

人废弃胚胎体外培养成囊胚的实验室结局

王娟, 吕玉珍, 赵芳

Laboratory outcomes of discarded embryos cultured into blastocysts *in vitro*

Wang Juan, Lü Yu-zhen, Zhao Fang

Abstract

BACKGROUND: Some reports have showed that the discarded embryos can be used to establish the human embryonic stem cell lines, after freezing and thawing, the transplantation of embryos that hysteretic in morphological development still has medical value.

OBJECTIVE: To study the potential of discarded embryos cultured into blastocyst *in vitro*.

METHODS: Totally 404 discarded embryos were collected from the patients treated with *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF_ET) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI), and then preformed with blastocyst sequential training.

RESULTS AND CONCLUSION: ①The 404 discarded embryos formed 65 blastocyst, the total blastocyst formation rate was 16.1%. ②There was no relation between the blastocyst formation and the patient's etiology, age, fertilization methods ($P > 0.05$). ③The blastocyst in embryos derived from the ≥ 3 pronuclear (PN) embryos (6-8) cell group had the highest formation rate ($P < 0.05$). The number of blastomeres increased with the number of cells and the blastocyst rate was also increased, but, when the cell number was more than 8, the blastocyst rates was dropped, and similar to < 3 cell group. ④The I and II embryos with the a high blastocyst formation rate that was higher than III and IV embryos ($P < 0.05$). ⑤The clinical pregnancy rate of the patients with blastocyst formation was higher than those without blastocyst formation ($P < 0.05$). The blastocyst formation has no relation with the etiology of patients, age and fertilization methods. The good quality embryos and (6-8) cell embryos has the highest blastocyst formation rate, and the blastocysts formation value of the pronuclear embryos should be caused for concern. The recycle of the discarded embryos can predict clinical outcomes and provide favorable land resources for human embryonic stem cells.

Center for Reproductive Medicine, Maternal and Child Health Hospital of Jiaozuo, Jiaozuo 454000, Henan Province, China

Wang Juan, Competent examiner, Center for Reproductive Medicine, Maternal and Child Health Hospital of Jiaozuo, Jiaozuo 454000, Henan Province, China
jzbjywj@163.com

Received: 2011-08-08
Accepted: 2011-10-17

Wang J, Lü YZ, Zhao F. Laboratory outcomes of discarded embryos cultured into blastocysts *in vitro*. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(5): 923-926. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 有报道称可以利用废弃胚胎建立人类胚胎干细胞系, 对形态发育滞后的胚胎冻融后移植仍有再利用的医学价值。

目的: 观察人废弃胚胎在体外继续培养形成囊胚的潜能。

方法: 收集接受体外受精-胚胎移植或卵泡浆内单精子注射患者治疗后第3天废弃的胚胎404枚, 进行囊胚序贯培养。

结果与结论: ①废弃胚胎404枚, 形成囊胚65枚, 总囊胚形成率为16.1%。②囊胚形成与患者的病因分类、年龄、受精方式无相关性($P > 0.05$)。③胚胎来源于 ≥ 3 原核(3PN)的(6~8)细胞组的囊胚形成率最高($P < 0.05$)。卵裂球数随细胞数的增加, 囊胚率也增高, 但 > 8 细胞囊胚率反而下降、与 < 3 细胞组的结果相近。④I, II胚胎形成囊胚速度快, 形成率显著高于III, IV胚胎($P < 0.05$)。⑤有囊胚形成患者的临床妊娠率显著高于无囊胚形成患者($P < 0.05$)。提示囊胚形成与患者病因分类、年龄、受精方式无相关性。优质胚胎与(6~8)细胞的胚胎囊胚形成率高, 多原核胚胎形成囊胚的价值应引起关注。废弃胚胎再利用能预测临床结局, 为人类胚胎干细胞提供有利资源。

关键词: 人废弃胚胎; 胚胎培养; 囊胚形成; 结局分析; 胚胎干细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.05.038

王娟, 吕玉珍, 赵芳. 人废弃胚胎体外培养成囊胚的实验室结局[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(5): 923-926. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

目前, 常规接受体外受精的患者, 第3天(D3)移植胚胎后, 大部分患者仍剩有医学上认为的不可利用的胚胎——废弃胚胎, 有报道称可以用这些废弃胚胎建立人类胚胎干细胞系^[1], 还有报道称对形态发育滞后的胚胎冻融后移植仍有再利用的医学价值^[2]。为了进一步探讨人废弃胚胎在体外形成囊胚的潜能及作用, 本文回顾性分析了进行人类囊胚序贯培养D3废弃的胚胎404枚, 经过体外继续培养D5~D7, 根据形成囊胚结果, 分析其与临床应用的价值。

1 对象和方法

设计: 回顾性病例分析。

时间及地点: 于2010-04/2011-05在焦作市妇幼保健院生殖医学中心完成。

对象: 纳入接受体外受精-胚胎移植或卵泡浆内单精子注射187个周期中的D3废弃的新鲜胚胎404枚。包括: ①两原核(two pronuclear, 2PN): D2仍是2PN, D3才开始卵裂; D2与D3卵裂细胞数目相同; D3胚胎碎片 $> 25\%$ 或细胞数目 ≤ 3 个。②受精异常: IPN、OPN、 ≥ 3 PN。本文按照《卫生部关于修订人类辅助生殖技术

河南省焦作市妇幼保健院生殖医学中心, 河南省焦作市 454000

王娟, 女, 1973年生, 河南省焦作市人, 汉族, 2004年郑州大学毕业, 主管检验师, 主要从事生殖医学研究。
jzbjywj@163.com

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:1673-8225
(2012)05-00923-04

收稿日期: 2011-08-08
修回日期: 2011-10-17
(20110712018/G·C)

与人类精子库相关技术规范, 基本标准和伦理原则的通知》文件进行, 并经本院伦理委员会批准, 进行实验的患者均签署知情同意书。

方法: 使用囊胚培养液(Quinn,s1029)制作盖油微滴, 置培养箱内过夜预温。将D3废弃的胚胎在囊胚培养液内漂洗后, 转移至预温好的新鲜囊胚培养液中至5~7 d, 如D5无囊胚形成, 更换新鲜囊胚培养液继续培养至D7, 及时记录。患者移植后28 d B超检查发现妊娠囊视为临床妊娠。分析D3天胚胎细胞数与囊胚形成之间的关系。

胚胎及囊胚评分标准: 根据 Peter卵裂期评分标准和 Gardner囊胚分级法^[3-4]。

主要观察指标: ①观察人废弃胚胎在D5~D7形成囊胚的情况。②有囊胚形成的患者与临床妊娠的结局。

统计学分析: 由第三作者采用SPSS 11.0统计软件包进行统计学分析, 结果以百分率表示, 率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 一般情况 187个周期, 患者废弃胚胎404枚, 使用序贯微滴培养至5~7 d, 形成囊胚 65枚, 总囊胚形成率16.1%; 患者中病因分类、年龄、受精方式所形成的囊胚数、囊胚形成率相比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表1。

| Item | Number of embryos | Number of blastocysts | Blastocyst formation rate (%) |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Total number of embryos | 404 | 65 | 16.1 |
| Etiology | | | |
| Primary infertility | 196 | 30 | 15.3 |
| Secondary infertility | 208 | 35 | 16.8 |
| Age (yr) | | | |
| < 30 | 105 | 18 | 17.1 |
| 30-35 | 134 | 20 | 14.9 |
| > 35 | 165 | 27 | 16.4 |
| Fertilization methods | | | |
| In vitro fertilization | 308 | 49 | 15.9 |
| Intracytoplasmic sperm injection | 96 | 16 | 16.7 |

2.2 胚胎来源、卵裂球数与形成囊胚的关系 胚胎来源囊胚形成率比较, $\geq 3PN > 2PN > 1PN > 0PN$ 。 $\geq 3PN$ 囊胚形成率22.4%与各组间比较差异有显著性意义($P < 0.05$); 卵裂球(6~8)细胞组囊胚形成率26.9%较各细胞组间比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。其余各组间比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$)。>8细胞与<3细胞组间囊胚形成率结果相近, 见表2。

2.3 胚胎质量与形成囊胚速度的关系 I, II胚胎随着培养时间的延长囊胚形成数目: D5囊胚>D6囊胚> D7

囊胚, I, II胚胎囊胚形成率23.3%与III、IV胚胎差异有显著性意义($P < 0.05$); III、IV胚胎比较, III胚胎囊胚成长速度高于IV胚胎, 但差异并无显著性意义($P > 0.05$), 见表3。

| Item | > 8 cell | (6-8) cell | (3-5) cell | < 3 cell |
|-------------------------------|----------|-------------------|------------|----------|
| Number of embryos | 23 | 67 | 242 | 72 |
| 2PN (n/%) | 0 | 3/4.5 | 25/10.3 | 1/1.4 |
| $\geq 3PN$ (n/%) | 2/8.7 | 15/22.4 | 0 | 0 |
| 1PN (n/%) | - | 0 | 12/5.0 | 7/9.7 |
| 0PN (n/%) | 1/4.3 | 0 | 1/0.4 | 0 |
| Number of blastocysts | 3 | 18 | 36 | 8 |
| Blastocyst formation rate (%) | 13.0 | 26.9 ^a | 14.9 | 11.1 |

n: number of blastocyst; %: blastocyst formation rate, ^a $P < 0.05$, vs. other number of blastomeres; PN: pronuclear

| Item | Embryo quality | | |
|-------------------------------|-------------------|------|------|
| | I, II | III | IV |
| Number of embryo | 90 | 242 | 72 |
| D5 blastocyst | 15 | 6 | 0 |
| D6 blastocyst | 4 | 8 | 2 |
| D7 blastocyst | 2 | 22 | 6 |
| Number of blastocysts | 21 | 36 | 8 |
| Blastocyst formation rate (%) | 23.3 ^a | 14.9 | 11.1 |

^a $P < 0.05$, vs. III and IV embryo

2.4 囊胚形成与妊娠结局的预测结果 65例有囊胚形成的患者中30例获临床妊娠, 临床妊娠率为46.2%; 122例无囊胚形成的患者有32例临床妊娠, 妊娠率为26.2%, 两组妊娠结局比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。

3 讨论

在体外受精过程中, 如何提高临床妊娠率、减少多胎妊娠, 获得一个健康活婴是世界各国生殖工作者共同的目标。在患者的治疗中, 通常选择D3天卵裂期的胚胎, 移植两枚, 同时, 也增加了多胎妊娠的风险。有报道称, 以D3天的胚胎形态来衡量胚胎的发育潜能还无法做到足够的科学和准确^[5]。

3.1 病因分类、年龄、受精方式对囊胚形成的影响 表1数据结果显示, 404枚废弃胚胎形成总囊胚率为16.1%, 与患者的病因分类、年龄、受精方式与囊胚的形成并无相关性。有诸多文献报道30~35岁以后随着年龄的增加妇女的生育力下降^[6]。Cetin等^[7]认为年龄是影响

响体外受精是否成功的重要因素之一, 患者年龄<35岁的妊娠率显著高于35岁以上的患者。本文结果显示, <30岁、30~35岁、>35岁囊胚形成率分别是17.1%, 14.9%, 16.4%。<30岁与>35岁患者结局相近, 30~35岁反而略低于>35岁。众所周知, 年龄是影响卵子质量的重要因素, 卵子的成熟度是该患者体现年龄优势的具体表现, 对受精率有直接作用, 但对已经形成的胚胎, 年龄与囊胚的形成或许无关。

3.2 胚胎来源、卵裂球数对囊胚形成的影响 表2结果显示, 胚胎来源于 ≥ 3 PN的(6~8)细胞组的囊胚形成率最高26.9%, 显著高于2PN、1PN、0PN组; 甚至高于>8细胞、3~5细胞、<3细胞组, 卵裂球数随细胞数增加, 囊胚率也逐步增高, 但到高于8细胞时, 囊胚率反而下降、与<3细胞组的结果相近, 此结果与Langley等^[8]研究结果相一致, 不同的是他们研究的胚胎为优质胚胎, 而本文是废弃胚胎。Racowsky等^[9]报道D3卵裂球数在8细胞以上的囊胚形成率高于卵裂球数6~8细胞; 本文卵裂球数(6~8)细胞囊胚形成率最高, 卵裂球数大于8细胞时囊胚形成率反而下降, 与其论点有不一致性。

已有证据表明在体外受精周期中有相对较高的非正常多精受精率和显著增高的双精子受精率从而导致3PN受精卵的出现, 在已报道的文献中多精受精率可达30%^[10], 多原核可能会导致多倍体胚胎的出现, 多数3PN受精卵均被遗弃。本文中3PN的囊胚形成率高, 其形成与卵裂球数(6~8)细胞胚胎数目多是密不可分的, 推理有可能是正常受精2PN中的(6~8)细胞已大多被利用所致。有文献报道, 多原核胚胎体外继续培养, 卵胞浆内单精子注射囊胚形成率高于体外受精, 通过植入前遗传学诊断, 可以选择正常的整倍体核型胚胎进行移植, 从而得到正常的妊娠^[11]。Lavon等^[12]曾报道收集多原核的胚胎进行培养, 获得了胚胎干细胞系, 不仅有典型的干细胞表面标志物, 而且具有正常的核型; 也有研究通过去除体外受精来源3PN受精卵中一个原核并继续培养, 移植后患者成功妊娠并分娩一正常男婴^[13]。本文 ≥ 3 PN的胚胎数目较少, 故没做受精方式的筛选, 结合本文结果所示, 囊胚形成率较高的多原核胚胎, 临床价值不可忽视。

3.3 囊胚形成与胚胎质量、发育速度相关 表3结果显示, 优质胚胎(I, II)形成囊胚速度快, 形成率高(23.3%), III级与IV级胚胎形成率为14.9%, 11.1%, 囊胚形成数目少, 发育缓慢。I, II胚胎较III、IV胚胎统计学结果差异有显著性意义($P < 0.05$)。表明囊胚形成率与卵裂速度成正比, 卵裂速度较快的胚胎更容易形成囊胚。此结论与Luna等^[14]报道呈一致性。如今, 胚胎评级除了卵裂球数目之外, 重要的是根据胚胎碎片的含量。Hardy等^[15]研究表明, 随着胚胎碎片的增多, 囊胚形成率降低。当碎片>25%时, 很少有胚胎能发育到囊

胚阶段^[16]。从表3结果总结, 当碎片>25%时的III, IV级胚胎, 发育速度虽然缓慢, 但仍有囊胚形成。有文献报道, 对于D3的胚胎, 胚胎内直径小于40 μm 的“细胞”内, 通常不含遗传物质, 但也有一定的遗传物质, 是真正的细胞, 而不是碎片^[17]。所以, 含有较多碎片的胚胎, 细胞数的判断有一定得误差, 不能客观的评价具有更多细胞数的胚胎, 更进一步说明, 与卵裂球胚胎评分相比较, 囊胚培养更具有筛选最佳移植胚胎的能力。

3.4 囊胚形成对临床结局的影响 本文结果发现, 有囊胚形成的患者临床妊娠率高于无囊胚形成患者, 说明剩余胚胎的囊胚形成情况可以间接预测妊娠与否。大量的研究也表明, 剩余胚胎形成囊胚对于妊娠的预测有积极的作用^[18]。

目前, 低质量的胚胎体外囊胚形成率的报道不一, 有研究表明, 低质量胚胎行胚胎植入前遗传学诊断活检后, 经培养分离内细胞团建立了胚胎干细胞系^[19]。Heins等^[20]收集单原核和多原核胚胎, 分离了7株干细胞系。因此临床上D3废弃胚胎, 仍具有发育潜能, 部分胚胎能发育至囊胚, 还可减少胚胎资源浪费, 对临床体外受精妊娠有一定的借鉴作用, 为胚胎干细胞提供了有利的来源。

4 参考文献

- [1] Lerou PH, Yabuuchi A, Huo H, et al. Derivation and maintenance of human embryonic stem cells from poor quality in vitro fertilization embryos. *Nat Protoc.* 2008;3(5):923-933.
- [2] Yang HJ, Li Y, Li M, et al. Xiandai Fuchanke Jinzhan. 2009;18(3):173-175.
杨慧军, 李媛, 李梅, 等. 形态正常发育滞后胚胎冻融后的临床妊娠结局[J]. 现代妇产科进展, 2009, 18(3):173-175.
- [3] Brinsden PR. A textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction[M]. New York: The Parthenon Publishing Group Inc, 1999: 1996.
- [4] Gardne DK, Lane M, Stevens J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 2000;73(6):1155-1158.
- [5] Gueri F, LeGougeff A, Giraudeau B, et al. Limited value of morphological assessment at days 1 and 2 to predict blastocyst development potential: A prospective study based on 4042 embryos. *Hum Reprod.* 2007;22:1973-1981.
- [6] Wang Q, Fang C, Liu YF, et al. In Vitro Fertilization-Embryo Transfer Outcome in Advanced Women. *Zhongshang Daxue Xuebao (Yixue Kexue Ban.* 2009;30(5):581-584, 590.
- [7] Cetin MT, Kumtepe Y, Kiran H, et al. Factors affecting pregnancy in IVF: age and duration of embryo transfer. *Peperod Biomed Online.* 2010;20(3):380-386.
- [8] Langley MT, Marek DM, Gardner DK, et al. Extended embryo culture in human assisted reproduction treatments. *Hum Reprod.* 2001;16: 902-908.
- [9] Racowsky C, Jackson KV, Cekleniak NA, et al. The number of eight-cell embryos is a key determinant for selecting day 3 or day 5 transfer. *Fertil Steril.* 2000;73:558-564.
- [10] Feng H, Herhlag A. Fertilization abnormalities following human in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Microsc Res Tech.* 2003;61(4):355-361.
- [11] Zhang WH, Long XL, Du HZ, et al. Shengzhi yu Biyun. 2009;29(7):443-445.
张文红, 龙晓琳, 杜红姿, 等. IVF和ICSI多原核受精卵的发育及遗传多态性分析[J]. 生殖与避孕, 2009, 29(7):443-445.
- [12] Lavon N, Narwani K, Golan-Lev T, et al. Derivation of euploid human embryonic stem cells from aneuploid embryos. *Stem Cells.* 2008;26:1874-1882.
- [13] Kittera S, Chen C. Normal birth after microsurgical enucleation of triprounuclear human zygotes: case report. *Hum Reprod.* 2003;18(6):1319-1322.
- [14] Luna M, Copperman AB, Duke M, et al. Human blastocyst morphological quality is significantly improved in embryos classified as fast on day 3 (>or=10 cells), bringing into question current embryological dogma. *Fertil Steril.* 2008;89(2):358-363.

[15] Hardy K, Stark J, Winston RM. Maintenance of the inner cell mass in human blastocysts from fragmented embryos. *Biol Reprod*. 2003;68(4):1165-1169.

[16] Eftekhari-Yazdi P, Valojerdi MR, Ashtiani SK, et al. Effect of fragment removal on blastocyst formation and quality of human embryos. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(6):823-832.

[17] Johansson M, Hardarson T, Lundin K. There is a cutoff limit in diameter between a blastomere and a small anucleate fragment. *J Assist Reprod Genet*. 2003;20(8):309-313.

[18] Thomas MR, Sparks AE, Ryan GL, et al. Clinical predictors of human blastocyst formation and pregnancy after extended embryo culture and transfer. *Fertil Steril*. 2010;94(2):543-548.

[19] Zhang X, Stojkovic P, Przyborski S, et al. Derivation of human embryonic stem cells from developing and arrested embryos. *Stem Cells*. 2006;24: 2669-2676.

[20] Heins N, Englund MC, Sjoblom C, et al. Derivation, characterization, and differentiation of human embryonic stem cells. *Stem Cells*. 2004;22: 367-376.

来自本文课题的更多信息--

作者贡献: 实验设计为第一作者, 实施为所有作者, 评

估为第二作者。均经过正规培训, 采用盲法评估。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 按照《卫生部关于修订人类辅助生殖技术与人类精子库相关技术规范, 基本标准和伦理原则的通知》文件进行, 并经本院伦理委员会批准, 进行实验的患者均签署知情同意书。

本文创新性: 利用患者移植后第 3 天废弃胚胎做进一步体外培养, 观察其形成囊胚的能力, 以期为临床开展囊胚移植技术提供依据, 提高不育患者临床妊娠率, 减少多胎形成。结果提示囊胚形成与患者病因分类、年龄、受精方式无相关性。优质胚胎与(6~8)细胞的胚胎囊胚形成率高, 多原核胚胎形成囊胚的价值应引起关注。废弃胚胎再利用能预测临床结局, 为人类胚胎干细胞提供有利资源。

SCI 收录的《中国神经再生研究(英文版)》(NRR)杂志国际投稿项目部: 向 SCI 收录期刊投稿服务的 10 大项目与内容①

1. 临床试验与北美临床注册。

世界主流的近千杂志均认可北美临床注册中心 (clinicaltrials.gov) 的注册记录。

没有经过注册的临床试验类稿件很可能因此而被拒稿, 甚至可能失去投稿的机会。

根据 WHO 临床试验注册和国际医学杂志编辑委员会的要求, 所有以人体为研究对象的上市、未上市药物、装置和设备、外科、咨询等的随机/非随机对照试验、对照/非对照临床研究, 在招募患者之前都需要将试验设计的有关信息注册在临床试验注册库上。

要求注册申请者以英文填写包括研究资助者、实施者、主要测量指标等 20 个条目的信息, 每 3 月跟踪已注册试验的结果。

2. 翻译与润色: 专业翻译将为您解决时间紧张的烦恼。

有经验的投稿者都知道, 国际期刊审稿专家对稿件提出的第一个要求就是文章语言要经过母语为英语国家的学科专家来修饰和润色。

本刊语言服务的特色为小同行学科专家和语言润色专家均为欧美学者, 用英语专家的语言习惯和写作模式, 保证润色后语言为地道英语。

不仅能解决语法和拼写的错误, 还有国际学科专家对稿件提出专业上的修改意见, 使修改后的内容更符合 SCI 收录期刊的要求。

3. 选刊技巧。

选好合适的目标期刊是稿件能否被采用的第一步。

富有经验的团队会评估您稿件的内容, 认真讨论后为您提出合理选刊建议。

是选择专业领域有影响的学术期刊?

还是选学科相关领域或交叉领域的优秀期刊?

只有经验丰富的专业团队才能向您提出科学的建议。

4. 国际学科专家外审。

专业学术评审服务与期刊同行评审过程相

似, 是在作者投稿前, 对稿件进行语言和学术上专业、客观的评价。

本刊将选定 2-4 位相关学术领域的专家检查稿件中存在的会影响稿件发表的学术问题。此项服务可以最大程度地避免稿件被期刊审稿人退回要求大修, 加快投稿进程, 提高被目标期刊接受发表的可能性。

5. 文章格式调整及核参考文献。

未能按照期刊明确要求撰写的稿件, 以及参考文献中的错误, 都会直接导致初投稿件被退回重修。

细节决定一切。好的文章如果没有严谨的格式规范, 很可能直接影响期刊编辑和审稿人对整篇文章的印象。

国际期刊在送外审前将有一位助理编辑针对文章的格式和参考文献进行核实。没有与投稿期刊一致的文章格式和正确的参考文献格式, 不但耽误黄金的审稿时间, 还会让期刊编辑对文章的学术质量产生怀疑。

我们将按照所投期刊的投稿须知要求, 逐条对文章进行格式规范, 修正文章结构, 处理图片和表格, 使稿件达到所投期刊的要求。并按投稿杂志的要求排版。并且运用所有的数据库针对参考文献进行逐条核对拼写和格式。

6. 代写投稿信和选择审稿人。

好的投稿信可能直接影响了编辑对文章的感兴趣程度。

投稿信就像一封个人简历和初次见面, 是期刊编辑和审稿人与文章的第一次亲密接触。

投稿信应该简述所投稿件的核心内容、主要发现和意义, 拟投期刊, 与这个杂志的相关性, 以及作者针对一稿多投、伦理学要求、利益冲突等问题的说明。另外, 请附上主要作者的所有信息。

此外, 有的杂志要求推荐几位审稿人及其联系方式。选择合适的审稿人也是帮助稿件成功被期刊接受的重要因素。

7. 国际化的科研设计与国际优秀期刊的投稿策划。

您拥有多年的临床经验, 拥有很好的研究思路, 但由于受国内外数据库检索的限制而不能提出创新性的课题。

我们可以根据您的科研思路, 由国内外专家共同进行信息检索和分析, 提供您了解国内外这一领域已发表的文章题录和已申请的课题, 助您全方位了解信息, 以提高您基金的成功申请率和文章在优秀期刊发表的可能性。

8. 国际数据库检索与培训。

熟练运用国际数据库可以有助于您撰写优秀论文和设计优秀基金课题。

您想知道去哪里寻找 IDEA 吗?

您想确定自己的选题是否新颖吗?

您想了解撰写论文和申请基金的捷径吗?

我们提供检索国外已发表文章, 博硕士答辩文章, 基金资助项目, 临床注册项目, 专利数据库的使用培训, 并可提供文献综合检索分析报告。

9. 与国际杂志的合作及主编交流。

我们愿为中国专家搭建与国际同学科领域一流期刊的主编们沟通交流的机会。

您是不是常有这样的疑问, 为什么同样的研究, 国外专家的文章更容易被采用呢?

除了语言和写作技巧等问题之外, 沟通和交流是一直被我们所忽视, 但又最应该受到重视的环节。

从主编们的眼睛去看期刊需要什么, 什么类型的稿件更受编辑们的青睐, 以及应该避免的问题是什么。

让主编们更了解我们的研究, 发掘来自中国的有特色的文章, 进而提高我们文章的发表率和国际专家的认可度。

10. 搭建与国际著名学科机构专家交流与项目合作的平台。

您及您的机构有与国际著名学科专家交流与项目合作的需要吗?

我们的服务项目中有这样的内容, 并且一定会成功的帮助您实现这一愿望。

网址: www.medpaperpub.com