病在遗传学和影像学诊断方面已取得重大进展,但尚无有效预防甚至治愈疾病的药物,药物治疗仅可轻至中度缓解症状,加之鞘内注射巴氯芬治疗肌张力障碍疗效欠佳^[8],随着功能神经外科的发展,脑深部电刺激术得到越来越多的关注。大量研究业已证实,苍白球内侧部脑深部电

刺激术(*Gpi-DBS*)在泛酸激酶相关神经变性治疗中的有效性和安全性^[2,9-13],且 *STN-DBS* 可以改善患者肌张力障碍,尤其对以肢体肌张力障碍为主要表现患者的改善作用更明显^[14-15]。根据 2013 年来自丹麦的一项临床试验,于肌张力障碍患者的双侧丘脑底核和苍白球内侧部各植入 2 根电极,予以电刺激 6 个月显示,*STN-DBS* 的有效性和安全性与 *Gpi-DBS* 相当,且患者耐受性更佳^[16]。丘脑底核体积较小,电刺激时相对省电,对于选择非充电电池的患者,*STN-DBS* 较 *Gpi-DBS* 更为经济、实惠。该例患者以肢体肌张力障碍为主要表现,无认知功能障碍,由于其苍白球内侧部核团局部神经元已发生变性坏死,故选择 *STN-DBS*,术后 1 年随访时发现窄双极刺激(以 1 根电极 4 个触点中相邻 2 个触点分别作为正极和负极)可有效改善肌张力障碍且缓解疼痛。既往认为,*STN-DBS* 治疗肌张力障碍时无论是刺激模式、电压、脉宽和频率等刺激电量均高于帕金森病,但本文患者的刺激电量显著低于帕金森病患者且术后 1 年内维持稳定,不仅省电且疗效显著。因此,对于青年、无认知功能障碍、以肢体肌张力障碍为主要表现的泛酸激酶相关神经变性患者,丘脑底核可以作为首选刺激部位。

既往文献报道,脑深部电刺激术治疗肌张力障碍后 6 个月至数年可逐渐达到最佳疗效^[17-18],本文患者在外挂刺激阶段,肌张力障碍即明显改善,可能与患者术前肌张力障碍严重、*BFMDRS* 评分较高有关^[10,12]。此外,有研究显示,原发性全身性肌张力障碍患者脑深部电刺激术后数年症状仍持续改善,关闭刺激器后仍有部分患者的症状改善^[19-21],而且有极少数 *Meige* 综合征患者关闭刺激器后症状仍

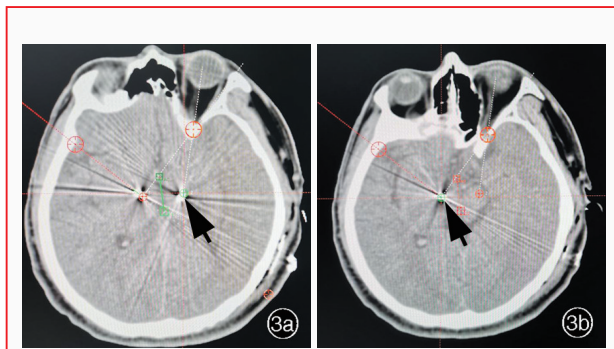


图3 术后头部CT与MRI融合所见 3a 左侧电极位置准确(箭头所示) 3b 右侧电极位置准确(箭头所示)

Figure 3 Postoperative fused brain CT and MRI findings Left electrode location was accurate (arrow indicates, Panel 3a). Right electrode location was accurate (arrow indicates, Panel 3b).

持续改善逾1年^[22]。有研究显示,与原发肌张力障碍相比,泛酸激酶相关神经变性患者脑深部电刺激术的长期疗效较差,多于术后1~2年症状改善明显^[13,23-24]。上述研究结果提示,由于泛酸激酶相关神经变性致肌张力障碍与原发肌张力障碍的发病机制不同,二者的脑深部电刺激术的疗效亦不尽一致。

原发性肌张力障碍的病程短、症状轻是手术疗效较好的独立预测因素^[25]。泛酸激酶相关神经变性由于发病率较低,临床异质性较大,现有的个案报道或系列病例报道显示,脑深部电刺激术疗效差异较大,尚缺乏有效的术前预测因素^[24]。Meta分析显示,经过1年随访,非经典型患者脑深部电刺激术疗效优于经典型,可能与发病年龄晚、病程进展缓慢有关^[12,26]。今后随着样本量的增加,可进一步分层分析,为不同临床表型、不同基因型泛酸激酶相关神经变性患者的脑深部电刺激术疗效提供依据。

除药物治疗和外科手术外,康复治疗亦十分重要,应由专业的康复科医师评估后制定康复治疗方,辅助降低肌张力,改善言语障碍和吞咽困难等症状,降低病残风险,提高生活质量^[2]。

本文患者采取双侧STN-DBS,与Gpi-DBS相比,国内采用治疗的STN-DBS报道较少,但临床疗效显著。虽然脑深部电刺激术对泛酸激酶相关神经变性致肌张力障碍的长期疗效尚缺乏大规模随机对照临床研究,但对于药物难治性非经典型患者,尤其是青年患者,建议尽早尝试脑深部电刺激术以改善患者症状,提高生活质量。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, Ching KH, Gitschier J. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348:33-40.
- [2] Hogarth P, Kurian MA, Gregory A, Csányi B, Zagustin T, Kmiec T, Wood P, Klucken A, Scalise N, Sofia F, Klopstock T, Zorzi G, Nardocci N, Hayflick SJ. Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)[J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 120:278-287.
- [3] Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation: from genes to pathogenesis[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2006, 13:182-185.
- [4] Wang SN, Sun B, Ding N, Li S. Hallervorden-Spatz disease: 3 cases report and review of literatures[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:110-116.[王诗男, 孙斌, 丁楠, 李澍. Hallervorden-Spatz病:三例报告并文献复习[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:110-116.]
- [5] Pan S, Zhu C. Atypical pantothenate kinase - associated neurodegeneration with PANK2 mutations: clinical description and a review of the literature[J]. *Neurocase*, 2020, 26:175-182.
- [6] Li XY, Chen XW. Advances in inherited and clinical research of pantothenate kinase - associated neurodegeneration [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:367-371.[李小元, 陈先文. 泛酸激酶相关性神经变性疾病遗传学与临床研究进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:367-371.]
- [7] Cossu G, Abbruzzese G, Matta G, Murgia D, Melis M, Ricchi V, Galanello R, Barella S, Origa R, Balocco M, Pelosin E, Marchese R, Ruffinengo U, Forni GL. Efficacy and safety of deferiprone for the treatment of pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): results from a four years follow-up [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20:651-654.
- [8] Woon K, Tsegaye M, Vloeberghs MH. The role of intrathecal baclofen in the management of primary and secondary dystonia in children[J]. *Br J Neurosurg*, 2007, 21:355-358.
- [9] Castelnau P, Cif L, Valente EM, Vayssiere N, Hemm S, Gannau A, Digiorio A, Coubes P. Pallidal stimulation improves pantothenate kinase - associated neurodegeneration [J]. *Ann Neurol*, 2005, 57:738-741.
- [10] Timmermann L, Pauls KA, Wieland K, Jech R, Kurlmann G, Sharma N, Gill SS, Haengeli CA, Hayflick SJ, Hogarth P, Leenders KL, Limousin P, Malanga CJ, Moro E, Ostrem JL, Revilla FJ, Santens P, Schnitzler A, Tisch S, Valldeoriola F, Vesper J, Volkmann J, Woitalla D, Paker S. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 3):701-712.
- [11] Lim BC, Ki CS, Cho A, Hwang H, Kim KJ, Hwang YS, Kim YE, Yun JY, Jeon BS, Lim YH, Paek SH, Chae JH. Pantothenate kinase - associated neurodegeneration in Korea: recurrent R440P mutation in PANK2 and outcome of deep brain stimulation[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19:556-561.
- [12] De Vloot P, Lee DJ, Dallapiazza RF, Rohani M, Fasano A, Munhoz RP, Ibrahim GM, Hodaie M, Lozano AM, Kalia SK. Deep brain stimulation for pantothenate kinase - associated neurodegeneration: a meta-analysis[J]. *Mov Disord*, 2019, 34:264-273.
- [13] Svetel M, Tomić A, Dragašević N, Petrović I, Kresojević N, Jech R, Urgošić D, Banjac I, Vitković J, Novaković I, Kostić VS. Clinical course of patients with pantothenate kinase -

- associated neurodegeneration (PKAN) before and after DBS surgery[J]. *J Neurol*, 2019, 266:2962-2969.
- [14] Ge M, Zhang K, Ma Y, Meng FG, Hu WH, Yang AC, Zhang JG. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in the treatment of neurodegeneration with brain iron accumulation type 1[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2011, 89:162-166.
- [15] Liu Z, Liu Y, Yang Y, Wang L, Dou W, Guo J, Wang Y, Guo Y, Wan X, Ma W, Wang R. Subthalamic nuclei stimulation in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)[J]. *Neuromodulation*, 2017, 20:484-491.
- [16] Schjerling L, Hjermind LE, Jespersen B, Madsen FF, Brennum J, Jensen SR, Løkkegaard A, Karlsborg M. A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia[J]. *J Neurosurg*, 2013, 119:1537-1545.
- [17] Brüggemann N, Kühn A, Schneider SA, Kamm C, Wolters A, Krause P, Moro E, Steigerwald F, Wittstock M, Tronnier V, Lozano AM, Hamani C, Poon YY, Zittel S, Wächter T, Deuschl G, Krüger R, Kupsch A, Münchau A, Lohmann K, Volkmann J, Klein C. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia[J]. *Neurology*, 2015, 84:895-903.
- [18] Park HR, Lee JM, Ehm G, Yang HJ, Song IH, Lim YH, Kim MR, Kim KR, Lee WW, Kim YE, Hwang JH, Shin CW, Park H, Kim JW, Kim HJ, Kim C, Kim DG, Jeon BS, Paek SH. Long-term clinical outcome of internal globus pallidus deep brain stimulation for dystonia[J]. *PLoS One*, 2016, 11:e0146644.
- [19] Grabli D, Ewencyk C, Coelho-Braga MC, Lagrange C, Fraix V, Cornu P, Benabid AL, Vidailhet M, Pollak P. Interruption of deep brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia[J]. *Mov Disord*, 2009, 24:2363-2369.
- [20] Cheung T, Zhang C, Rudolph J, Alterman RL, Tagliati M. Sustained relief of generalized dystonia despite prolonged interruption of deep brain stimulation[J]. *Mov Disord*, 2013, 28:1431-1434.
- [21] Goto S, Yamada K. Long term continuous bilateral pallidal stimulation produces stimulation independent relief of cervical dystonia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75:1506-1507.
- [22] Hebb MO, Chiasson P, Lang AE, Brownstone RM, Mendez I. Sustained relief of dystonia following cessation of deep brain stimulation[J]. *Mov Disord*, 2007, 22:1958-1962.
- [23] Krause M, Fogel W, Tronnier V, Pohle S, Hörtnagel K, Thyen U, Volkmann J. Long-term benefit to pallidal deep brain stimulation in a case of dystonia secondary to pantothenate kinase-associated neurodegeneration[J]. *Mov Disord*, 2006, 21:2255-2257.
- [24] Pauls KA, Timmermann L. Deep brain stimulation in pantothenate kinase associated neurodegeneration: challenges for the future[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19:533-534.
- [25] Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation: a metaregression of individual patient outcomes [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81:1383-1389.
- [26] Tomić A, Petrović I, Svetel M, Dobričić V, Dragašević Mišković N, Kostić VS. Pattern of disease progression in atypical form of pantothenate-kinase-associated neurodegeneration (PKAN) - prospective study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21:521-524.

(收稿日期:2021-11-08)

(本文编辑:柏钰)

《中国现代神经疾病杂志》2022 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)和2020年版(即第9版)的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和 RCCSE 中国核心学术期刊,并已被 WJCI(2020 和 2021 科技版)、EMBASE/SCOPUS、DOAJ、EBSCOhost、JSTChina 等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期 1 年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范,必须以大 16 开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前 1 个月发送至编辑部邮箱(xdsjjbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座 2 楼西区。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022) 59065612。Email:xdsjjbzz@263.net.cn。