

视锥细胞环核苷酸门控通道研究进展

徐建华 综述 张兆奉 杜晶 审校

【摘要】 环核苷酸门控(CNG)通道是由环核苷酸活化的离子通道,其在视觉和嗅觉信号传导过程中发挥重要作用。CNG 通道蛋白由 6 个不同基因编码,包含 4 个 A 亚单元(A1~A4)和 2 个 B 亚单元(B1 和 B3),其中 *CNGA3* 和 *CNGB3* 基因突变与全色盲发病相关。近年来,大量研究表明对全色盲动物模型进行基因治疗后视网膜功能恢复效果明显。就视锥细胞 CNG 通道的功能研究和 CNG 通道缺陷小鼠模型的发病机制和基因治疗研究进行综述。

【关键词】 环核苷酸门控通道; 视锥细胞; 基因敲除

Cyclic nucleotide-gated channels and retinal cone photoreceptor cells function Xu Jianhua, Zhang Zhaofeng, Du Jing. Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, NPFPC Laboratory of Contraception and Devices, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Xu Jianhua, Email: jxu720@126.com

【Abstract】 Cyclic nucleotide-gated (CNG) channels are ion channels which are activated by the binding of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) or cyclic adenosine monophosphate (cAMP), they play a central role in the signal transduction pathways of vision and olfaction. Six different genes encode CNG protein, containing four A subunits (A1-A4) and two B subunits (B1 and B3). *CNGA3* and *CNGB3* have been found to be implicated in achromatopsia-associated mutations. Recently, a huge amount of researches showed the good responses to gene therapy in achromatopsia animal models. This article briefly reviewed the physiological roles of CNG channel in retinal cone photoreceptor cells and the recent research achievements of gene therapy in CNG channel-deficient mouse models with achromatopsia.

【Key words】 Cyclic nucleotide-gated channel; Retinal cone photoreceptor cells; Gene, knockout

1985 年, Fesenko 等^[1]首次报道环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)能直接活化视网膜视杆体中光依赖性通道,随后,在视锥体光感受器、嗅觉神经元和化学敏感性纤毛等组织中均发现了相似的通道,环核苷酸门控(cyclic nucleotide-gated, CNG)通道的研究快速发展。近年国际上有关 CNG 离子通道的研究报道大量涌现,已成为生命科学中的一个热点研究领域。就视锥细胞的 CNG 通道功能和 CNG 通道缺陷小鼠模型的发病机制和基因治疗研究进行综述。

1 CNG 通道的结构和基本特性

CNG 通道属于电压门控离子通道超蛋白家族成员,哺乳动物的 CNG 通道由 6 个同源亚基组成,包括 4 个 A 亚单元(A1~A4)和 2 个 B 亚单元(B1 和 B3)^[2]。A 和 B 两大家族分享相同的核心结构,其核心结构是 6 次跨膜部分(S1~S6),接着在 C

末端附近有 cNMP 结合域;在 S5 与 S6 之间有一 20~30 个氨基酸的孔状结构,CNG 通道的 S4 部分与 K⁺、Na⁺ 和 Ca²⁺通道的电压传感器非常相似。A 亚单元可以单独形成功能性通道,具有离子传导活性;B 亚单元不能单独形成功能性通道,具有调节功能。研究发现,基本亚单元只有与调节亚单元共同表达形成离子通道才具有配体敏感性和选择性。CNG 通道通常是由 4 个亚单元围绕中心的孔状结构组成的异四聚体复合物,在视杆体、视锥体和嗅觉神经元(olfactory receptor neurons, ORNs)中形成 3 种不同的 CNG 通道,视锥体光感受器中 CNG 通道由 2A3:2B3 组成,视杆体由 3A1:1B1 组成,ORNs 由 2A2:1A4:1B1 组成。CNG 通道对配体的敏感性和选择性、离子通透性及离子通道的开闭是由各通道复合体中亚单元的组成所决定的。

2 CNG 通道在视觉信号传导中的作用

在视网膜中,CNG 通道位于光感受体外节的质膜上,与胞外信号转导有关,在视觉的光信号转导中起着非常重要作用^[3]。无光刺激时,cGMP 直接结合光感受体膜上的 CNG 通道,导致通道活化开启。Ca²⁺通过开启的 CNG 通道进入光感受体外节,形成稳定的阳离子内流,再由 Na⁺/Ca²⁺-K⁺离子交换器

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.06.020

基金项目:国家自然科学基金项目(81300556)

作者单位:200032 上海市计划生育科学研究所 国家人口计划生育委员会计划生育药具重点实验室

通信作者:徐建华,Email:jxu720@126.com

排出,达到 Ca^{2+} 平衡。当光刺激时,视网膜上的视紫红质被激活,光通过视紫红质、转导素和磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) 触发一系列酶促反应,导致 cGMP 水解, CNG 离子通道关闭, Ca^{2+} 内流停止,此时离子交换器还在继续清除细胞质中的 Ca^{2+} ,从而导致细胞质内 Ca^{2+} 下降,细胞膜超极化,并引起神经递质释放的抑制,光信号由此被传导至周围的神经细胞。在视锥体中, Ca^{2+} 还可以降低 cGMP 的灵敏度,对 CNG 通道的关闭起重要作用^[4-5]。

3 视锥细胞上的 CNG 通道敲除模型与全色盲

视锥体 CNG 通道基因突变与全色盲、进行性锥体营养不良和青少年黄斑退化等疾病相关。目前,文献上共报道了 5 个全色盲相关基因,分别是 *CNGA3*、*CNGB3*、*CNAT2*、*PDE6C* 和 *PDE6H*,均在视锥细胞中表达,其中约 25% 的全色盲源于 *CNGA3* 基因突变,40% ~ 50% 源于 *CNGB3* 基因突变^[6-10]。全色盲是一种罕见的常染色体隐性遗传病,在西方国家的发病率约为 1/30 000,以锥体细胞功能缺失、全色盲、视力严重障碍、畏光、眼球震颤等为特征,视网膜电图 (electroretinographic, ERG) 表现为明视(锥体)反应消失和暗视(杆体)反应正常^[11]。

3.1 *CNGA3*

大约有 50 多种 *CNGA3* 基因突变与全色盲有关^[6],大部分突变为氨基酸替换,小部分为缺失、插入和终止密码子突变,这些突变对通道功能的影响可以在外源表达系统中检测到。S1 区域存在突变的 *CNGA3* 亚基不能有效地靶向质膜,表明突变可能干扰了亚基的组装或折叠^[12]。在对 1 例先天性全色盲日本患者的研究中发现,亮氨酸拉链 (CNG 通道异源组装起重要作用的区域) 的 C 端存在点突变^[13]。突变会导致通道的靶向性明显受损,也可以改变通道的生物物理特性,如 *N471S* 和 *R563H* 基因突变可以增加 cGMP 的亲合力,进而导致在光刺激反应中通道的完全关闭受阻^[14]。因此,这些功能性突变可以导致视锥体外节出现持续的和具有潜在毒性的细胞内 Ca^{2+} 水平升高;Tränkner 等^[15]研究了存在于 *CNGA3* 孔区的一个突变 T369S,发现该突变与不完全性色盲相关。当与 *CNGB3* 亚基共表达时,这个突变诱发强大的电流,但是在生理膜电位状态下,通道表现出较低的 Ca^{2+} 封闭作用,会暂时地引发较低的光响应信号噪音比,这解释了患者症状中表现出低感光性的原因。

CNGA3 基因缺陷小鼠是 *CNGA3* 基因第 7 个外显子纯合敲除的模型,表现出上述全色盲的主要特征^[16-17],ERG 显示视锥体功能完全缺失,视网膜中锥体细胞数量减少,残留的锥体细胞形态发生异常。既往认为在动物的整个生命过程中视杆感光系统保持完好无损,但最新的研究表明 *CNGA3* 缺失的小鼠中,在视锥体变性退化之后,会发生继发性视杆体的损伤和变性^[18]。视锥体光传导的缺失伴随着锥体末端完整性的损伤,随着时间的推移,视杆体的突触结构、功能和存活能力也会受损伤。*CNGA3* 基因缺陷的视锥体形成不规则的突触,表现出一个渐进性的变性过程^[19]。同时,突触后区域(如锥体双极细胞)会对锥体信号输出的减少起连锁反应,并与视杆体形成异常突触^[20]。有趣的是,锥体表达特异性蛋白 M-视蛋白的存活

时间(长达 22 个月)明显长于 S-视蛋白(小于 3 个月),产生这种不同的原因尚不清楚,在缺乏鸟苷酸环化酶 E 的小鼠视网膜中也存在明显不均匀的锥体损伤^[21]。*CNGA3* 基因缺陷小鼠锥体退化的可能原因是非功能性的视觉传导通路造成的,或者 CNG 通道可能是锥体外段重要的结构蛋白导致。虽然绑定到锥体通道的蛋白还未被证实,但有理由认为锥体 CNG 通道与杆体 CNG 通道一样是高度结构化的蛋白质复合体的一部分^[22],因此, *CNGA3* 基因缺失会导致锥体外层结构发生改变。不规则的锥体外段会造成视蛋白不能靶向进入,而在锥体内段和体细胞内积累。视蛋白高水平的表达、错误的定位和积聚可能诱导细胞应激和凋亡,这在神经元退化过程中经常出现^[19,23]。

蓝锥细胞变性在 *CNGA3* 基因缺陷小鼠中发生早且进展快,因此 Pang 等^[24]早期应用主要转染蓝锥细胞的 AAV5-HB570-*CNGA3* 载体治疗一种 *CNGA3* 缺失的 Cpl5 小鼠(自然发生的 *CNGA3* 基因第 5 个外显子错义突变小鼠模型),出生后第 14 天进行视网膜下腔注射,ERG 显示治疗后 3 周可见锥体反应恢复,治疗后 10 周该反应保持稳定,振幅约为野生型小鼠的 50%。Pang 等^[17]随后应用转染力更强的 AAV5-CBA-m*CNGA3* 载体进行相同条件下的治疗取得了更好且更持久的疗效,ERG 显示治疗后 20 周视网膜锥体反应仍保持稳定,振幅为野生型小鼠的 60% 以上,同时治疗眼的视行为也得到了恢复。Michalakakis 等^[25]将另一种同样具有 *CNGA3* 基因缺陷的 *CNGA3* 基因敲除小鼠于出生后 12 ~ 14 d 也用主要转染蓝锥细胞的 AAV5-mBP-m*CNGA3* 载体(携带小鼠 *CNGA3* cDNA)进行视网膜下腔注射,治疗后 10 周,ERG 显示视网膜锥体功能开始恢复,传递视网膜锥体冲动的神经节细胞恢复了光反应能力,并且能将信号传递至视觉中枢。

3.2 *CNGB3*

杂聚肽的 *CNGA3*/*CNGB3* 通道显示出天然 CNG 通道的典型属性,表明 *CNGB3* 在体内起调节通道生理特性的作用。

到目前为止,超过 70 种突变被证实存在于人类 *CNGA3* 和 *CNGB3* 基因中,在 50% 的色觉异常患者中发现具有 *CNGB3* 基因突变。大部分 *CNGB3* 基因突变为无义突变,会导致不完整的 *CNGB3* 通道形成,其中最普遍的是 Thr383fsx 突变,占 70% 以上,这是一种移码突变,可以切断成孔循环和 C 端胞质域形成,因此人类 *CNGB3* 突变的主要机制是功能缺失^[7]。Bright 等^[26]研究发现, *CNGB3* 基因的无义突变可能会干扰 *CNGA3* 的稳定性或其在感光细胞外节的定位。同时还发现,这种无义突变导致了 Ca^{2+} 内向整流增加,而细胞内 Ca^{2+} 浓度增高被普遍认为是细胞凋亡的关键步骤。

有趣的是,一些突变,如 S435F,可导致对 cAMP/cGMP 亲和力和明显增加, *CNGA3*/*CNGB3*_{S435F} 杂合通道显示对 cAMP 的亲合力增加 4 倍,对 cGMP 的亲合力增加了 2 倍,同时突变的通道比野生型有轻微高的开放性。现在仍不清楚,在 cAMP 浓度饱和的状态下,这些微小的改变是否能够导致患者出现严重的临床症状,或者在体内,突变能否阻止正确的蛋白折叠和/或其与 *CNGA3* 的组装。*CNGB3* 基因的无义突变会引发完全性色盲,

表明 CNGA3 亚基在体内不能形成同源通道^[2]。

CNGB3 基因敲除小鼠是通过基因打靶将 C57BL/6 小鼠 CNGB3 mRNA 的 733 ~ 749 碱基序列敲除而成的^[27]。Ding 等^[27]研究发现,在 CNGB3 基因缺陷小鼠中存在锥体缺陷,并首次通过实验显示 CNGB3 基因在视锥体功能和存活方面起着重要作用,在 CNGB3 基因缺陷小鼠出生 30 d 时就已出现很明显的视力减弱,视锥细胞变性退化,密度下降,TUNEL 阳性细胞增加,同时发现 CNGA3 mRNA 表达下调。Xu 等^[28]研究发现,CNGB3 基因缺陷小鼠的视锥体功能障碍和退化是早期发生但缓慢进展的过程,与人类伴有 CNGB3 基因突变的色盲患者的病程相似。

将 AAV2/8-hCAR-hCNGB3(携带人 CNGB3 cDNA)注射到出生后第 15 天 CNGB3 基因缺陷小鼠的视网膜下腔发现,基因治疗可恢复全色盲小鼠模型的视锥体功能,治疗后 1 个月,视网膜形态学检查发现 CNGB3 基因在 M 锥细胞和 S 锥细胞均有表达,视锥细胞存活率升高,其分布密度明显增加,视蛋白的异位现象减少;治疗后 ERG 检测显示锥体反应的幅度可恢复至野生小鼠水平的 90% 以上,且此反应能维持 9 个月以上;通过视动反应分析,治疗组恢复了适当的行为反应,视力明显恢复^[29]。

在野生型小鼠中,视锥细胞仅占总感光细胞的 2% ~ 3%,而 *Nrl* 基因敲除小鼠的视网膜上缺乏视杆细胞,只有视锥细胞,出生后不同阶段内的 ERG 表明各项指标在 31 周内均无显著改变,说明视锥细胞确实可以在缺乏视杆细胞的环境内单独存活。Thapa 等^[30]将 *Nrl*^{-/-}和 CNGA3^{-/-}、CNGB3^{-/-}小鼠进行杂交,经过筛选得到 2 种双基因敲除小鼠 CNGA3^{-/-}/*Nrl*^{-/-}和 CNGB3^{-/-}/*Nrl*^{-/-},表现出与单基因敲除相似的表型,包括锥体功能受损、视蛋白错误定位和锥体退化,与对照组(*Nrl*^{-/-})相比,出生后 30 d 的双基因敲除小鼠视网膜中内质网应激标记蛋白,如 Grp78/Bip, eIF2 α 、IP(3)R 和 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白显著升高, caspase-12 和 caspase-7 发生裂解,此外还观察到细胞凋亡诱导因子和核酸内切酶 G 发生核移位,意味着在内质网应激关联的细胞凋亡过程中线粒体发生损伤,这些研究表明,内质网应激在 CNG 通道缺乏相关的锥体变性中发挥至关重要的作用。利用全基因组表达芯片方法研究发现, CNGA3^{-/-}/*Nrl*^{-/-}有 105 个基因发生变化, CNGB3^{-/-}/*Nrl*^{-/-}有 92 个基因发生变化,其中在 2 种双基因敲除小鼠中均有改变的有 27 个基因发生变化,涉及到 6 个信号传导通路,包括光传导通路、cAMP/PKA 介导的信号通路、内皮素信号通路和 EIF2/内质网应激通路等,然而白细胞介素-1、CREB 和嘌呤代谢信号通路特异性与 CNGA3 缺陷相关,这在基因表达水平上为光传导损伤时视锥细胞如何反应提供了新的观点^[31]。

Xu 等^[32]研究发现, cGMP 水平在 CNGA3^{-/-}/*Nrl*^{-/-} 双基因缺失小鼠出生后第 8 天(P8)大幅上升,在 P10 ~ P15 达到峰值, P30 ~ P60 保持高水平状态, P90 恢复到接近对照组(*Nrl*^{-/-})水平,该上升模式与发生于 P15 ~ P20 的感光细胞凋亡相吻合, CNGA3^{-/-}/*Gucy2e*^{-/-}(*Gucy2e* 基因敲除小鼠的 retGC1 功能缺失)双基因缺失小鼠的视锥细胞密度和锥体特异性蛋白的表达水平显著增加,表明 CNG 通道缺陷所致的 cGMP 蓄积可以对视

锥细胞产生细胞毒作用,为遗传性视网膜疾病中视锥细胞的退化机制提供了新的认识。

对于全色盲患者,除了配戴有色角膜接触镜以减轻畏光症状外,目前尚无有效疗法。腺相关病毒载体介导的基因治疗已经在 CNGA3 和 CNGB3 基因缺陷动物体内取得成功,这意味着全色盲基因治疗具有较好的应用前景^[33],并对预防出生缺陷和提高中国人口质量具有重要的科学意义。

参考文献

- [1] Fesenko EE, Kolesnikov SS, Lyubarsky AL. Induction by cyclic GMP of cationic conductance in plasma membrane of retinal rod outer segment [J]. Nature, 1985, 313 (6000): 310-313.
- [2] Biel M, Michalakis S. Cyclic nucleotide-gated channels [J]. Handb Exp Pharmacol, 2009, 191: 111-136. doi:10.1007/978-3-540-68964-5_7.
- [3] Zagotta WN, Siegelbaum SA. Structure and function of cyclic nucleotide-gated channels [J]. Annu Rev Neurosci, 1996, 19: 235-263.
- [4] Kaupp UB, Seifert R. Cyclic nucleotide-gated ion channels [J]. Physiol Rev, 2002, 82(3): 769-824.
- [5] Gerstner A, Zong X, Hofmann F, et al. Molecular cloning and functional characterization of a new modulatory cyclic nucleotide-gated channel subunit from mouse retina [J]. J Neurosci, 2000, 20(4): 1324-1332.
- [6] Johnson S, Michaelides M, Aligianis IA, et al. Achromatopsia caused by novel mutations in both CNGA3 and CNGB3 [J/OL]. J Med Genet, 2004, 41(2): e20 [2014-10-23]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1735666/. doi:10.1136/jmg.2003.011437.
- [7] Kohl S, Varsanyi B, Antunes GA, et al. CNGB3 mutations account for 50% of all cases with autosomal recessive achromatopsia [J]. Eur J Hum Genet, 2005, 13(3): 302-308.
- [8] Kohl S, Baumann B, Rosenberg T, et al. Mutations in the cone photoreceptor G-protein α -subunit gene GNAT2 in patients with achromatopsia [J]. Am J Hum Genet, 2002, 71(2): 422-425.
- [9] Chang B, Grau T, Dangel S, et al. A homologous genetic basis of the murine *epfl1* mutant and human achromatopsia linked to mutations in the PDE6C gene [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(46): 19581-19586. doi:10.1073/pnas.0907720106.
- [10] Kohl S, Coppieters F, Meire F, et al. A nonsense mutation in PDE6H causes autosomal-recessive incomplete achromatopsia [J]. Am J Hum Genet, 2012, 91(3): 527-532.
- [11] Sharpe LT, Stockman A, Jägle H, et al. Opsin genes, cone photopigments, color vision and colorblindness [M]// Gegenfurtner KR, Sharpe LT. Color vision: from genes to perception. Cambridge: Cambridge University Press, 1999: 3-52.
- [12] Patel KA, Bartoli KM, Fandino RA, et al. Transmembrane S1 mutations in CNGA3 from achromatopsia 2 patients cause loss of function and impaired cellular trafficking of the cone CNG channel [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(7): 2282-2290.
- [13] Goto-Omoto S, Hayashi T, Gekka T, et al. Compound heterozygous CNGA3 mutations (R436W, L633P) in a Japanese patient with congenital achromatopsia [J]. Vis Neurosci, 2006, 23(3-4): 395-402.
- [14] Liu C, Varnum MD. Functional consequences of progressive cone dystrophy-associated mutations in the human cone photoreceptor cyclic nucleotide-gated channel CNGA3 subunit [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2005, 289(1): C187-198.
- [15] Tränkner D, Jägle H, Kohl S, et al. Molecular basis of an inherited form of incomplete achromatopsia [J]. J Neurosci, 2004, 24(1): 138-147.
- [16] Biel M, Seeliger M, Pfeifer A, et al. Selective loss of cone function in mice lacking the cyclic nucleotide-gated channel CN3 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(13): 7553-7557.
- [17] Pang JJ, Deng WT, Dai X, et al. AAV-mediated cone rescue in a naturally occurring mouse model of CNGA3-achromatopsia [J/OL]. PLoS One, 2012, 7(4): e35250 [2014-09-23]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3324465/. doi:10.1371/journal.pone.0035250.
- [18] Xu J, Morris L, Steven J, et al. CNGA3 deficiency affects cone synaptic terminal structure and function and leads to secondary rod dysfunction and degeneration [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(3):

- 1117-1129. doi:10.1167/iov.11-8168.
- [19] Michalakis S, Geiger H, Haverkamp S, et al. Impaired opsin targeting and cone photoreceptor migration in the retina of mice lacking the cyclic nucleotide-gated channel CNGA3 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(4): 1516-1524.
- [20] Haverkamp S, Michalakis S, Claes E, et al. Synaptic plasticity in CNGA3(-/-) mice: cone bipolar cells react on the missing cone input and form ectopic synapses with rods [J]. J Neurosci, 2006, 26(19): 5248-5255.
- [21] Coleman JE, Zhang Y, Brown GA, et al. Cone cell survival and downregulation of GCAP1 protein in the retinas of GC1 knockout mice [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(10): 3397-3403.
- [22] Kang K, Bauer PJ, Kinjo TG, et al. Assembly of retinal rod or cone Na(+)/Ca(2+)-K(+) exchanger oligomers with cGMP gated channel subunits as probed with heterologously expressed cDNAs [J]. Biochemistry, 2003, 42(15): 4593-4600.
- [23] Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH. Toxic proteins in neurodegenerative disease [J]. Science, 2002, 296(5575): 1991-1995.
- [24] Pang JJ, Alexander J, Lei B, et al. Achromatopsia as a potential candidate for gene therapy [J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 664: 639-646. doi:10.1007/978-1-4419-1399-9_73.
- [25] Michalakis S, Muhlfriedel R, Tanimoto N, et al. Restoration of cone vision in the CNGA3-/- mouse model of congenital complete lack of cone photoreceptor function [J]. Mol Ther, 2010, 18(12): 2057-2063. doi:10.1038/mt.2010.149.
- [26] Bright SR, Brown TE, Varnum MD. Disease-associated mutations in CNGB3 produce gain of function alterations in cone cyclic nucleotide-gated channels [J]. Mol Vis, 2005, 11: 1141-1150.
- [27] Ding XQ, Harry CS, Umino Y, et al. Impaired cone function and cone degeneration resulting from CNGB3 deficiency: down-regulation of CNGA3 biosynthesis as a potential mechanism [J]. Hum Mol Gene, 2009, 18(24): 4770-4780. doi:10.1093/hmg/ddp440.
- [28] Xu J, Morris L, Steven J, et al. Early onset, slow progression of cone photoreceptor dysfunction and degeneration in CNG channel subunit CNGB3 deficiency [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(6): 3557-3566. doi:10.1167/iov.10-6358.
- [29] Carvalho LS, Xu J, Pearson RA, et al. Long-term and age-dependent restoration of visual function in a mouse model of CNGB3-associated achromatopsia following gene therapy [J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(16): 3161-3175. doi:10.1093/hmg/ddr218.
- [30] Thapa A, Morris L, Xu J, et al. Endoplasmic reticulum stress-associated cone photoreceptor degeneration in cyclic nucleotide-gated channel deficiency [J]. J Biol Chem, 2012, 287(22): 18018-18029. doi:10.1074/jbc.M112.342220.
- [31] Ma H, Thapa A, Morris LM, et al. Loss of cone cyclic nucleotide-gated channel leads to alterations in light response modulating system and cellular stress response pathways: a gene expression profiling study [J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(19): 3906-3919. doi:10.1093/hmg/ddt245.
- [32] Xu J, Morris L, Thapa A, et al. cGMP accumulation causes photoreceptor degeneration in CNG channel deficiency: evidence of cGMP cytotoxicity independently of enhanced CNG channel function [J]. J Neurosci, 2013, 33(37): 14939-14948. doi:10.1523/JNEUROSCI.0909-13.2013.
- [33] 戴旭峰, 庞继星. 全色盲及其基因治疗的研究进展 [J]. 中华眼科杂志, 2012, 48(8): 755-758. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2012.08.019.

(收稿日期:2014-12-07)

(本文编辑:刘艳)

读者·作者·编者

本刊对中英文摘要的要求

论著或综述文稿正文请撰写中英文摘要。原创性论著文稿要求为结构性摘要,包括背景(Background)、目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusions) 5个要素,摘要应能够回答以下问题:(1)为什么进行这项研究。(2)主要用什么方法进行的研究。(3)获得什么主要结果。(4)通过研究得出什么结论等。其中背景部分请概括本课题所涉及的研究内容及亟待解决的问题。目的部分为本课题对上述提出问题设立的目标。方法部分应提供研究对象、样本量、分组情况、各组的干预情况、与研究相适应的观察或检测指标,获得结局指标的手段和设备等。临床研究请说明是前瞻性研究、回顾性研究还是观察性研究。结果部分请客观描述研究的主要发现,包括主要的形态学检查表现、相关的关键性或主要的量化资料以及相应的统计学比较结果,须写明统计学量值及其概率值。结论部分请提出与本研究论据直接相关的、必然的推论,避免得出过度推测性、评价性和扩大化的结论。摘要请用第三人称客观表述,不列图表,不引用文献,不加评论和解释。英文摘要应与中文摘要内容相对应,但为了对外交流的需要,可以略详细。英文摘要应包括论文题名(正体)及全部作者姓名(汉语拼音,姓在前,首字母大写,名在后,首字母大写,双字连写。如:Yin Xiaohui)、标准化的单位名称、城市名称(汉语拼音)、邮政编码及国家名称(全部为斜体)。并请在另起一行处提供通信作者姓名的汉语拼音和 Email 地址,如 Corresponding author: Yin Xiaohui, Email: xiaohuih@126.com。专家述评或综述类文稿请撰写指示性中英文摘要,摘要内容应包含研究涉及的概念、研究的目的、综述资料的来源、复习的文献量、研究的新发现或应用领域、综合的结果和结论及其意义等必要的信息。

研究论文为前瞻性研究者应在中英文摘要结束处提供临床试验注册号,以“临床试验注册(Trial registration)”为标题,提供注册机构名称和注册号。前瞻性临床研究的论著摘要应注明遵循 CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trials)(http://www.consort-standart.org/home)。

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,96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:0371-65580157。

(本刊编辑部)