

前交叉韧带重建术后重返运动的脑功能研究

宋红云 朱苏南 沈元青 楼杭军 谢方瑶 喻晓静 戴雪松

浙江大学医学院附属第二医院康复医学科, 杭州 310003

通信作者: 戴雪松, Email: daixshz@zju.edu.cn

【摘要】 **目的** 探索前交叉韧带重建术 (ACLR) 术后 2 年不同运动能力人群脑功能重塑的差异性及其与功能行为学指标之间的关系。**方法** 选取同一术者完成的 ACLR 术后 2 年并自愿参加实验的研究对象 34 例, 分为重返组 (17 例) 和非重返组 (17 例), 并另选取与重返组性别、年龄、运动参与水平相匹配的健康人作为健康对照组 14 例, 采用静息态功能性磁共振成像 (rs-fMRI) 获取 3 组测试者血氧水平依赖信号值, 采集国际膝关节文献委员会 (IKDC) 膝关节主观评价量表、Tegner 活动量表 (TAS) 评分, 以及 6 m 计时单脚跳、水平单脚跳、垂直单脚跳、侧方单脚跳联合的跳跃测试集、Y 平衡功能测试 (YBT) 的肢体对称指数 (LSI), 运用低频振荡振幅 (ALFF) 计算 0.01~0.08 Hz 频段信号的变化, 采用单因素方差分析评估 3 组间 ALFF 图谱的差异, 并进行重返组与非重返组间比较, 提取之间差异团块内的 ALFF 值, 与临床功能测试指标进行 Person 相关性分析。**结果** 经高斯随机场理论 (GRF) 多重比较校正后结果显示, 3 组的双侧壳核 ALFF 值差异均有统计学意义 (体素 $P < 0.05$, 团块 $P < 0.05$, GRF 校正); 重返组与非重返组组间比较显示右侧小脑_8 区和双侧壳核 ALFF 值的差异有统计学意义 (体素 $P < 0.05$, 团块 $P < 0.05$, GRF 校正)。2 组患者的水平和侧方单脚跳 LSI 及 IKDC 和 TAS 评分组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。提取差异脑区的 ALFF 值与功能测试 Pearson 相关性分析显示, 重返组的右侧小脑_8 区的 ALFF 值与 YBT-LSI 呈正相关性 ($r = 0.549, P < 0.05$)。**结论** ACLR 术后重返运动者行皮质下的脑功能重塑, YBT 可以间接反映小脑功能重塑的变化, 可为术后制订相关功能康复策略提供高级脑功能理论依据。

【关键词】 前交叉韧带; 重建; 功能性磁共振成像; 低频振荡振幅

基金项目: 浙江省公益性基础研究计划项目 (GF20H170025)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2024.06.011

Brain functioning after anterior cruciate ligament reconstruction

Song Hongyun, Zhu Sunan, Shen Yuanqing, Lou Hangjun, Xie Fangyao, Yu Xiaojing, Dai Xuesong

Department of Rehabilitation Medicine, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: Dai Xuesong, Email: daixshz@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the remodeling of brain function 2 years after anterior cruciate ligament reconstruction (ACLR) and its relationship with functioning and behavior. **Methods** Forty-eight volunteers who had received ACLR from the same surgeon were divided into a coping and a non-coping group, each of 17. Another 14 health volunteers formed the control group. Resting-state functional magnetic resonance imaging was used to record blood oxygen level-dependent signals from the members of all three groups in the 0.01 to 0.08 Hz band. One-way analysis of variance was applied to the differences in low frequency amplitude (ALFF) observed. **Results** The results of multiple comparisons with Gaussian random field theory correction showed that the differences in bilateral putamen ALFF values among the three groups were statistically significant. The signals from the right cerebellar area 8 and the bilateral putamen were significantly stronger among the non-coping group on average. Pearson correlation analysis showed that the ALFF values from the right cerebellar 8 region were positively and significantly more correlated with the symmetry of a subject's Y balance function test results in the coping group compared with the non-coping group. **Conclusions** Subcortical brain function remodeling occurs in ACLR patients returning to exercise after surgery, and a Y-balance function test can indirectly reflect such remodeling. That can provide a basis for designing programs for rehabilitating advanced brain functions.

【Key words】 Anterior cruciate ligament; Reconstruction; Functional magnetic resonance imaging; Low-frequency fluctuations

Funding: A Zhejiang Province Basic Public Welfare research project (GF20H170025)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2024.06.011

前交叉韧带受损是常见的运动损伤之一。1990 年~2010 年美国每年的前交叉韧带损伤率约为 68.6/10 万^[1]。前交叉韧带重建术(anterior cruciate ligament reconstruction, ACLR) 能够恢复膝关节稳定, 但仅有 65% 患者能够恢复受伤前的运动, 55% 的患者能够重返竞技运动^[2]。尽管患者参与术后康复, 但仍有较高的再撕裂发生率及对侧前交叉韧带撕裂的风险^[3]。有研究认为, 前交叉韧带损伤后出现神经机械分离及脑功能重塑现象^[4]。而静息态功能性磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI) 具有无创、高时空分辨力、易定位等特点, 为研究活体人脑功能提供了一种重要手段^[5]。

低频振荡振幅(amplitude of low frequency fluctuations, ALFF) 算法是 rs-fMRI 较常见的研究方法之一, 通过计算受试者在一段较短时间内血氧水平依赖信号偏离基线的平均幅度来反映大脑在该段时间内的自发脑活动强度, 但目前尚未应用于 ACLR 术后 2 年重返运动方面的研究。本研究旨在探索 ACLR 术后患者重返运动者、非重返运动者与健康对照人群之间 ALFF 值的差异, 并在此基础上检验 ACLR 术后不同运动能力者差异团块内的 ALFF 值与功能指标之间的相关性。

对象和方法

一、研究对象及分组

入选标准: ①年龄 ≥ 18 岁, 且 ≤ 50 岁, 性别不限; ②影像学及关节镜下明确前交叉韧带撕裂, 并由同一术者行 ACLR, 且术后大于 2 年的右利手患者; ③自愿参加脑功能磁共振检查; ④签署知情同意书。

排除标准: ①合并心脏、神经系统疾患; ②合并内侧副韧带损伤、半月板修补术、III~IV 级软骨损伤、踝关节不稳等其它运动损伤; ③体内有金属植入物、服用药物等。

符合下列指标: ①自我评估是否存在膝关节打软现象 ≤ 1 ; ②6 m 计时单脚跳之间差异值小于 20%; ③膝关节日常生活评分 $\geq 80\%$; ④全球评级量表评分术后功能达伤前功能水平 $\geq 80\%$ 分为重返组, 其中一条件不符合者则为非重返组^[6]。健康对照组是与重返组性别、年龄、身高体重指数(body mass index, BMI)、

主发力腿、运动参与水平相匹配的健康人。

样本量计算: 运用 fMRIpower 软件包^[7] 来计算样本量, 使用初步数据并考虑使用相同的扫描参数和实验方案, 壳核作为主要感兴趣的区域, 允许有 80% 的统计功效和 0.05 的 I 型错误率^[7-8], 计算出样本量为每组 14 例。

选取 2017 年 1 月至 2020 年 12 月浙江大学医学院附属第二医院收治且符合上述标准的 ACLR 患者 38 例, 因小脑覆盖不全及被试头动过大排除 4 例, 最终纳入研究患者 34 例, 分为重返组(17 例) 和非重返组(17 例), 另匹配健康对照组 14 例。3 组研究对象的性别、平均年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、患侧腿及优势腿等一般资料经统计学分析比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性, 具体数据详见表 1。本研究获浙江大学医学院附属第二医院医学伦理审查委员会审核批准(审批号 I2020001166)。

二、磁共振检查

数据采集: 使用 3.0T 磁共振成像系统(德国西门子, Prisma), 所有扫描均由同一位经验丰富的操作员完成, 受试者仰卧于检查床上, 佩戴耳塞减少外部刺激, 头部摆放舒适并固定, 嘱其保持清醒、放松、闭目状态, 尽量保持头部不动。

具体序列扫描参数: TR1000 ms, TE34 ms, 层厚 2.5 mm, 层数 52, 视野 230 mm \times 230 mm, 矩阵 64 \times 64, 时间点 360, 体素(2.5 mm \times 2.5 mm \times 2.5 mm), 偏转角 90 $^\circ$, 扫描时间 6 min; 整个扫描过程中, 线圈中垫以海绵限制头部运动, 以确保 rs-fMRI 与结构像的吻合。采用静息态功能性磁共振成像(rs-fMRI) 获取 3 组测试者血氧水平依赖信号值。

三、功能评估

采集国际膝关节文献委员会(International Knee Documentation Committee, IKDC) 膝关节主观评价量表、Tegner 活动量表(Tegner activity scale, TAS) 评分, 以及 6 m 计时单脚跳^[9]、水平单脚跳^[10]、垂直单脚跳^[9]、侧方单脚跳^[11]联合的跳跃测试集^[11]、Y 平衡功能测试(Y-balance test, YBT)^[12]的肢体对称指数(limb symmetry index, LSI), LSI=患侧肢体评分/健侧肢体评分 $\times 100$ ^[11]。

表 1 3 组研究对象的一般资料比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	患侧(例)		优势腿(例)	
		男	女			左侧	右侧	左腿	右腿
重返组	17	11	6	30.94 \pm 6.16	22.94 \pm 3.56	12	5	5	12
非重返组	17	11	6	32.47 \pm 6.03	25.94 \pm 3.87	11	6	7	10
健康对照组	14	9	5	31.10 \pm 6.94	22.73 \pm 3.50	-	-	6	8

注: -表示无数据

四、统计学方法

将分类后的原始 DICOM 转换为 NIFTI 格式,通过采用 Matlab 平台下国际常用脑功能处理分析软件 SPM12、REST 和 DPARSFA 软件包进行数据预处理,包括时间校正、头动校正、空间标准化、空间平滑、去线性趋势回归协变量预处理分析后,运用 ALFF 法刻画静息态下被试的脑局部活动特征,分别计算低频频段的平均幅度(mean amplitude of low-frequency fluctuations, mALFF),采用单因素方差分析评估 3 组间 mALFF 图谱的差异;采用双样本 *t* 检验比较重返组和非重返、重返组与正常对照之间的 mALFF 脑图差异,用高斯随机场理论^[13](Gaussian random field theory, GRF)进行多重比较校正,提取低频频段差异团块内的 ALFF 值,与临床功能测试指标进行 Pearson 相关性分析。

结 果

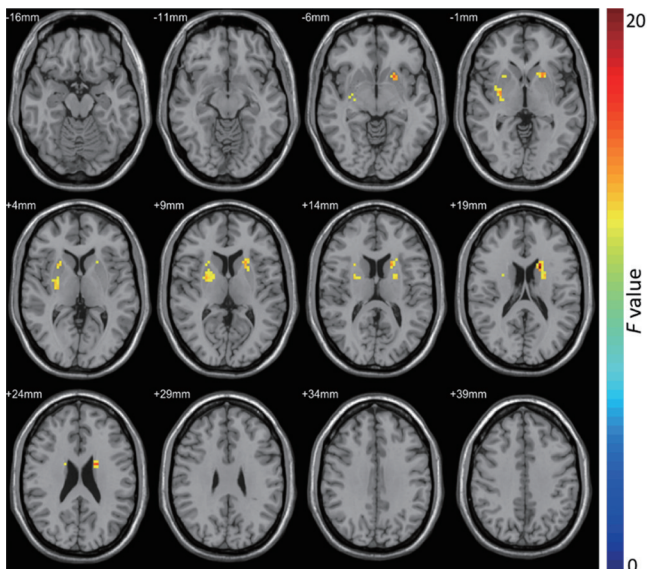
一、rs-fMRI 检查

1. 3 组 ALFF 值比较:3 组的双侧壳核 ALFF 值差异有统计学意义(体素 $P < 0.05$, 团块 $P < 0.05$, GRF 校正),上述有显著性差异脑区的详细信息(坐标、团块大小等)详见表 2 和图 1。

表 2 3 组比较中 ALFF 值存在差异的脑区分布特征

脑区	团块体积 (体素数)	峰值 MNI 坐标			F 值
		X	Y	Z	
壳核 R(aal)	95	30	-6	0	9.0714
壳核 L(aal)	97	-18	9	18	19.7646

注:表中 aal 为自动解剖标记;MNI 为蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute)



注:图左上角标数字代表对应的 MNI 空间的坐标;红色-黄色区域表示 ALFF 值增加的脑区;蓝色区域表示 ALFF 减少的脑区

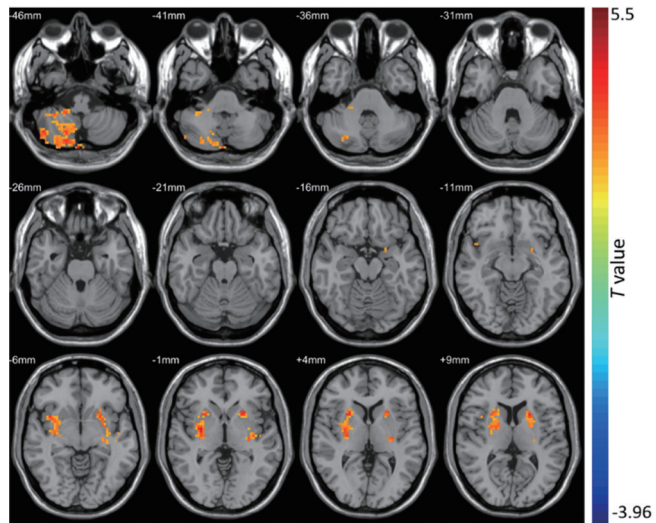
图 1 3 组比较中 ALFF 值存在差异的脑区 rs-fMRI 图

2. 2 组患者组间 ALFF 值比较:重返组与非重返组间比较在右侧小脑_8 区和双侧壳核 ALFF 值的差异有统计学意义(体素 $P < 0.05$, 团块 $P < 0.05$, GRF 校正),上述有显著性差异脑区的详细信息(坐标、团块大小等)详见表 3 和图 2。

表 3 2 组患者比较中 ALFF 值存在差异的脑区分布特征

脑区	团块体积 (体素数)	MNI 坐标			T 值
		X	Y	Z	
小脑_8_R(aal)	299	3	-87	-45	4.532
壳核_L(aal)	242	-18	9	18	5.499
壳核_R(aal)	317	30	-6	0	4.402

注:表中 aal 为自动解剖标记;MNI 为蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute)



注:图左上角标数字代表对应的 MNI 空间的坐标;红色-黄色区域表示重返组中的 ALFF 值高于非重返组;蓝色区域表示重返组中的 ALFF 值低于非重返组

图 2 2 组患者 ALFF 值存在显著差异的脑区 rs-fMRI 图

二、2 组患者功能指标比较及与 rs-fMRI 相关性分析

2 组患者的水平和侧方单脚跳 LSI 及 IKDC 和 TAS 评分组间差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 4。提取差异脑区的 ALFF 值与功能测试 Pearson 进行相关性分析,显示重返组的右侧小脑_8 区的 ALFF 值与 YBT-LSI 呈正相关性($r = 0.549, P < 0.05$)。

讨 论

本研究发现, ACLR 术后 2 年患者脑功能结构发生了可塑性的改变,重返组、非重返组及健康对照组之间在双侧壳核有显著差异,重返组进行了皮质下小脑及基底神经节功能增强;其次,差异脑区 ALFF 值与功能测试结果存在相关性,研究证实重返组的小脑 ALFF 值与 YBT-LSI 呈正相关性。

表 4 2 组患者各项功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	单脚跳 LSI			YBT-LSI	IKDC 评分(分)	TAS 评分(分)	
		6 m 计时	水平	垂直				
重返组	17	1.03±0.11	0.95±0.08 ^a	0.99±0.13	1.00±0.15 ^a	1.00±0.05	81.54±6.48 ^a	5.76±1.48 ^a
非重返组	17	1.16±0.29	0.83±0.16	0.92±0.17	0.76±0.31	0.99±0.05	72.88±8.38	4.24±1.47

注:与非重返组比较,^a $P<0.05$

以往文献中,关于重返运动的 fMRI 研究往往集中在任务态 fMRI。Kapreli 等^[6]首先利用任务态 fMRI 研究发现,慢性前交叉韧带损伤不能回归运动者存在神经功能重塑,表现为多个感觉运动皮质区域的兴奋性减少和前辅助运动区、后副体感区和后颞下回兴奋性增加;Grooms 等^[8]对 ACLR 术后 6 个月至 5 年且可以重返运动者与健康对照组比较发现,对侧运动皮质、舌回和同侧副躯体感觉区域的激活增加,而同侧运动皮质和小脑的激活减少。任务态 fMRI 反映的是任务测试下即刻激活的脑区,集中在皮层的改变,与本研究结果有一定的差异性。一些潜在的运动功能及运动策划能力则可能需要 rs-fMRI 来探索^[14]。

ALFF 是 rs-fMRI 常用算法,其中 mALFF 和低频波动的分数幅值(fractional amplitude of low-frequency fluctuation, fALFF)能够从能量代谢角度反映大脑各区域代谢活动的强弱,可作为特征性研究^[15]。王家骥等^[16]通过 ALFF 及 fALFF 来揭示自体韧带保残 ACLR 术后的神经重塑现象,表现为大脑 ALFF 在双侧中央扣带回、累及辅助运动区显著高于健康对照组;朱敏^[17]对 12 例 ACLR 患者及健康对照组进行 fALFF 及功能连接研究,研究结果发现左膝 ACLR 术后患者的右侧中央后回、右侧顶上小叶 fALFF 值增加,则认为 ACLR 术后患者大脑皮质可能发生功能重塑。但这两篇文献报道均为术后 3 个月内患者的研究,患者尚未真正回归运动。本研究选取的研究对象是术后 2 年的患者,研究结果更多体现出皮质下的重塑改变。刘凯等^[12]对术后半年回归运动的患者运用脑结构图像分析结果显示,与对照组相比,病例组的左侧小脑脚 1 区部位标准灰质体积显著增大,与本研究结果具有一致性。

本研究还发现,重返组有显著的皮质下小脑、基底神经节的功能重塑。Roostaei 等^[18]研究表明,小脑在运动控制、运动协调和精细运动技能的运动学习中至关重要;可通过调节注意力、感觉及运动反应,使机体对已知刺激或新环境的感受处于最佳接受和分析状态^[19]。壳核是基底神经节重要的组成部分,经典的基底神经节模型描述了信息如何通过基底神经节两条神经通路返回大脑皮质,以实现运动的正常调控^[20]。然而,现在已有充分研究发现基底神经节还与更复杂的目标导向行为有关^[21],包括情绪、

动机和表达特定运动的认知成分,与高级运动功能有高度相关性。因此,本研究结果对于临床具有一定的指导意义。

ACLR 术后脑功能与行为学指标相关性分析研究,既往的研究较为缺乏。Lepley 等^[22]等通过任务态 fMRI 发现,膝关节损伤及骨关节炎后果量表评分的疼痛和症状部分与额叶大脑激活增加显著相关性;刘凯等^[12]研究发现,右侧辅助运动区、顶上回、顶下缘角回、尾状核的标准灰质体积变化与改良星状偏移得分显著负相关。而本研究发现体现平衡功能的 YBT-LSI 与右侧小脑 ALFF 值呈正相关性,可用来间接体现脑功能的变化。

综上所述,ALFF 值能够反映 ACLR 术后患者的大脑自发性神经元活动强度差异性,重返组较非重返组有较高的皮质下的小脑、基底神经节区重塑,可为临床制订合理的康复策略提供高级脑功能依据,但本研究仍存在一定的不足之处。首先本研究仅运用了 rs-fMRI 的部分计算方法,可进一步尝试其它计算方法来探索能够表征 ACLR 重返运动的影像学特征;其次本研究样本量偏少,且为回顾性研究,虽然尽量选取参加过康复的患者,但仍不能保证患者是否进行了规范性康复治疗。因此,后续的研究将继续扩大样本量及增加前瞻性的观察或治疗性研究,探索利于重返运动的康复治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Sanders TL, Maradit Kremers H, Bryan AJ, et al. Incidence of anterior cruciate ligament tears and reconstruction: a 21-year population-based study[J]. Am J Sports Med, 2016, 44 (6): 1502-1507. DOI: 10.1177/0363546516629944.
- [2] Ardern CL, Taylor NF, Feller JA, et al. Fifty-five per cent return to competitive sport following anterior cruciate ligament reconstruction surgery: an updated systematic review and meta-analysis including aspects of physical functioning and contextual factors[J]. Br J Sports Med, 2014, 48 (21): 1543-1552. DOI: 10.1136/bjsports-2013-093398.
- [3] Paterno MV, Rauh MJ, Schmitt LC, et al. Incidence of second ACL injuries 2 years after primary ACL reconstruction and return to sport[J]. Am J Sports Med, 2014, 42 (7): 1567-1573. DOI: 10.1177/0363546514530088.
- [4] An YW, DiTrani Lobacz A, Lehmann T, et al. Neuroplastic changes in anterior cruciate ligament reconstruction patients from neuromechanical decoupling[J]. Scand J Med Sci Sports, 2018, 29 (2): 251-258.

DOI:10.1111/sms.13322.

- [5] Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(9): 700-711. DOI: 10.1038/nrn2201.
- [6] Kapreli E, Athanasopoulos S, Gliatis J, et al. Anterior cruciate ligament deficiency causes brain plasticity: a functional MRI study[J]. Am J Sports Med, 2009, 37(12): 2419-2426. DOI: 10.1177/0363546509343201.
- [7] Mumford JA, Nichols TE. Power calculation for group fMRI studies accounting for arbitrary design and temporal autocorrelation[J]. Neuroimage, 2008, 39(1): 261-268. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.061.
- [8] Grooms DR, Page SJ, Nichols-Larsen DS, et al. Neuroplasticity associated with anterior cruciate ligament reconstruction[J]. J Orthop Sports Phys Ther, 2017, 47(3): 180-189. DOI: 10.2519/jospt.2017.7003.
- [9] Harrison JJ, Yorgey MK, Csiernik AJ, et al. Clinician-friendly physical performance tests for the knee[J]. J Athl Train, 2017, 52(11): 1068-1069. DOI: 10.4085/1062-6050-52.11.19.
- [10] Gustavsson A, Neeter C, Thomee P, et al. A test battery for evaluating hop performance in patients with an ACL injury and patients who have undergone ACL reconstruction[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2006, 14(8): 778-788. DOI: 10.1007/s00167-006-0045-6.
- [11] Thomee R, Neeter C, Gustavsson A, et al. Variability in leg muscle power and hop performance after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2012, 20(6): 1143-1151. DOI: 10.1007/s00167-012-1912-y.
- [12] 刘凯, 徐志鹏, 王强. 前交叉韧带断裂患者本体感觉和脑灰质体积变化的研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(4): 339-343. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.04.012.
- [13] Gong W, Wan L, Lu W, et al. Statistical testing and power analysis for brain-wide association study[J]. Med Image Anal, 2018, 47: 15-30. DOI: 10.1016/j.media.2018.03.014.
- [14] Cabral J, Kringelbach ML, Deco G. Exploring the network dynamics underlying brain activity during rest[J]. Prog Neurobiol, 2014, 114: 102-131. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.12.005.
- [15] Zang YF, He Y, Zhu CZ, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI[J]. Brain Dev, 2007, 29(2): 83-91. DOI: 10.1016/j.braindev.2006.07.002.
- [16] Wang JQ, Liu H, Wang XB, et al. A preliminary study on resting-state functional magnetic resonance imaging of brain after anterior cruciate ligament preservation reconstruction with autologous tendon[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2019, 99(19): 1479-1483. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.19.009.
- [17] 朱敏. 前交叉韧带断裂的 MRI 诊断及重建术后的脑功能研究[D]. 上海: 同济大学, 2018.
- [18] Roostaei T, Nazeri A, Sahraian MA, et al. The human cerebellum: a review of physiologic neuroanatomy[J]. Neurol Clin, 2014, 32(4): 859-869. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.07.013.
- [19] Koziol LF, Budding D, Andreasen N, et al. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition[J]. Cerebellum, 2014, 13(1): 151-177. DOI: 10.1007/s12311-013-0511-x.
- [20] 黄浩洁, 李懿婷, 侯莉娟, 等. 基底神经节在运动调控作用中的研究进展[J]. 生命科学, 2019, 31(11): 1099-1105. DOI: 10.13376/j.cbls/2019135.
- [21] 王德恒. 背部纹状体在奖励和目标导向性行为中的作用[D]. 上海: 华东师范大学, 2010. DOI: 10.7666/d.y1744210.
- [22] Lepley AS, Grooms DR, Burland JP, et al. Quadriceps muscle function following anterior cruciate ligament reconstruction: systemic differences in neural and morphological characteristics[J]. Exp Brain Res, 2019, 237(5): 1267-1278. DOI: 10.1007/s00221-019-05499-x.

(修回日期: 2024-04-12)

(本文编辑: 汪玲)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会系列杂志版权声明

中华医学会系列杂志上刊载的所有内容,包括但不限于版面设计、数字资源、文字报道、图片、声音、录像、图表、标志、标识、广告、商标、商号、域名、软件、程序、版面设计、专栏目录与名称、内容分类标准以及为注册用户提供的任何或所有信息,均受《中华人民共和国著作权法》《中华人民共和国商标法》《中华人民共和国专利法》及适用之国际公约中有关著作权、商标权、专利权及/或其它财产所有权法律的保护,为中华医学会及/或相关权利人专属所有或持有。中华医学会授权《中华医学杂志》社有限责任公司管理和经营。

使用者将中华医学会系列杂志提供的内容与服务用于非商业用途、非盈利、非广告目的而纯作个人消费时,应遵守著作权法以及其他相关法律的规定,不得侵犯中华医学会、《中华医学杂志》社有限责任公司及/或相关权利人的权利。

使用者将中华医学会系列杂志提供的内容与服务用于商业、盈利、广告性目的时,需征得《中华医学杂志》社有限责任公司及/或相关权利人的书面特别授权,注明作者及文章出处,并按有关国际公约和中华人民共和国法律的有关规定向相关权利人支付相关费用。

未经《中华医学杂志》社有限责任公司的明确书面特别授权,任何人不得变更、发行、播送、转载、复制、重制、改动、散布、表演、展示或利用中华医学会系列杂志的局部或全部的内容或服务或在非《中华医学杂志》社有限责任公司所属的服务器上作镜像,否则以侵权论,依照《中华人民共和国著作权法》及相关法律追究经济赔偿和其它侵权法律责任。