· 综　　述 ·

LncRNA 在年龄相关性眼病中的调控作用研究进展

成天禹[1]　综述　管怀进[2]　审校

[1]上海交通大学附属第六人民医院眼科，上海 200233；[2]南通大学附属医院眼科，南通 226100

通信作者：管怀进，Email：guanhjeye@163. com

【摘要】 长链非编码 RNA（lncRNA）是一类长度大于 200 个核苷酸并且不具备编码蛋白质功能的转录本。LncRNA 在人类各种疾病中发挥的调控作用越来越受到重视，成为新的研究热点。近年来研究发现，与健康个体相比，lncRNA 在年龄相关性黄斑变性（AMD）和年龄相关性白内障（ARC）患者中表达异常。LncRNA ZNF503-AS1、BANCR、MEG3 可通过各自的机制影响视网膜色素上皮细胞功能，从而导致 AMD 的发展；lncRNA MIAT、TUG1、H19 可通过竞争性结合微小 RNA 发挥重要的调控机制，从而影响 ARC 的发生和发展。本文主要综述 AMD 和 ARC 相关 lncRNA 领域中的研究进展，揭示不同 lncRNA 在其中发挥的作用机制，为阐明疾病机制提供新的视角，并为其诊疗提供新的生物标志物选择。

【关键词】 长链非编码 RNA；年龄相关性黄斑变性；年龄相关性白内障

基金项目： 国家自然科学基金项目（81770906）

DOI：10. 3760/cma. j. cn115989-20190125-00035

Research progress on regulation of lncRNA in age-related ophthalmopathy

Cheng Tianyu[1], *Guan Huaijin*[2]

[1]*Department of Ophthalmology, Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China*; [2]*Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226100, China*

Corresponding author: Guan Huaijin, Email: guanhjeye@163. com

[**Abstract**] Long non-coding RNA (lncRNA) is a class of transcripts longer than 200 nucleotides, which do not have the function of coding proteins. Widely involved in the progress of various human diseases, lncRNA has become a new research hotspot and the regulatory role of it has been paid more and more attention. Studies in recent years found that lncRNA is abnormally expressed in age-related macular degeneration (AMD) and age-related cataract (ARC) compared with healthy individuals. LncRNA ZNF503-AS1, BANCR and MEG3 can play important roles in regulating function of retinal pigment epithelial cell, which can lead to the development of AMD. LncRNA MIAT, TUG1 and H19 can have important regulatory effects through competitive binding with microRNAs, thus affecting the occurrence and development of ARC. This article reviewed the research progress of lncRNA in the AMD and ARC related field, revealed the role of different lncRNAs in the diseases, provided a new perspective for elucidating the mechanism of the diseases and found a new biomarker for the diagnosis and treatment of the diseases.

[**Key words**] Long non-coding RNA; Age-related macular degeneration; Age-related cataract

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770906)

DOI：10. 3760/cma. j. cn115989-20190125-00035

在人类基因组中，只有不超过 2% 的基因序列可编码为蛋白质，剩下的绝大部分为非编码 RNA（non-coding RNA, ncRNA）[1]。近年来，人们发现 ncRNA 能通过多种机制参与调控真核生物的生长发育，影响 DNA 复制、转录调控、染色质修饰等。长链非编码 RNA（long non-coding RNA, lncRNA）是一类长度大于 200 个核苷酸并且无编码蛋白质功能的转录本[2]，其广泛存在于哺乳动物中，主要从表观调控、转录调控及转录后调控等方面发挥调控作用。年龄相关性黄斑变性（age-related macular degeneration, AMD）和年龄相关性白内障（age-related cataract, ARC）是主要的年龄相关性眼部疾病，其导致的不可逆视力损伤严重影响患者生活质量，因此早期诊断及治疗尤为重要。近年来，研究发现 lncRNA 在年龄相关性疾病中发挥着重要的生物学作用，如 lncRNA BACE1-AS 能调节阿尔茨海默病关键酶 BACE1 的表达水平[3]，lncRNA MALAT1 能上调帕金森病致病基因 α-突触核蛋白水平[4]，lncRNA SENCR 影响血管平滑肌细胞的迁移和增生，并能调控血管内皮细胞的分化，影响动脉粥样硬化的发展[5]。本文主要就 lncRNA 在 AMD 和 ARC 中的研究进展进行综述，为探讨其病因机制及诊疗提供新依据。

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

1　LncRNA 概述

LncRNA 由 RNA 聚合酶Ⅱ(RNA polymeraseⅡ, RNAPⅡ或 PolⅡ)催化转录而来,因缺乏有效的开放阅读框(open reading frame, ORF)而不具有编码蛋白质的功能[6],其主要有以下功能:(1)通过结合表观遗传相关蛋白,募集染色质重构和修饰复合体到特定位点,调控相关基因的表达。(2)通过碱基配对与靶基因竞争性结合微小 RNA(microRNA, miRNA),从而调控靶基因的表达,调节细胞活动。(3)可作为 miRNA 前体,直接影响靶基因 miRNA 的表达。(4)影响下游靶基因的转录因子与启动子结合,从而调控靶基因转录。(5)参与 mRNA 转录后对基因表达的调控,如前体转化、可变剪切、RNA 编辑等。随着对 lncRNA 的深入研究,发现有些 lncRNA 具有一类高编码可能性的小开放阅读框(small ORF, smORF),并且其编码的特定小肽具有重要的生物学意义[7-8]。这些研究进一步拓展了对 lncRNA 的传统认知,并丰富了 lncRNA 发挥功能的多样性。

2　LncRNA 与 AMD

AMD 是由于视网膜黄斑区发生不可逆退行性改变和新生血管形成,从而导致进行性视力下降,是 50 岁以上人群常见的致盲眼病,其全球发病率约为 8.7%[9-10]。临床上,AMD 可分为干性(非新生血管性或萎缩性)和湿性(新生血管性或渗出性)AMD[11]。干性 AMD 是常见的类型,其主要特征是玻璃膜疣数量增多、直径增大,视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞进行性萎缩、色素不规则,以及视敏度上的分级损失[12]。虽然湿性 AMD 占患者总比例较少,但约 90% AMD 相关的视力丧失均与湿性 AMD 有关,并且病程发展迅速[13]。目前临床上主要采用抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗 AMD,但其治疗复发率高,且有可能导致严重的不良反应。因此,了解 AMD 潜在发病机制中的关键因素并为 AMD 的合理治疗提供依据尤为重要。近年来,越来越多的研究发现 lncRNA 调控的分子机制在 AMD 的病程发展中具有重要作用,我们也需要更加详细地了解 AMD 的发病机制,从而开发治疗 AMD 的有效药物。

2.1　LncRNA ZNF503-AS1 与 AMD

Zhao 等[14]研究发现,RPE 细胞的去分化促进了 AMD 的发展。Chen 等[15]研究中使用微阵列的方法鉴定人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cells, hiPSCs)和 hiPSCs 衍生 RPE 细胞中的 lncRNA 表达谱。最初鉴定发现了 217 个差异表达的 lncRNA,其中有 13 个 lncRNA 显示出超过一般变化 2 倍以上的改变。LncRNA ZNF503-AS1 定位于染色体 10q22.2 上,主要存在于 RPE 细胞的细胞质中,其表达随着 RPE 细胞的分化过程一起上调,并且在 AMD 患者的 RPE 细胞中下调。体外研究表明,lncRNA ZNF503-AS1 的缺失可抑制 RPE 细胞分化,促进其增生和迁移。由于 lncRNA ZNF503-AS1 是从 ZNF503 基因座的反义链转录得到,该研究进一步揭示了其在 ZNF503 表达中的调控作用,lncRNA ZNF503-AS1 与 ZNF503 表达呈正相关。该研究结果还表明,ZNF503 可以抑制 RPE 分化,促进其增生和迁移。因此,lncRNA ZNF503-AS1 能通过下调 ZNF503 表达促进 RPE 细胞分化,影响 AMD 的发展。此外,核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)被认为是 lncRNA ZNF503-AS1 潜在的上游转录因子,其可能通过调节 ZNF503-AS1 的表达来促进 RPE 细胞分化。可见,lncRNA ZNF503-AS1 的上下游机制均能调控 RPE 细胞的分化,从而影响 AMD 的发展。LncRNA ZNF503-AS1 在 AMD 病理学中的潜在作用研究可能有助于 AMD 患者的治疗。

2.2　LncRNA BANCR 与 AMD

LncRNA BANCR 是长 693 bp 且由 BRAF 激活转录的非编码 RNA,位于 9 号染色体。有研究发现该 lncRNA 能调节上皮-间充质转化[16]。此外,Su 等[17]研究发现,lncRNA BANCR 在视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)肿瘤组织及细胞系中的表达水平显著升高,能促进细胞的增生、迁移及侵袭能力。Kutty 等[18]研究发现,促炎性细胞因子干扰素(interferon, IFN)-γ、白细胞介素-1β 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α 能显著降低 RPE 细胞分化过程中的关键基因表达,并能改变 RPE 细胞的形态。该研究中通过芯片分析已知 lncRNA 的表达差异,发现 lncRNA BANCR 表达水平升高,IFN-γ 能通过激活 JAK-STAT1 信号通路增加 lncRNA BANCR 的表达,并且 JAK 阻断剂能抑制该 lncRNA 的表达。该研究揭示了 AMD 中促炎性细胞因子通过调控 lncRNA 表达水平发挥上游机制,从而影响 RPE 细胞的功能。

2.3　LncRNA MEG3 与 AMD

LncRNA MEG3 在许多人类正常组织中表达,但研究发现在许多类型的肿瘤和肿瘤细胞系中其表达缺失,可作为潜在的肿瘤抑制因子。之前的研究表明,lncRNA MEG3 在糖尿病视网膜病变和 RB 组织标本中表达水平降低,其低表达有助于 RPE 细胞的增生与迁移[19-20]。有研究认为,长期光照暴露会使机体氧化应激水平升高,视网膜色素变性导致黄斑区色素沉着,从而损害视力,加速 AMD 进展[21]。Zhu 等[22]通过体外细胞光照模型和建立光诱导视网膜退行性变性小鼠模型发现,lncRNA MEG3 表达水平随着光照暴露时间的延长而升高;在过氧化氢诱导体外氧化应激细胞模型中,lncRNA MEG3 的表达水平亦随着氧化应激水平的升高而升高;之后,通过在小鼠模型中沉默 lncRNA MEG3 能显著降低凋亡的视网膜细胞数目,且能增加视紫红质含量,与细胞模型实验结果一致,表明沉默该 lncRNA 能改善光诱导的视网膜退行性病变,其可能是通过直接激活 p53 的表达来实现。可见,lncRNA MEG3 的表达水平及多功能的分子调控机制在视网膜病变中具有重要作用。

3　LncRNA 与 ARC

ARC 是全世界视力低下和致盲的常见原因[23],其主要表现为晶状体透明度降低或者颜色改变导致光学质量下降的退行性改变。ARC 是环境、营养、代谢和遗传等多种因素对晶状体长期综合作用的结果。目前,手术成为白内障常见的治疗方法,但其手术并发症的风险仍然无法完全避免,如后囊膜混浊等。并且,白内障患者数量多、医疗资源分布不均衡、手术费用

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

昂贵也给其手术治疗带来不便[24-25]。因此,研究 ARC 发病机制,为其寻找非手术治疗方法成为研究热点,lncRNA 的发现为全面阐释 ARC 的发病机制提供了新的视角。

3.1　LncRNA MIAT 与 ARC

LncRNA MIAT 最先由 Ishii 等[26]发现,是一种心肌梗死相关转录物,在血管动脉粥样硬化进程中起调控作用。Shen 等[27]通过芯片分析检测透明晶状体与混浊晶状体中 lncRNA 的表达,结果显示有 38 个 lncRNA 表达存在差异,通过增加样本量分析,lncRNA MIAT 在混浊晶状体中表达显著增加;并且,通过检测青光眼、增生性玻璃体视网膜病变、眼外伤患者的血液和房水,白内障患者 lncRNA MAIT 表达水平明显增加,说明 lncRNA MIAT 可能是白内障发生的潜在标志物。后续研究表明,抑制 lncRNA MIAT 能导致过氧化氢诱导的晶状体上皮细胞(lens epithelial cell, LEC)氧化应激模型中细胞增生能力下降及细胞凋亡,其通过结合 miR-150-5P 经 AKT 信号通路调节 LEC 增生与凋亡。同时,降低 lncRNA MIAT 表达水平也能抑制 TNF-α 诱导的细胞增生和迁移,从而减少后发性白内障的形成。此研究揭示了在常见的眼部疾病中,lncRNA MIAT 可能是白内障特有的潜在生物标志物,为白内障患者诊断提供了新的理论依据。

3.2　LncRNA TUG1 与 ARC

LncRNA TUG1 是长度为 7.1 kb 的 lncRNA,位于人染色体 22q12.2,其首次鉴定为牛磺酸作用后视网膜细胞上调的基因,是视网膜光感受器正常发育所必需的[28]。研究发现,lncRNA TUG1 在胃癌、结直肠癌、神经胶质瘤等肿瘤中发挥重要作用,主要通过 ceRNA 模式与转录因子竞争性结合 miRNA、调控细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子及影响肿瘤血管生成等途径参与肿瘤的发生和发展。Li 等[29]在正常透明晶状体和白内障患者 LEC 中验证 lncRNA TUG1 和 Caspase-3 表达水平升高,其竞争性结合的 miR-421 表达水平降低。在紫外线照射 LEC 诱导凋亡模型中,lncRNA TUG1 过表达能使 LEC 的凋亡率升高,反之,抑制其表达则使其凋亡率降低,同时敲减 lncRNA TUG1 和 miR-421 又能使 LEC 凋亡率升高。LncRNA TUG1 调控 LEC 凋亡水平的主要机制是通过抑制 miR-421 表达水平,从而升高 Caspase-3 表达水平,促进 LEC 凋亡,导致 ARC 的发展。可见,lncRNA TUG1 高表达促进了 ARC 的发展,其可能成为 ARC 患者潜在的治疗靶点。

3.3　LncRNA H19 与 ARC

LncRNA H19 是与 *IGF2* 基因印记相关的 lncRNA,位于人类染色体 11p.15.5[30]。研究发现,lncRNA H19 在多种人类肿瘤组织中存在表达差异,且其表达水平与肿瘤复发、转移及预后密切相关。Liu 等[31]通过对核型 ARC lncRNA 测序分析及后续扩大样本发现,在核型 ARC 中随着疾病程度的加重 lncRNA H19 表达水平越来越高。LncRNA H19 水平增高能促进细胞增生和迁移,减少细胞凋亡。同时,lncRNA H19 的第一外显子区可编码并释放 miR-675[32],miR-675 可直接结合 CRYAA 的 3′-非翻译区,抑制该基因表达,影响晶状体的清晰度和折射率,从而参与 ARC 的发展。

高通量测序技术的发展很大程度上促进了 lncRNA 的研究,通过对健康标本和疾病标本的测序分析,可以得到差异表达的 lncRNA,这些差异表达的 lncRNA 作为潜在的靶标基因,能调控不同的分子机制从而影响年龄相关性眼部疾病的发展。LncRNA 在年龄相关性眼部疾病中的研究仍然处于起步阶段,虽然目前已发现部分 lncRNA 与 AMD 和 ARC 的发展相关并进行了鉴定,但已经明确具有重要分子生物功能的 lncRNA 仍然相对较少。同时,已发现的 lncRNA 相关疾病的特异性也有待继续深入研究,这就为 lncRNA 临床靶向诊疗设计带来了新的挑战。相信随着研究手段的不断创新与发展,lncRNA 有望成为年龄相关性眼部疾病诊疗中的新型生物标志物或新的治疗靶点。

利益冲突　所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells[J]. Nature, 2012, 489(7414): 101-108. DOI: 10.1038/nature11233.

[2] Guttman M, Amit I, Garber M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals[J]. Nature, 2009, 458(7235): 223-227. DOI: 10.1038/nature07672.

[3] Modarresi F, Faghihi MA, Patel NS, et al. Knockdown of BACE1-AS nonprotein-coding transcript modulates beta-amyloid-related hippocampal neurogenesis[J/OL]. Int J Alzheimers Dis, 2011, 2011: 929042[2022-03-01]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3139208/. DOI: 10.4061/2011/929042.

[4] Zhang QS, Wang ZH, Zhang JL, et al. Beta-asarone protects against MPTP-induced Parkinson's disease via regulating long non-coding RNA MALAT1 and inhibiting α-synuclein protein expression[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 83: 153-159. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.06.017.

[5] Boulberdaa M, Scott E, Ballantyne M, et al. A role for the long noncoding RNA SENCR in commitment and function of endothelial cells[J]. Mol Ther, 2016, 24(5): 978-990. DOI: 10.1038/mt.2016.41.

[6] Mattick JS, Taft RJ, Faulkner GJ. A global view of genomic information—moving beyond the gene and the master regulator[J]. Trends Genet, 2010, 26(1): 21-28. DOI: 10.1016/j.tig.2009.11.002.

[7] Slavoff SA, Mitchell AJ, Schwaid AG, et al. Peptidomic discovery of short open reading frame-encoded peptides in human cells[J]. Nat Chem Biol, 2013, 9(1): 59-64. DOI: 10.1038/nchembio.1120.

[8] Bazin J, Baerenfaller K, Gosai SJ, et al. Global analysis of ribosome-associated noncoding RNAs unveils new modes of translational regulation[J/OL]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(46): E10018-E10027[2022-03-01]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5699049/. DOI: 10.1073/pnas.1708433114.

[9] Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Lancet Glob Health, 2014, 2(2): e106-e116[2022-03-04]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25104651/. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.

[10] Nazari H, Zhang L, Zhu D, et al. Stem cell based therapies for age-related macular degeneration: the promises and the challenges[J]. Prog Retin Eye Res, 2015, 48: 1-39. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.06.004.

[11] Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration[J]. Lancet, 2012, 379(9827): 1728-1738. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7.

[12] Gehrs KM, Jackson JR, Brown EN, et al. Complement, age-related

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

macular degeneration and a vision of the future[J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(3): 349-358. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.18.
[13] Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies[J]. Surv Ophthalmol, 2003, 48(3): 257-293. DOI: 10.1016/s0039-6257(03)00030-4.
[14] Zhao C, Yasumura D, Li X, et al. mTOR-mediated dedifferentiation of the retinal pigment epithelium initiates photoreceptor degeneration in mice[J]. J Clin Invest, 2011, 121(1): 369-383. DOI: 10.1172/JCI44303.
[15] Chen X, Jiang C, Qin B, et al. LncRNA ZNF503-AS1 promotes RPE differentiation by downregulating ZNF503 expression [J/OL]. Cell Death Dis, 2017, 8(9): e3046[2022-03-04]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5636965/. DOI: 10.1038/cddis.2017.382.
[16] Guo Q, Zhao Y, Chen J, et al. BRAF-activated long non-coding RNA contributes to colorectal cancer migration by inducing epithelial-mesenchymal transition[J]. Oncol Lett, 2014, 8(2): 869-875. DOI: 10.3892/ol.2014.2154.
[17] Su S, Gao J, Wang T, et al. Long non-coding RNA BANCR regulates growth and metastasis and is associated with poor prognosis in retinoblastoma[J]. Tumour Biol, 2015, 36(9): 7205-7211. DOI: 10.1007/s13277-015-3413-3.
[18] Kutty RK, Samuel W, Duncan T, et al. Proinflammatory cytokine interferon-γ increases the expression of BANCR, a long non-coding RNA, in retinal pigment epithelial cells[J]. Cytokine, 2018, 104: 147-150. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.10.009.
[19] Qiu GZ, Tian W, Fu HT, et al. Long noncoding RNA-MEG3 is involved in diabetes mellitus-related microvascular dysfunction[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 471(1): 135-141. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.164.
[20] Gao Y, Lu X. Decreased expression of MEG3 contributes to retinoblastoma progression and affects retinoblastoma cell growth by regulating the activity of Wnt/β-catenin pathway[J]. Tumour Biol, 2016, 37(2): 1461-1469. DOI: 10.1007/s13277-015-4564-y.
[21] Wenzel A, Grimm C, Samardzija M, et al. Molecular mechanisms of light-induced photoreceptor apoptosis and neuroprotection for retinal degeneration[J]. Prog Retin Eye Res, 2005, 24(2): 275-306. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2004.08.002.
[22] Zhu YX, Yao J, Liu C, et al. Long non-coding RNA MEG3 silencing protects against light-induced retinal degeneration [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496(4): 1236-1242. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.177.
[23] Cai M, Li J, Lin S, et al. Mitochondria-targeted antioxidant peptide SS31 protects cultured human lens epithelial cells against oxidative stress [J]. Curr Eye Res, 2015, 40(8): 822-829. DOI: 10.3109/02713683.2014.959607.
[24] Meacock WR, Spalton DJ, Boyce J, et al. The effect of posterior capsule opacification on visual function[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(11): 4665-4669. DOI: 10.1167/iovs.02-0634.
[25] Solborg Bjerrum S, Mikkelsen KL, la Cour M. Epidemiology of 411 140 cataract operations performed in public hospitals and private hospitals/clinics in Denmark between 2004 and 2012[J]. Acta Ophthalmol, 2015, 93(1): 16-23. DOI: 10.1111/aos.12576.
[26] Ishii N, Ozaki K, Sato H, et al. Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction[J]. J Hum Genet, 2006, 51(12): 1087-1099. DOI: 10.1007/s10038-006-0070-9.
[27] Shen Y, Dong LF, Zhou RM, et al. Role of long non-coding RNA MIAT in proliferation, apoptosis and migration of lens epithelial cells: a clinical and *in vitro* study[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(3): 537-548. DOI: 10.1111/jcmm.12755.
[28] Young TL, Matsuda T, Cepko CL. The noncoding RNA taurine upregulated gene 1 is required for differentiation of the murine retina [J]. Curr Biol, 2005, 15(6): 501-512. DOI: 10.1016/j.cub.2005.02.027.
[29] Li G, Song H, Chen L, et al. TUG1 promotes lens epithelial cell apoptosis by regulating miR-421/caspase-3 axis in age-relatedcataract [J]. Exp Cell Res, 2017, 356(1): 20-27. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.04.002.
[30] Marášek P, Dzijak R, Studenyak I, et al. Paxillin-dependent regulation of *IGF2* and *H19* gene cluster expression [J]. J Cell Sci, 2015, 128(16): 3106-3116. DOI: 10.1242/jcs.170985.
[31] Liu X, Liu C, Shan K, et al. Long non-coding RNA H19 regulates human lens epithelial cellsfunction[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(1): 246-260. DOI: 10.1159/000494003.
[32] Tsang WP, Ng EK, Ng SS, et al. Oncofetal H19-derived miR-675 regulates tumor suppressor RB in human colorectal cancer [J]. Carcinogenesis, 2010, 31(3): 350-358. DOI: 10.1093/carcin/bgp181.

（收稿日期：2022-03-25　修回日期：2022-08-18）

（本文编辑：刘艳　施晓萌）

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、兰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；而彩色印刷品是兰、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。

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和中国中文核心期刊、中国科学引文数据库（CSCD）核心期刊，月刊，96 面，每月 10 日出版，每期定价 26 元，邮发代号：36-13，国内外公开发行，欢迎到各地邮局订阅或直接与本刊编辑部联系订购。联系电话：0371-87160872。

（本刊编辑部）

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究