

RNA-seq 技术及其在糖尿病视网膜病变中的应用

聂泽彤 综述 胡博杰 审校

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼科研究所 天津医科大学眼视光学院 300384

通信作者:胡博杰, Email: bhu07@tmu. edu. cn

【摘要】 RNA-seq 技术是一种使用深度测序技术的转录组学分析方法,利用高通量下一代测序技术来调查、表征和量化转录组,可以迅速全面检测某一物种特定组织特定细胞在某一状态下的几乎所有的转录本和基因序列,已广泛应用于基础研究、临床诊断以及药物研发等领域。多项研究证实其测量精度可与微阵列和定量聚合酶链式反应相媲美。RNA-seq 技术可以准确检测在糖尿病视网膜病变(DR)的发病机制中发挥重要作用的 mRNA 和非编码 RNA。利用这一技术研究 DR 的基因调控及分子机制,有助于寻找 DR 早期诊断和预测预后的生物标志物,全面系统的研究并分析特定生物学过程中的分子作用机制并寻找新的治疗靶点,对 DR 的基础研究和临床治疗都将具有重要意义。本文从 RNA-seq 技术的优势、测序平台的选择、文库制备和数据分析 3 个方面对该技术进行全面系统的阐述,并对该技术在 DR 中取得的进展进行总结和分析。

【关键词】 RNA-seq; 转录组; 基因; 糖尿病视网膜病变

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(81460089); 天津市临床重点学科(专科)建设项目(TJLCZDXKM008)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20190806-00337

RNA-seq and its application in diabetic retinopathy

Nie Zetong, Hu Bojie

Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin Medical University Eye Institute, Tianjin Medical University School of Optometry, Tianjin 300384, China

Corresponding author: Hu Bojie, Email: bhu07@tmu. edu. cn

【Abstract】 RNA-seq is a transcriptome analysis method using deep sequencing technology, which uses high-throughput next-generation sequencing technology to investigate, characterize and quantify transcriptome. It can quickly and comprehensively detect almost all transcripts and gene sequences of specific cells in specific tissue of a species, and has been widely used in basic research, clinical diagnosis and drug development and other fields. Its measurement accuracy has been confirmed comparable to microarray and quantitative polymerase chain reaction by several studies. RNA-seq technology can accurately detect mRNA and non-coding RNA which play important roles in the pathogenesis of diabetic retinopathy (DR). Using this technology to investigate the gene regulation and molecular mechanism of DR is helpful to find biomarkers for early diagnosis and prognosis of DR, to comprehensively and systematically study and analyze the molecular mechanism of specific biological process, and to find new therapeutic targets. The application of RNA-seq will be of great significance for the basic research and clinical treatment of DR. In this article, RNA-seq technology was comprehensively and systematically expounded from three aspects, which were the advantages of RNA-seq technology, the selection of sequencing platform as well as library preparation and data analysis. The progress of this technology in DR research was summarized and analyzed.

【Key words】 RNA-seq; Transcriptome; Gene; Diabetic retinopathy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81460089); Tianjin Clinical Key Discipline Project (TJLCZDXKM008)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20190806-00337

自发现转录组是基因组和蛋白质组间的关键中间体以来,转录本的鉴定和基因表达的量化一直是分子生物学的核心内容^[1]。20 世纪 90 年代初,表达序列标签和基因表达序列

分析是早期分析基因表达的方法,90 年代末,微阵列由于其高通量的特性迅速成为研究基因表达的首选方法^[2-4]。RNA-seq 是一种使用深度测序技术的转录组学分析方法,可准确地捕捉

数千个基因和 RNA 分子亚型,目前已成为转录组基因表达定量的金标准^[5-7]。其利用高通量下一代测序技术来调查、表征和量化转录组,并且允许识别新的外显子、剪接位点和转录本^[8-10]。RNA-seq 现已广泛应用于神经系统、心血管系统、血液系统、消化系统等研究领域,并逐渐取代 DNA 微阵列,成为转录组分析的首选方法^[11]。在眼科研究领域中, RNA-seq 日渐成为一种重要的测序工具,在多种眼科疾病的研究中都取得了一定进展,为进一步明确诊断、发掘潜在致病基因、探索致病机制和临床方法提供新的思路^[12-16]。本文从 RNA-seq 技术的优势、测序平台的选择、文库制备和数据分析以及该技术在糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)中取得的进展进行综述。

1 RNA-seq 技术的优势

RNA-seq 技术与微阵列相比有明显的优势。第一, RNA-seq 可用于检测已知的转录本,也可以识别、表征和量化新的剪接亚型,检测等位基因的特异性表达^[11];而微阵列仅可以对带注释的转录组进行全面采样,不能对整个转录组进行测序、发现新的基因和研究可变剪切转录本^[8,17]。第二,它可以使研究人员对基因组进行正确注释,并在单核苷酸分辨率下定义基因的转录边界和表达单核苷酸多态性^[18]。第三,相对于微阵列而言, RNA-seq 的“背景信号”低,没有量化上限,可以更加准确测定 RNA 的表达水平,因此可以在更大动态范围内检测到转录表达水平的变化情况^[19]。第四, RNA-seq 可以与不同类型的生化分析相结合,分析 RNA 生物学的许多其他方面,如 RNA 蛋白结合、RNA 结构和 RNA 相互作用,或者结合其他组学数据,将基因表达与基因组特征(如表观遗传变化、DNA 序列改变和蛋白质相互作用)联系起来^[6]。

2 RNA-seq 测序平台的选择

在使用 RNA-seq 技术之前,首先要根据试验样本选择一个合适的测序平台,虽然大多数测序平台都遵循相似的处理步骤,但是在处理生物化学和产生阵列的方式上存在差异,因此获得的数据也大不相同^[20]。当 RNA 样本数量有限时,首选 Helicos 测序,用于 Helicos 测序的样品制备步骤相对简单,同时省略了聚合酶链式反应扩增步骤。然而 Helicos 测序有 1 个固有的错误率,所以当要求测序错误率(<1%)时,则首选 Illumina 或 SOLiD,二者相对于其他的测序方式在测序深度和测序能力上有极大的优势。当采用 1 种测序方法无法获取满意结果时,可以联合使用多种 RNA 测序方法,例如首先通过 Illumina 或 SOLiD 获得足够深度的短序列,其次使用 Roche 454 获得长序列,从而获取满意结果^[21-22]。

3 RNA-seq 文库制备和数据分析

在应用 RNA-seq 技术制备文库前需要采用化学水解或酶消化方法将 RNA 或互补 DNA(complementary DNA, cDNA)片段化,以达到适合测序的尺寸,但是部分小 RNA 如微小 RNA(microRNA, miRNA)不需要片段化处理。随后通过使用随机引

物的逆转录酶将 RNA 转化为 cDNA,然后将适配器寡核苷酸连接到 cDNA 进行扩增和测序。测序完成后,用软件来分析测定的序列。测序数据分析主要分为 2 个阶段:首先,必须从数据集中删除测序工件和错误数据;其次,使用合适的定位器将处理后的数据对准参考基因组,并进行下游数据分析^[20]。目前可做的分析有信号通路网络构建(Pathway)、加权基因共表达网络构建(WGCNA)、时间序列分析(Time Course)、功能层次网络构建(GO Network)、基因表达趋势分析(STC)、差异基因统计分析(聚类分析、GO 富集分析、KEGG 富集分析)及其他常规分析。

4 RNA-seq 在 DR 中的应用

DR 是糖尿病常见的微血管并发症,据估计,DR 在成人糖尿病人群中患病率为 34.6%,是工作年龄人群致盲的主要原因^[23]。近年来越来越多的研究表明,miRNA、环状 RNA、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)等非编码 RNA 可作为 DR 早期诊断和预测预后的潜在生物标志物,在 DR 发病机制和进展中发挥重要作用^[24]。RNA-seq 技术可以准确检测在 DR 发病机制中发挥重要作用的 mRNA 和非编码 RNA,为扩大 DR 研究范围以及确定潜在治疗靶点提供基础。

RNA-seq 技术通过检测血清生物标志物有助于早期检测 DR,有望实现 DR 的早发现、早诊断、早治疗。一项研究应用 RNA-seq 分析 2 型糖尿病伴 DR、2 型糖尿病无 DR 患者和健康对照组人群的血清 miRNA 表达差异。发现由 hsa-let-7a-5p、hsa-miR-new-chr5_15976 和 hsa-miR-28-3p 组成的一组 miRNA 对 2 型糖尿病患者有无 DR 的鉴别有非常高的敏感性和特异性;深入研究发现 hsa-let-7a-5p 的过度表达可显著促进人视网膜微血管内皮细胞的增生,从而参与 DR 的发病过程^[25]。另一项研究通过对轻度非增生性 DR 和增生性 DR 患者的血清进行 RNA-seq 分析,发现了 6 个显著差异表达的基因(*CCDC144NL*、*DYX1C1*、*KCNH3*、*LOC100506476*、*LOC285847* 和 *ZNF80*),并交叉验证此类基因表达可以作为早期检测糖尿病患者增生性 DR 的潜在生物标志物^[26]。

RNA-seq 技术有助于准确认识 DR 动物模型病理过程中的基因调控。视网膜的发育依赖于复杂而精确的转录作用和转录调控,糖尿病会引起多种视网膜转录组发生变化^[27]。Liu 等^[28]通过对链脲佐菌素诱导的糖尿病模型大鼠视网膜进行 RNA-seq 分析发现,与正常对照组大鼠相比,糖尿病模型组视网膜中共鉴定出 868 个差异表达基因,其中上调基因 565 个,下调基因 303 个。在差异表达基因中,检测到 94 个凋亡基因和凋亡调节基因,19 个炎症基因,KEGG 通路显著富集分析结果显示细胞黏附分子富集,补体和凝血级联富集,抗原处理和表达富集。Fan 等^[29]通过对患有 2 型糖尿病的食蟹猕猴的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞进行 RNA-seq 分析发现,与非糖尿病组相比糖尿病组 RPE 细胞中共有 2 744 个差异表达基因,其中上调基因 1 694 个,下调基因 1 050 个,这些差异表达基因主要与补体激活, AGE/RAGE 激活和炎症反应有关。

RNA-seq 技术有助于寻找 DR 潜在治疗靶点。Dong 等^[30]通过对高糖诱导的猴视网膜血管内皮细胞进行 RNA-seq 分析发现,与正常对照组相比高糖组有 449 个差异表达基因,其中上调基因 297 个,下调基因 152 个,进一步研究发现其中 *BMP4* 基因表达可能是 DR 抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和抗纤维化治疗的潜在靶点。Niu 等^[31]分别对高糖联合抗 VEGF、高糖联合抗 VEGF 及结缔组织生长因子双靶点干预作用下的 2 个组猴视网膜血管内皮细胞进行 RNA-seq 分析,发现卵泡抑素样蛋白 1 可能参与了 DR 的发病过程,是 DR 潜在的基因治疗靶点。

RNA-seq 技术可精确揭示不同因素对 DR 模型干预后分子特征的变化,有助于探索其分子作用机制。吴绵绵等^[32]通过 RNA-seq 探索 α -黑素细胞刺激素 (α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH) 对高糖高脂刺激下视网膜血管内皮细胞中 mRNA 及 lncRNA 表达的影响,发现 α -MSH 可能通过上调 lncRNA 的表达来下调下游基因的 mRNA 表达。Savage 等^[33]应用 RNA-seq 技术检测过氧化物酶体增生物激活受体 β/δ (PPAR β/δ) 的拮抗剂和反向激动剂 GSK0660 在肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 诱导视网膜内皮细胞的炎症中的作用,发现 GSK0660 可阻断 TNF- α 对白细胞募集相关细胞因子 CCL8、CCL17 和 CXCL10 表达的影响,从而干预 TNF- α 诱导的视网膜白细胞停滞,影响细胞增生、创伤反应、细胞识别和钙离子依赖性的胞吐作用。

DR 是一种多因素的视网膜进展性疾病,其发病机制复杂,涉及多种不同的细胞、分子和通路。RNA-seq 有可能提供关于 DR 的发病机制、未知通路和网络有价值且详细的信息,有助于更全面地探索 DR 的基因调控及分子机制,为 DR 的早期诊断、预防和寻找新的治疗靶点提供帮助。虽然 RNA-seq 已经成为各研究领域普遍使用的一项工具,但是其仍然面临许多挑战,例如大分子 RNA 的分割以及对庞大数据集进行分析^[7-8,34]。此外,RNA-seq 不能对单个细胞的基因组和转录组进行测序,无法识别样本中不同细胞之间的异质性^[35]。然而随着越来越多的深入研究的进行,RNA-seq 技术会更加优化,其未来的发展将为临床医生诊断和治疗眼科疾病提供更强有力的帮助。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Conesa A, Madrigal P, Tarazona S, et al. A survey of best practices for RNA-seq data analysis [J/OL]. *Genome Biol*, 2016, 17: 13 [2019-06-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26813401>. DOI: 10.1186/s13059-016-0881-8.
- Adams MD, Kelley JM, Gocayne JD, et al. Complementary DNA sequencing: expressed sequence tags and human genome project [J]. *Science*, 1991, 252 (5013): 1651-1656. DOI: 10.1126/science.2047873.
- Velculescu VE, Zhang L, Vogelstein B, et al. Serial analysis of gene expression [J]. *Science*, 1995, 270 (5235): 484-487. DOI: 10.1126/science.270.5235.484.
- Lashkari DA, DeRisi JL, McCusker JH, et al. Yeast microarrays for genome wide parallel genetic and gene expression analysis [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94 (24): 13057-13062 [2019-06-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9371799>. DOI: 10.1073/pnas.94.24.13057.
- Zhao S, Zhang Y, Gordon W, et al. Comparison of stranded and non-stranded RNA-seq transcriptome profiling and investigation of gene overlap [J/OL]. *BMC Genomics*, 2015, 16: 675 [2019-06-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26334759>. DOI: 10.1186/s12864-015-1876-7.
- Owen N, Moosajee M. RNA-sequencing in ophthalmology research: considerations for experimental design and analysis [J/OL]. *Ther Adv Ophthalmol*, 2019, 11: 2515841419835460 [2019-06-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30911735>. DOI: 10.1177/2515841419835460.
- Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics [J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10 (1): 57-63. DOI: 10.1038/nrg2484.
- Farkas MH, Au ED, Sousa ME, et al. RNA-Seq: improving our understanding of retinal biology and disease [J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5 (9): a017152 [2020-06-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25722474>. DOI: 10.1101/cshperspect.a017152.
- Morin R, Bainbridge M, Fejes A, et al. Profiling the HeLa S3 transcriptome using randomly primed cDNA and massively parallel short-read sequencing [J]. *Biotechniques*, 2008, 45 (1): 81-94. DOI: 10.2144/000112900.
- Gao M, Zhong A, Patel N, et al. High throughput RNA sequencing utility for diagnosis and prognosis in colon diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (16): 2819-2825. DOI: 10.3748/wjg.v23.i16.2819.
- Kukurba KR, Montgomery SB. RNA sequencing and analysis [J]. *Cold Spring Harb Protoc*, 2015, 2015 (11): 951-969. DOI: 10.1101/pdb.top084970.
- Zhang Q, Zhang J, Gong M, et al. Transcriptome analysis of the gene expression profiles associated with fungal keratitis in mice based on RNA-Seq [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61 (6): 32 [2020-06-09]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32539135>. DOI: 10.1167/iovs.61.6.32.
- Tie J, Chen D, Guo J, et al. Transcriptome-wide study of the response of human trabecular meshwork cells to the substrate stiffness increase [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121 (5-6): 3112-3123. DOI: 10.1002/jcb.29578.
- Li P, Yu H, Zhang G, et al. Identification and characterization of N6-methyladenosine circRNAs and methyltransferases in the lens epithelium cells from age-related cataract [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61 (10): 13 [2020-06-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32761139>. DOI: 10.1167/iovs.61.10.13.
- Robinson R, Brown D, Churchwell L, et al. RNA-Seq analysis reveals gene expression changes induced by IL-6 trans-signaling activation in retinal endothelial cells [J/OL]. *Cytokine*, 2021, 139: 155375 [2020-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33383381>. DOI: 10.1016/j.cyt.2020.155375.
- Zhu L, Li S, He S, et al. The critical role of m6A methylation in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy [J/OL]. *Eye Vis (Lond)*, 2020, 7 (1): 55 [2021-04-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33292635>. DOI: 10.1186/s40662-020-00221-3.
- Rao MS, Van Vleet TR, Ciurlionis R, et al. Comparison of RNA-Seq and microarray gene expression platforms for the toxicogenomic evaluation of liver from short-term rat toxicity studies [J/OL]. *Front Genet*, 2018, 9: 636 [2021-04-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30723492>. DOI: 10.3389/fgene.2018.00636.
- Peters TJ, French HJ, Bradford ST, et al. Evaluation of cross-platform and interlaboratory concordance via consensus modelling of genomic measurements [J]. *Bioinformatics*, 2019, 35 (4): 560-570. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty675.
- Wang J, Dean DC, Hornicek FJ, et al. RNA sequencing (RNA-Seq) and its application in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152 (1): 194-201. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.10.002.
- Chu Y, Corey DR. RNA sequencing: platform selection, experimental design, and data interpretation [J]. *Nucleic Acid Ther*, 2012, 22 (4):

- 271-274. DOI:10.1089/nat.2012.0367.
- [21] Han Y, Gao S, Muegge K, et al. Advanced applications of RNA sequencing and challenges[J]. *Bioinform Biol Insights*, 2015, 9(Suppl 1): 29-46. DOI:10.4137/BBI.S28991.
- [22] Dalloul RA, Long JA, Zimin AV, et al. Multi-platform next-generation sequencing of the domestic turkey (*Meleagris gallopavo*): genome assembly and analysis [J/OL]. *PLoS Biol*, 2010, 8(9): e1000475 [2021-04-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20838655>. DOI:10.1371/journal.pbio.1000475.
- [23] Zeng Y, Cao D, Yu H, et al. Comprehensive analysis of vitreous humor chemokines in type 2 diabetic patients with and without diabetic retinopathy[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(7): 797-805. DOI:10.1007/s00592-019-01317-6.
- [24] Shaker OG, Abdelaleem OO, Mahmoud RH, et al. Diagnostic and prognostic role of serum miR-20b, miR-17-3p, HOTAIR, and MALAT1 in diabetic retinopathy[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(3): 310-320. DOI:10.1002/iub.1970.
- [25] Liang Z, Gao KP, Wang YX, et al. RNA sequencing identified specific circulating miRNA biomarkers for early detection of diabetes retinopathy [J/OL]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(3): E374-374E385 [2021-04-06]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29812988>. DOI:10.1152/ajpendo.00021.2018.
- [26] Pan J, Liu S, Farkas M, et al. Serum molecular signature for proliferative diabetic retinopathy in Saudi patients with type 2 diabetes[J]. *Mol Vis*, 2016, 22: 636-645.
- [27] 王斌, 张燕. 长非编码 RNA 在视网膜发育和眼部病变中的作用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(1): 79-82. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.017.
- Wang B, Zhang Y. Effect of long noncoding RNA on retinal development and ocular diseases[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(1): 79-82. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.017.
- [28] Liu YJ, Lian ZY, Liu G, et al. RNA sequencing reveals retinal transcriptome changes in STZ-induced diabetic rats[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3): 2101-2109. DOI:10.3892/mmr.2016.4793.
- [29] Fan S, Yang Z, Liu Y, et al. Extensive sub-RPE complement deposition in a nonhuman primate model of early-stage diabetic retinopathy [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(3): 30 [2021-04-05]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33749721>. DOI:10.1167/iovs.62.3.30.
- [30] Dong L, Zhang Z, Liu X, et al. RNA sequencing reveals BMP4 as a basis for the dual-target treatment of diabetic retinopathy[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(2): 225-240. DOI:10.1007/s00109-020-01995-8.
- [31] Niu R, Nie ZT, Liu L, et al. Follistatin-like protein 1 functions as a potential target of gene therapy in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(6): 8643-8664. DOI:10.18632/aging.202678.
- [32] 吴绵绵, 郭芳, 李亚红, 等. α -黑素细胞刺激素作用后高糖高脂下视网膜血管内皮细胞差异表达基因分析[J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(9): 694-700. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.09.002.
- Wu MM, Guo F, Li YH, et al. Differentially expressed genes analysis of retinal vascular endothelial cells under hyperglycemia and hyperlipidemia induced by α -melanocyte-stimulating hormone [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(9): 694-700. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.09.002.
- [33] Savage SR, McCollum GW, Yang R, et al. RNA-seq identifies a role for the PPAR β / δ inverse agonist GSK0660 in the regulation of TNF α -induced cytokine signaling in retinal endothelial cells[J]. *Mol Vis*, 2015, 21: 568-576.
- [34] Maldonado-Carmona N, Vázquez-Hernández M, Patiño Chávez OJ, et al. Impact of ~omics in the detection and validation of potential anti-infective drugs[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2019, 48: 1-7. DOI:10.1016/j.coph.2019.02.008.
- [35] Haque A, Engel J, Teichmann SA, et al. A practical guide to single-cell RNA-sequencing for biomedical research and clinical applications [J/OL]. *Genome Med*, 2017, 9(1): 75 [2021-04-05]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28821273>. DOI:10.1186/s13073-017-0467-4.

(收稿日期:2019-08-06 修回日期:2021-04-06)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿及其流程

依据中华医学会系列杂志论文发表后撤稿的推荐规范,如发生下列情况本刊将予以撤稿处理:(1)编辑部收到举报并已经证实论文存在较严重的不可信、学术不端或非主观的错误,以致于该论文所报道的发现和结果不可信。(2)论文存在剽窃问题。(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范。(4)未被允许的重复发表。(5)在稿件发表流程中存在严重缺陷。上述问题经编辑部严格调查属实后,本刊编辑部将按照撤稿流程分别在纸版期刊、本刊网站刊登撤稿声明,刊登前编辑部和所有作者就撤稿声明的内容达成一致,以保证各方利益。但在无法就撤稿声明的内容与作者达成一致时,如已有充足证据表明必须撤稿,本刊将尽快刊出撤稿声明。撤稿声明对所有读者免费开放,以最大限度地减少该论文发表带来的负面影响。编辑对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿拥有最终决定权。

本刊征稿启事

《中华实验眼科杂志》是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办、河南省眼科研究所 河南省立眼科医院承办的眼科专业学术期刊,月刊,每月 10 日出版。本刊的报道范围主要为眼科基础和临床研究领域领先的科研成果,主要栏目设有专家述评、实验研究、临床研究、调查研究、综述、病例报告等,学术内容涉及眼科疾病的基因学研究、基因诊断和基因靶向治疗、眼科遗传学研究、分子生物学研究、眼科微生物学研究、眼科药理学研究、眼科生物材料研究、眼科表观遗传研究、眼科疾病的动物模型、眼科疾病的流行病学研究、眼科疾病的多中心或单中心随机对照临床试验、循证医学临床实践及眼科疾病的临床研究等。本刊拟刊出海外学者的中文或英文原创性论文或评述类文章,欢迎国内外眼科研究人员踊跃投稿。

(本刊编辑部)