

## 生物钟“看到”光的视觉基础——内在光感受性视网膜神经节细胞

张敬学 综述 王宁利 审校

100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 眼科学与视觉科学北京市重点实验室

通信作者:王宁利,Email:wningli@vip.163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.11.013

**【摘要】** 哺乳动物眼除了调节图形视觉功能外,还负责调节非形觉视觉功能。非形觉功能主要是指眼可以将外部光信息传递到机体生物钟,调节昼夜节律、激素分泌、瞳孔大小变化等功能。传统理论认为,无论图形视觉功能还是非形觉功能都由经典的光感受器(视杆、视锥细胞)启动的。近年发现一类特殊的视网膜神经节细胞(RGCs)具有内在光感受性,称为内在光感受性视网膜神经节细胞(ipRGCs),被认为是第三类光感受器。此类细胞的出现为理解非形觉视觉系统,特别是生物钟如何依据外部光信号调节机体节律功能带来了长足进展。就 ipRGCs 的解剖学、发育特点,以及生物功能和相关调控作用进行综述。

**【关键词】** 生物钟; 非形觉功能; 内在光感受性视网膜神经节细胞; 黑视素

**基金项目:** 国家重点研发计划项目(2017YFA0104100); 国家自然科学基金重点项目(81730027); 北京市东城区优秀人才培养资助项目(201705)

### The visual basis of the biological clock “sees” the light: intrinsically photosensitive retinal ganglion cells

Zhang Jingxue, Wang Ningli

Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Laboratory, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wang Ningli, Email:wningli@vip.163.com

**【Abstract】** Mammalian eyes mediate both image-forming and non-image-forming visual functions. Non-image-forming vision provides a measure of the ambient light for the purposes of synchronization of circadian clocks to light/dark cycles and regulation of pupil size, pineal melatonin production and other functions. Traditionally, people used to believe that the classical photoreceptors (rods and cones) regulate both image-forming and non-image-forming visual pathways. However, a small subset of retinal ganglion cells called intrinsically photosensitive RGCs (ipRGCs) has been identified to be a third type of mammalian photoreceptor and determined to be photosensitive, recently. The discovery of ipRGCs has allowed for rapid progress in the past decade toward understanding the non-image-forming visual system, especially about how the circadian clock complete the synchronization with the light/dark cycle. The anatomical and developmental characteristics of ipRGCs, as well as its biological functions and regulation were reviewed in this paper.

**【Key words】** Circadian clock; Non-image-forming; Intrinsically photosensitive retinal ganglion cell; Melanopsin

**Fund program:** National Key R&D Program of China (2017YFA0104100); National Natural Science Foundation of China (81730027); Beijing Dongcheng District Excellent Talent Project (201705)

2017年,诺贝尔生理学和医学奖颁发给3名美国科学家——杰弗里·霍尔(Jeffrey C. Hall)、迈克尔·罗斯巴什(Michael Rosbash)和迈克尔·杨(Michael W. Young),他们发现并解释了生命体内部的“生物钟”,即地球上的昼夜光线条件循环以及外界因素的周期性变化影响了各种生物的生理学和

行为学功能,包括睡眠觉醒、体温、内分泌调节、瞳孔对光反射、注意力以及活动性等,而这些功能与外界因素保持一致的关键是生物钟及其相关调控基因的存在([http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2017/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/press.html))。在哺乳动物中,发挥这种作用的过程是由多种细胞和组织结构参与

的,它们都从属于位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nuclei, SCN)的生物钟。生物钟接受外界光线和温度等因素的调节,调整自身的相位,与外界环境保持同步,是生物节律的发生器,其中重要的调节因素就是依据季节、昼夜等转换的明-暗周期光信号<sup>[1]</sup>。有关生物钟如何感受外界光信号已开展了众多研究。传统理论认为,视觉通路的光信号传导是由经典光感受器——视杆、视锥细胞感受光信号产生的,但临床报道和动物实验中发现,即使经典光感受器丢失,哺乳动物依然可以感受光线的变化,调节生物节律,这说明存在着不同于视杆、视锥细胞的另一类光感受器细胞。2002 年,研究人员在哺乳动物视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)中发现一类包含黑视素的特殊类型 RGCs,具有内在的光感受特性,被称为内在光感受性视网膜神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGCs),其在生物节律的调控发挥重要作用,被认为是第三类光感受器<sup>[2-4]</sup>。近年,ipRGCs 的解剖学特性、发育特性以及其相关功能的研究取得了巨大进展,挑战了长期以来关于视网膜结构和功能的基本认识<sup>[5]</sup>。就 ipRGCs 的解剖学、发育特点,以及生物功能和相关调控作用进行综述。

### 1 ipRGCs 的解剖学基础

ipRGCs 平均分布于整个视网膜,数量较少,在哺乳动物的视网膜中占全部视网膜神经节细胞的 1% ~ 2%。ipRGCs 具有多样性,已发现有多种亚型,根据其树突分支特性分为 M1 ~ M5 型:M1 型 ipRGCs 的树突主要在内丛状层 a 亚层,接近视杆、视锥细胞层;M2 型 ipRGCs 的树突主要在内丛状层 b 亚层,接近神经节细胞层;M3 型 ipRGCs 的树突在内丛状层 a 亚层和 b 亚层共同存在;M4 型 ipRGCs 与 M2 型 ipRGCs 相似,区别在于 M4 型 ipRGCs 有更多的分叉点和更大的树突野范围;M5 型 ipRGCs 与 M2 型 ipRGCs 及 M4 型 ipRGCs 类似,区别在于其具有较小体积的细胞胞体、较小范围的树突野以及较多的树突分支点,接受 6 ~ 9 型双极细胞的信号输入<sup>[4,6-7]</sup>。以上研究说明 ipRGCs 是一类细胞群,细胞间的特性及功能也不尽相同。

ipRGCs 的中枢投射范围已经通过一些转基因模型动物进行了研究(图 1)。大多数 ipRGCs 投射到 SCN 进行节律调节,一部分投射到下丘脑腹外侧视前区调节睡眠,一部分投射到橄

榄顶盖前核(olive pretectal nuclear, OPN)调节瞳孔对光反射,也有少数投射到外层膝状体(lateral geniculate nucleus, LGN)等其他脑区。目前 M1 ~ M5 各亚型细胞投射到哪些脑区还不明确,已知投射到 SCN 的细胞亚型主要由 M1 型和 M2 型构成,分别占 80% 和 20%,投射到 OPN 的亚型包括 M1 型和 M2 型(主要在核心区),分别占 55% 和 45%,而投射到 dLGN 的亚型主要由 M4 型和 M5 型构成<sup>[8]</sup>。最近研究发现,ipRGCs 的投射方式并不同于经典 RGCs,某些单一 ipRGCs 就可完成双侧的 SCN 投射,并可同时向多个脑区进行信号输出,构建了较复杂的神经传导<sup>[9]</sup>。

### 2 ipRGCs 的感光色素

ipRGCs 之所以具有感光特性是由于此类细胞包含一种新的视蛋白——黑视素,是触发内源性光感受性的感光色素。黑视素分子有 7 段跨膜结构,在第 7 个跨膜结构中有赖氨酸残基,是视黄醛生色基团的附着部位。黑视素作为一类内在感光色素可以利用全反视黄醛作为生色基团,通过激活 G 蛋白(Gαq/Gα11)、磷脂酶 C 和 TRPC3 通道等进行信号转导<sup>[10]</sup>。黑视素的膜密度远远低于视杆细胞和视锥细胞的感光色素,大约是后者的 10%,因此较强的光线条件下也只能获得相对较少的光信号,并产生缓慢的活化反应。但黑视素可编码单光子反应,即每个获得的光子都会产生较长期、较强烈的电信号反应<sup>[11]</sup>。导致这类特殊的光反应动力学的机制尚不清楚,也成为目前的研究热点之一。有研究指出,此类光信号反应特性是由黑色素蛋白中 C 端磷酸化结构决定的<sup>[12]</sup>。然而, Yasin 等<sup>[13]</sup>将小鼠黑视素基因转入线虫的经典光感受器细胞,发现这些细胞尽管广泛表达黑视素基因,但是光信号反应速度却是哺乳类动物 ipRGCs 的 40 倍,提示缓慢的光反应特性可能不是黑视素所固有的。上述研究提示我们,黑视素的单光子反应特性可能与其蛋白修饰过程相关。

除感光特性,黑视素最近被证实还可以作为温度传感器感受温度的变化,调节节律相关的时钟基因表达水平,进一步丰富了其在生物节律中的作用<sup>[14]</sup>。

### 3 ipRGCs 的发育

研究发现,黑视素的表达要早于视杆细胞和视锥细胞的感光色素的表达。在小鼠视网膜中最早发现黑视素的表达是在胚胎第 15 天节细胞出现后,它的光反应在出生时即可检测到,而 ipRGCs 能够发挥功能并诱导 SCN 活化 *c-fos* 基因也与这个时间一致<sup>[15]</sup>。视杆细胞的感光色素要在出生后第 5 天才检测到,而最早检测到的视杆细胞和视锥细胞反应要在出生后第 10 ~ 12 天<sup>[16]</sup>。这说明 ipRGCs 可能是视网膜最早出现的感光细胞,即图像视觉还未形成的时候非形觉功能已发挥作用。

决定 ipRGCs 分化成熟的相关机制也开展了广泛研究, Mao 等<sup>[17]</sup>发现转录因子 T-盒脑基因 2(T-box brain 2, *Tbr2*)对 ipRGCs 的分化形成较为重要。研究显示黑视素只表达于 *Tbr2*<sup>+</sup>-RGCs,如果在 RGCs 分化为不同亚型前将小鼠 *Tbr2* 基因敲除,ipRGCs 则无法形成。也有研究指出转录因子 Brn3b 可能

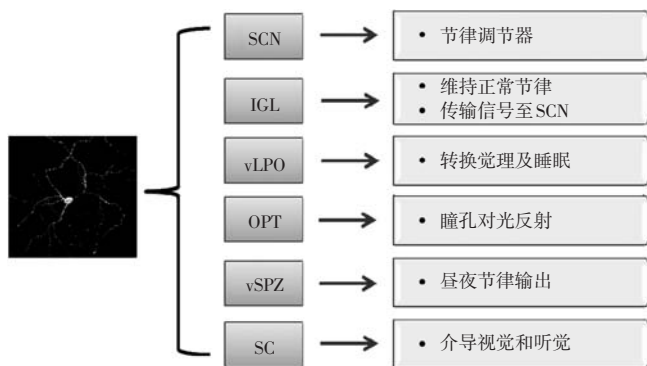


图 1 ipRGCs 的脑区投射及各脑区调控功能 SCN: 视交叉上核; IGL: 丘脑膝间小叶; vLPO: 视前核腹外侧区; OPT: 橄榄顶盖前核; vSPZ: 脑室周围腹下区; SC: 上丘

对于 ipRGCs 轴突正确投射路径的导引是不可避免的<sup>[18]</sup>。本团队前期研究发现,发育期间的光照条件对 ipRGCs 的发育有较大影响。给予持续光照会抑制黑视素的蛋白表达,引起 ipRGCs 数量不可逆增加,但并不影响其他类型 RGCs 的数量<sup>[19]</sup>。

#### 4 ipRGCs 在生物节律中的调控作用

视杆细胞、视锥细胞和 ipRGCs 均可接收光信号,调控相关功能,其在生物节律调控方面的具体作用一直是该领域研究热点。

Panda 等<sup>[20]</sup> 研究显示,单独敲除了黑视素基因的小鼠 (*Opn4*<sup>-/-</sup>) 仍具有生理昼夜节律和光抑制反应,仅在特定的单色光下,节律转换功能受到影响,说明黑视素并不是调控生物节律的唯一视蛋白。随后 Panda 等<sup>[21]</sup> 进一步将 rd 小鼠(视杆、视锥缺乏)的黑视素基因敲除,结果小鼠 (*rd/rd* 和 *Opn4*<sup>-/-</sup>) 的昼夜节律和光抑制反应完全消失,类似于眼球摘除者。Hatter 等<sup>[22]</sup> 制作了另一类三基因敲除小鼠,破坏黑视素基因以及视杆、视锥基因 (*Opn4*<sup>-/-</sup>、*Gnat1*<sup>-/-</sup>、*Cnga3*<sup>-/-</sup>),即破坏了 ipRGCs 的内源性光反应以及传统的视杆、视锥细胞的光传导。这些小鼠几乎丧失了全部的非形觉功能,包括瞳孔对光反应的丢失,不能根据光线调节生物节律,无法产生光抑制反应,说明调节哺乳动物非形觉功能的只有视杆、视锥系统和 ipRGCs 系统,没有其他系统参与。

值得考虑的是,ipRGCs 具有与其他类型 RGCs 类似的解剖连接,他们是否同样可以传递上级神经元的信号到脑部核团呢? Güler 等<sup>[23]</sup> 和本团队<sup>[24]</sup> 的研究发现,通过特异杀伤 ipRGCs,非形觉功能发生了 ipRGCs 细胞数量依赖性的损害,ipRGCs 的细胞存活比例与光导引功能的调节能力呈正相关,说明 ipRGCs 不仅表达了内在感光特性,也发挥了正常 RGCs 的导管作用,传递视网膜光信号到脑部核团,在非形觉功能中扮演了特定的角色。

目前为止,还没有准确区分出各种光感受器细胞的作用。Lall 等<sup>[25]</sup> 依据信号强度进行了简单归纳,3 种类型光感受器细胞的各自感光色素接收不同波长的光刺激以及不同等级光强度来调节非形觉功能。在昏暗条件或低强度光环境下,主要启动视杆细胞感光色素反应;而在较高强度光环境下则主要启动 ipRGCs 的光感受反应。

#### 5 视杆细胞和视锥细胞对 ipRGCs 及黑视素的调节

ipRGCs 与视杆细胞和视锥细胞相互协调完成非形觉功能的调控,同时又接受视杆细胞和视锥细胞的信号传递,那么经典光感受器细胞是否对 ipRGCs 的发育成熟产生影响呢?

在进展性视杆、视锥细胞变性大鼠模型 (P23H) 中,ipRGCs 的细胞密度、树突长度、树突野范围均随病变进展持续下降<sup>[26]</sup>。然而在外核层变性的 rd 小鼠模型中,Semo 等<sup>[27]</sup> 发现黑视素的逆行信号通路以及 c-Fos 活化反应均随病变进程显著上调,其中 14 月龄 rd 小鼠的 Fos<sup>+</sup>-TH 细胞比例由 3 月龄时的 3% 显著上升至 36%,而且集中在黑视素高表达区域,考虑是与黑视素信号的活化增强有关,其结果的差异可能与大鼠、小鼠

的物种差别有关,也可能是动物模型干预的方式存在差异导致了表型不一致。本团队研究结果与上述小鼠实验基本一致,视网膜变性 rd1 小鼠病变进程中,ipRGCs 数量虽无明显变化,但基因和蛋白分析显示黑视素表达逐渐上调,在病变晚期尤为显著。提示在经典光感受器细胞损害的微环境中,ipRGCs 作为第三类光感受器细胞可能试图代偿感光功能,上调特异感光色素 melanopsin 的表达<sup>[28]</sup>。最近也有研究者应用此理论,将人类黑视素基因转染到 rd 小鼠模型的视网膜内核层神经元,促进其发挥感光作用,结果显示模型小鼠在接受视网膜下腔注射后,视觉功能恢复可维持 13 个月以上,可作为治疗视网膜退行性疾病的新方案<sup>[29-30]</sup>。

#### 6 小结

ipRGCs 的发现是生物节律研究领域的重大突破,但此类细胞与视杆细胞、视锥细胞间的功能关系及其各自调节的具体功能仍有待于进一步阐明。后续的研究将会集中于 ipRGCs 的感光特性、电生理学特性、对视杆细胞和视锥细胞传入信号如何整合等方向探索。同时,ipRGCs 在人类生物节律相关疾病的作用需要更为深入的研究。

#### 参考文献

- [1] Ramkisoensing A, Meijer JH. Synchronization of biological clock neurons by light and peripheral feedback systems promotes circadian rhythms and health [J/OL]. *Front Neurol*, 2015, 6: 128 [2017-11-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4456861/>. DOI:10.3389/fneur.2015.00128.
- [2] Hattar S, Liao HW, Takao M, et al. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity [J]. *Science*, 2002, 295 (5557): 1065-1070. DOI:10.1126/science.1069609.
- [3] Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock [J]. *Science*, 2002, 295 (5557): 1070-1073. DOI:10.1126/science.1067262.
- [4] 胡彩平,许文俊,金学民.感光神经节细胞的活体形态特点:异于视杆、视锥细胞的光感受器[J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36 (5): 337-343. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.05.004.
- [5] Hu CP, Xu WJ, Jin XM. Morphology of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: distinct photoreceptors from rod/cone photoreceptors [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36 (5): 337-343. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.05.004.
- [6] Shirzad-Wasei N, DeGrip WJ. Heterologous expression of melanopsin: Present, problems and prospects [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 52: 1-21. DOI:10.1016/j.preteyeres.2016.02.001.
- [7] Ecker JL, Dumitrescu ON, Wong KY, et al. Melanopsin-expressing retinal ganglion-cell photoreceptors: cellular diversity and role in pattern vision [J]. *Neuron*, 2010, 67 (1): 49-60. DOI:10.1016/j.neuron.2010.05.023.
- [8] Stabio ME, Sabbah S, Quattrochi LE, et al. The M5 cell: a color-opponent intrinsically photosensitive retinal ganglion cell [J]. *Neuron*, 2018, 97 (1): 150-163. DOI:10.1016/j.neuron.2017.11.030.
- [9] Hughes S, Jagannath A, Rodgers J, et al. Signalling by melanopsin (OPN4) expressing photosensitive retinal ganglion cells [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30 (2): 247-254. DOI:10.1038/eye.2015.264.
- [10] Fernandez DC, Chang YT, Hattar S, et al. Architecture of retinal projections to the central circadian pacemaker [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113 (21): 6047-6052. DOI:10.1073/pnas.1523629113.
- [11] Hatori M, Panda S. The emerging roles of melanopsin in behavioral adaptation to light [J]. *Trends Mol Med*, 2010, 16 (10): 435-446. DOI:10.1016/j.molmed.2010.07.005.
- [12] Do MT, Kang SH, Xue T, et al. Photon capture and signalling by

- melanopsin retinal ganglion cells [J]. *Nature*, 2009, 457 ( 7227 ) : 281-287. DOI:10. 1038/nature07682.
- [12] van Gelder RN, Buhr ED. Melanopsin; the tale of the tail [J]. *Neuron*, 2016, 90 ( 5 ) : 909-911. DOI:10. 1016/j. neuron. 2016. 05. 033.
- [13] Yasin B, Kohn E, Peters M, et al. Ectopic expression of mouse melanopsin in drosophila photoreceptors reveals fast response kinetics and persistent dark excitation [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292 ( 9 ) : 3624-3636. DOI:10. 1074/jbc. M116. 754770.
- [14] Moraes MN, de Assis LVM, Magalhães-Marques KK, et al. Melanopsin, a canonical light receptor, mediates thermal activation of clock genes [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7 ( 1 ) : 13977 [2017-11-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5656685/>. DOI: 10. 1038/s41598-017-13939-3.
- [15] McNeill DS, Sheely CJ, Ecker JL, et al. Development of melanopsin-based irradiance detecting circuitry [J/OL]. *Neural Dev*, 2011, 6 : 8 [2017-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3070623/>. DOI:10. 1186/1749-8104-6-8.
- [16] Sekaran S, Lupi D, Jones SL, et al. Melanopsin-dependent photoreception provides earliest light detection in the mammalian retina [J]. *Curr Biol*, 2005, 15 ( 12 ) : 1099-1107. DOI:10. 1016/j. cub. 2005. 05. 053.
- [17] Mao CA, Li H, Zhang Z, et al. T-box transcription regulator Tbr2 is essential for the formation and maintenance of Opn4/melanopsin-expressing intrinsically photosensitive retinal ganglion cells [J]. *J Neurosci*, 2014, 34 ( 39 ) : 13083-13095. DOI:10. 1523/JNEUROSCI. 1027-14. 2014.
- [18] Jain V, Ravindran E, Dhingra NK. Differential expression of Brn3 transcription factors in intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in mouse [J]. *J Comp Neurol*, 2012, 520 ( 4 ) : 742-755. DOI:10. 1002/cne. 22765.
- [19] Hong J, Zeng Q, Wang H, et al. Controlling the number of melanopsin-containing retinal ganglion cells by early light exposure [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 111 : 17-26. DOI:10. 1016/j. exer. 2013. 03. 011.
- [20] Panda S, Sato TK, Castrucci AM, et al. Melanopsin ( Opn4 ) requirement for normal light-induced circadian phase shifting [J]. *Science*, 2002, 298 ( 5601 ) : 2213-2216. DOI: 10. 1126/science. 1076848.
- [21] Panda S, Provencio I, Tu DC, et al. Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice [J]. *Science*, 2003, 301 ( 5632 ) : 525-527. DOI:10. 1126/science. 1086179.
- [22] Hattar S, Lucas RJ, Mrosovsky N, et al. Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice [J]. *Nature*, 2003, 424 ( 6944 ) : 76-81. DOI: 10. 1038/nature01761.
- [23] Güler AD, Ecker JL, Lall GS, et al. Melanopsin cells are the principal conduits for rod-cone input to non-image-forming vision [J]. *Nature*, 2008, 453 ( 7191 ) : 102-105. DOI:10. 1038/nature06829.
- [24] Zhang J, Wang H, Wu S, et al. Regulation of reentrainment function is dependent on a certain minimal number of intact functional ipRGCs in rd mice [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2017, 2017 : 6804853 [2018-03-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5735630/>. DOI: 10. 1155/2017/6804853.
- [25] Lall GS, Revell VL, Momiji H, et al. Distinct contributions of rod, cone, and melanopsin photoreceptors to encoding irradiance [J]. *Neuron*, 2010, 66 ( 3 ) : 417-428. DOI:10. 1016/j. neuron. 2010. 04. 037.
- [26] Esquiva G, Lax P, Cuenca N. Impairment of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells associated with late stages of retinal degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 ( 7 ) : 4605-4618. DOI:10. 1167/iovs. 13-12120.
- [27] Semo M, Coffey P, Gias C, et al. Retrograde melanopsin signaling increases with age in retinal degenerate mice lacking rods and the majority of cones [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 ( 1 ) : 115-125. DOI:10. 1167/iovs. 15-17609.
- [28] 张敬学, 武坤, 刘谦. 小鼠光感受器细胞丢失环境对内光感受性视网膜神经节细胞的影响 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2016, 19 ( 10 ) : 1457-1462. DOI:10. 11723/mtgyxx 1007-9564201610015.
- Zhang JX, Wu S, Liu Q. The effect of classical photoreceptor degeneration on inner photosensitive retinal ganglion cells in rd mice retina [J]. *Chin J Coal Industry Med*, 2016, 19 ( 10 ) : 1457-1462. DOI:10. 11723/mtgyxx 1007-9564201610015.
- [29] Liu MM, Dai JM, Liu WY, et al. Human melanopsin-AAV2/8 transfection to retina transiently restores visual function in rd1 mice [J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9 ( 5 ) : 655-661. DOI:10. 18240/ijo. 2016. 05. 03.
- [30] De Silva SR, Barnard AR, Hughes S, et al. Long-term restoration of visual function in end-stage retinal degeneration using subretinal human melanopsin gene therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114 ( 42 ) : 11211-11216. DOI:10. 1073/pnas. 1701589114.

( 收稿日期:2018-05-31 修回日期:2018-09-07 )

( 本文编辑:刘艳 )

读者 · 作者 · 编者

## 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署名名称应与投稿时文章中署名的相一致, 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、已用非中文文字期刊发表的文稿不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文文字期刊已发表的文稿须征得首次发表期刊的同意。(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或与审稿人的利益关系。(3) 如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

## 欢迎订阅《中华实验眼科杂志》

《中华实验眼科杂志》为中国科技论文统计源期刊、中国中文核心期刊, 月刊, 80 面, 每月 10 日出版, 每期定价 16 元, 邮发代号: 36-13, 国内外公开发售, 欢迎到各地邮局或直接与本刊编辑部联系订阅。联系电话: 0371-87160872。

( 本刊编辑部 )