

LSS 和 HMGCR 基因的单核苷酸多态性与年龄相关性白内障的关系

邹茜¹, 邓国华¹, 张骏¹, 顾珊珊², 戎晗², 康丽华², 王勇², 管怀进²

引用: 邹茜, 邓国华, 张骏, 等. LSS 和 HMGCR 基因的单核苷酸多态性与年龄相关性白内障的关系. 国际眼科杂志 2021; 21(5):776-780

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.8187040994); 常州市科技项目 (No.CJ20190062); 常州市卫生健康青苗人才培养工程 (No.CZQM2020091)

作者单位:¹(213000) 中国江苏省常州市第三人民医院眼科; ²(226001) 中国江苏省南通市, 南通大学附属医院眼科 南通大学眼科研究所

作者简介: 邹茜, 毕业于南通大学, 硕士, 住院医师, 研究方向: 白内障。

通讯作者: 管怀进, 硕士, 博士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 白内障. guanhjeye@163.com

收稿日期: 2020-06-17 修回日期: 2021-04-06

摘要

目的: 探讨汉族人群羊毛甾醇合成酶 (LSS) 和 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR) 基因的单核苷酸多态性 (SNPs) 与年龄相关性白内障 (ARC) 的风险是否相关。

方法: 采用病例对照研究。研究对象来自流调人群以及临床病例。用 TaqMan RT-PCR 法检测基因的 SNPs; 用 qRT-PCR 检测晶状体上皮细胞 (LECs) 的 LSS mRNA 水平; 用卡方检验比较 ARC 组与对照组 SNPs 的差异, 并计算比值比。

结果: 发现 LSS-rs2968 在 ARC 组与对照组人群存在差异 ($P=0.018$), 但是 Bonferroni 校正后该差异消失 ($P=0.072$)。进行分层分析后发现 LSS-rs2968 A 等位基因与江苏人群的核型 ARC 危险相关 ($P=0.003$), Bonferroni 校正后差异依然存在 ($P=0.012$)。我们进一步发现了各型 ARC 组 LECs 中 LSS 的 mRNA 表达均低于对照组 ($P<0.05$)。

结论: LSS-rs2968 A 等位基因可能参与了江苏人群在核型 ARC 的发生发展, 其中 A 等位基因为易感基因。

关键词: 年龄相关性白内障; 羊毛甾醇; 羊毛甾醇合成酶; 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶; 单核苷酸多态性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.5.06

Association between single nucleotide polymorphisms of LSS and HMGCR genes and age-related cataract

Xi Zou¹, Guo-Hua Deng¹, Jun Zhang¹, Shan-Shan Gu², Han Rong², Li-Hua Kang², Yong Wang², Huai-Jin Guan²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China

(No. 8187040994); Science and Technology Planning Project Foundation of Changzhou (No. CJ20190062); Young Talent Development Plan of Changzhou Health Commission (No. CZQM2020091)

¹Department of Ophthalmology, the Third People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China; ²Eye Institute, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Huai-Jin Guan, Eye Institute, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. guanhjeye@163.com

Received: 2020-06-17 Accepted: 2021-04-06

Abstract

• AIM: To investigate the association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of Lanosterol synthase (LSS) and 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMGCR) genes and age-related cataract (ARC) risks.

• METHODS: This was a case-control study. The SNPs of the genes were assayed with TaqMan RT-PCR genotyping. The qRT-PCR was used to detect the LSS mRNA levels of lens epithelial cells (LECs) in individuals. The Chi-square test was used to compare differences of each SNPs between ARCs and controls and to calculate the odds ratio.

• RESULTS: We found that LSS-rs2968 of ARCs was different from controls ($P=0.018$), but the significance was lost after Bonferroni correction ($P=0.072$). We then further performed stratification analysis and found that LSS-rs2968 A allele was associated with nuclear type of ARC risk in Chinese population ($P=0.003$), and the significances still existed after Bonferroni correction ($P=0.012$). Consequently, we found that the LSS mRNA levels was lower in LECs of all subtypes of ARC group than that of control group ($P<0.05$).

• CONCLUSION: LSS-rs2968 A allele might plays a role in the formation and development of nuclear type of ARC risk in Jiangsu population.

• KEYWORDS: age-related cataract; lanosterol; lanosterol synthase; 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase; single nucleotide polymorphisms

Citation: Zou X, Deng GH, Zhang J, et al. Association between single nucleotide polymorphisms of LSS and HMGCR genes and age-related cataract. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(5): 776-780

0 引言

年龄相关性白内障(age-related cataract, ARC)是我国乃至全球范围内首位致盲性眼病^[1-2]。ARC的病因和发病机制至今仍不清楚,许多研究表明胆固醇代谢异常可能与白内障发生发展相关^[3-4]。研究发现,胆固醇的上游底物羊毛甾醇可以减少晶状体的蛋白质聚集,减少白内障的形成^[5-7]。羊毛甾醇的合成过程中最关键的限制酶是羊毛甾醇合成酶(LSS)和3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR)^[8-12]。前期研究表明DNA修复基因中的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与ARC相关^[13-14]。在本研究中,我们选择了LSS和HMGCR基因的4个SNP位点(rs2968, rs9980968, rs12916, rs17238484),并进行了病例对照研究,以探讨这4个SNP与ARC之间的关系。

1 对象和方法

1.1 对象 流调人群选择2014年江苏眼病启东县及阜宁县研究基地^[15]。晶状体混浊程度按LOCSⅢ分级系统进行分级^[16]。ARC入选标准:(1)晶状体混浊;(2)最佳矫正视力<0.5;(3)年龄≥50岁。排除标准:(1)糖尿病、葡萄膜炎、青光眼、高度近视、眼部外伤或者其他原因所引起的白内障;(2)双眼中有一眼为无晶状体眼。

对照组入选标准:(1)晶状体透明;(2)最佳矫正视力>0.5;(3)年龄≥50岁。排除标准:(1)患有葡萄膜炎、青光眼、近视、晶状体脱位、黄斑疾病等其他眼病;(2)患有糖尿病、癌症、肾脏疾病、自身免疫病等全身性疾病。并且要求对照组与ARC组患者性别及年龄均匹配。在知情同意的情况下,采集外周静脉血。本研究通过南通大学附属医院伦理委员会批准。所有人群均被告知研究意义并签订了知情同意书。流调人群研究对象一般资料见表1。

本研究还从常州市第三人民医院眼科2018-08/2019-08住院期间选取了40例ARC患者(皮质型、核型、后囊下型、混合型各10例)和10例进行晶状体摘除+玻璃体切除术的囊膜透明患者。两组无年龄、性别差异($P>0.05$)。在知情同意的情况下,手术时收取晶状体囊膜[含晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)],用以测量LECs的目标基因mRNA表达量。研究通过常州市第三人民医院伦理委员会批准。研究对象一般资料见表2。纳入标准和排除标准同流调人群。

1.2 方法

1.2.1 外周血DNA提取 采用苯酚/氯仿/异戊醇法提取外周血中基因组DNA,并用Nanodrop测定所有血样DNA浓度和纯度,取 OD_{260}/OD_{280} 比值1.6~1.9纯度要求的DNA。将DNA浓度稀释到 $50\mu\text{g}/\text{mL}$,登记后放入 -20°C 冰箱保存备用。

1.2.2 筛选相应SNPs 通过NCBI数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>)选取LSS及HMGCR的SNPs,所选位点满足在北京的中国汉族人群中最小等位基因频率(MAF)≥10%,并且利用在线工具(<http://www.broadinstitute.org/mpg/snp>)排除高度连锁不平衡($r^2\leq 0.8$)4个SNPs位点,见表3。

1.2.3 检测基因型 采用TaqMan RT-PCR法对所有SNPs

位点进行检测。TaqMan探针是一段寡核苷酸,两端分别标记一个报告荧光基团和一个淬灭荧光基团。每个SNPs位点分别以双探针(VIC和FAM)荧光信号判定目的基因所含的野生位点和变异位点,在PCR反应过程中,探针携带的荧光释放,目的基因扩增,相应荧光强度增加,PCR仪器通过实时荧光探测系统探测不同波长荧光的强度,并随时报告扩增图谱,从而对基因分型结果进行识读。用96孔板体外扩增,每次检测设4孔为空白对照。

1.2.4 LECs中RNA的提取及cDNA的制备 行白内障超声乳化吸除术时,撕取5mm直径的晶状体中央前囊膜(含LECs),用Trizol试剂(Invitrogen, Carlsbad, CA)从晶状体囊膜中提取总RNA。用Nanodrop测定 OD_{260}/OD_{280} 值($1.7<OD_{260}/OD_{280}<2.0$)及RNA浓度,用PrimeScript RT试剂盒(TaKaRa)逆转录cDNA或 -80°C 保存。

1.2.5 qRT-PCR法检测LECs中LSS mRNA表达量 选取LSS(assay ID: Hs01552331_m1),以人GAPDH(Hs02786624_g1)作为内参,加入TaqMan Expression Master Mix(Thermo fisher),用ABI公司的step-one型实时PCR仪分析,通过检测荧光信号,比较LSS和内参基因的Ct值,最后用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 分析相关基因的表达情况。该实验对每个样本重复做3次。

统计学分析:采用Stata 17.0和Stata Corp统计软件程序进行统计分析。使用HaploView4.2软件进行连锁不平衡分析。采用独立样本t检验比较对照组和ARC组的年龄差异;采用卡方检验比较其性别差异。采用卡方检验分析对照组和ARC组及各型ARC组的等位基因频率之间的关联,并计算各基因型的哈迪-温伯格平衡。当等位基因分析中发现任何阳性结果时,用Bonferroni校正进一步对结果进行校正,以Pa作为Bonferroni校正值。采用单因素方差分析来计算进行qRT-PCR检测结果的组间比较,进一步两两比较采用LSD-t检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和ARC组基因SNPs位点基因型分布 流调人群对照组和ARC组SNPs等位基因频率分布LSS基因rs2968位点,对照组稀有等位基因占30.31%,ARC组占26.32%,差异有统计学意义($P=0.018$);但是Bonferroni校正后差异消失($P=0.072$)。LSS基因rs9980968位点,对照组稀有等位基因占16.48%,ARC组占14.03%,差异无统计学意义($P>0.05$);HMGCR基因rs12916位点,对照组稀有等位基因占42.80%,ARC组占44.72%,差异无统计学意义($P>0.05$);HMGCR基因rs17238484位点,对照组稀有等位基因占32.81%,ARC组占31.32%,差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

分层分析后发现LSS基因rs2968位点,与核型ARC的等位基因频率差异有统计学意义($P=0.003$),其中A等位基因为易感基因。Bonferroni校正后差异依然存在($P=0.012$);与皮质型、后囊下型、混合型均无明显统计学意义($P>0.05$),见表5。

2.2 对照组和各型ARC患者LECs中LSS表达差异 住院人群ARC组各亚型的LECs中LSS的mRNA表达均低于对照组($P<0.05$),各型ARC组间比较无差异,见图1。

表1 流调人群对照组与ARC组一般资料

组别	例数	年龄(岁)		P	性别(例,%)		χ^2	P
		$\bar{x}\pm s$	范围		男	女		
对照组	701	68.7±6.16	50~80		307(43.79)	394(56.21)		
ARC组	720	69.2±5.53	50~80	0.11	325(45.14)	395(54.86)	0.004	0.60
C	384	70.1±5.64	52~80	0.45	170(44.27)	214(55.73)	0.052	0.52
N	215	68.9±5.86	50~79	0.12	100(46.51)	115(53.49)	0.162	0.37
PSC	50	68.2±4.16	50~78	0.19	23(46.00)	27(54.00)	0.026	0.49
M	71	70.1±6.14	51~80	0.51	32(45.07)	39(54.93)	0.005	0.50

注:C;皮质型ARC;N;核型ARC;PSC;后囊下型ARC;M;混合型ARC。

表2 住院人群对照组与ARC组一般资料

组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(例)	
			男	女
对照组	10	62.6±8.91	6	4
C	10	66.3±6.45	5	5
N	10	65.3±7.60	5	5
PSC	10	63.0±8.11	5	5
M	10	65.0±5.06	6	4

注:C;皮质型ARC;N;核型ARC;PSC;后囊下型ARC;M;混合型ARC。

表3 SNPs位点信息

基因名称	SNPs	核苷酸改变	MAF	SNPs位置
LSS	rs2968	A>G	0.28	3'非编码区(3'-UTR)
	rs9980968	C>G	0.36	编码区
HMGCR	rs12916	C>T	0.41	近3'-UTR
	rs17238484	G>T	0.27	内含子区

表4 SNPs位点基因型分布

SNPs	对照组 野生型/稀有型(%)	ARC组 野生型/稀有型(%)	χ^2	P/Pa	OR(95%CI)
rs2968 A/G	977(69.69)/425(30.31)	1061(73.68)/379(26.32)	5.587	0.018/0.072	0.82(0.70~0.97)
rs9980968 C/G	1171(83.52)/231(16.48)	1238(88.97)/202(14.03)	3.298	0.069	0.83(0.67~1.02)
rs12916 C/T	802(57.20)/600(42.80)	796(55.28)/644(44.72)	1.071	0.301	1.08(0.93~1.25)
rs17238484 G/T	942(67.19)/460(32.81)	989(68.68)/451(31.32)	0.724	0.395	0.93(0.80~1.09)

表5 LSS-rs2968与各型ARC之间的关系

基因/SNP	碱基	对照组	C	N	PSC	M	%
LSS/rs2968	A	977(69.68)	560(72.92)	332(77.21)	71(71.00)	98(69.01)	
	G	425(30.31)	208(27.08)	98(22.79)	29(29.00)	44(30.99)	
P/Pa			0.08	0.003/0.012	0.78	0.87	
OR(95%CI)			0.85(0.70~1.03)	0.68(0.53~0.87)	0.94(0.60~1.47)	1.03(0.71~1.49)	

注:C;皮质型ARC;N;核型ARC;PSC;后囊下型ARC;M;混合型ARC。

3 讨论

ARC的病因和发病机制至今仍不清楚。研究表明,基因与环境因素之间的相互作用,包括胆固醇代谢、年龄、性别、紫外线、氧化应激等,都与ARC有关^[3,10,13,17]。研究

发现,胆固醇的上游底物羊毛甾醇可以减少晶状体的蛋白质聚集,减少白内障的形成^[5-6]。羊毛甾醇和25-羟胆固醇是两种机制上不同的抗白内障药物先导化合物^[18]。但目前尚未找到合适的溶剂溶解羊毛甾醇^[5]。羊毛甾醇

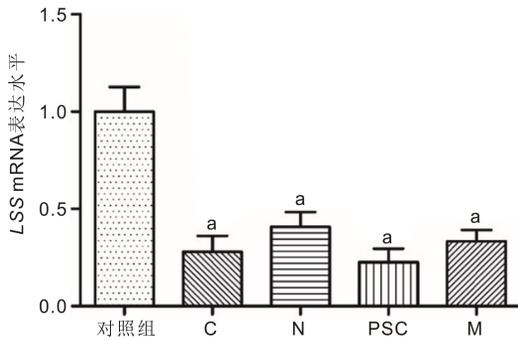


图1 对照组及 ARC 前囊膜样本中 LSS mRNA 的表达 各型 ARC 组晶状体前囊膜样本中 LSS mRNA 比对照组均低。^a $P < 0.05$ vs 对照组。

的合成是一个复杂的过程,涉及 20 多个步骤^[8-12],其中最关键的限制酶是 LSS 和 HMGCR^[9,12]。LSS 是羊毛甾醇合成酶,又称环氧角鲨烯环化酶(oxidosqualene cyclase, OSC),是在生物界普遍存在的一类酶,参与动植物的多项生理活动,具有调节脂类代谢的生理功能^[9,11,19]。HMGCR 催化 HMGCoA 生成甲羟戊酸,是胆固醇合成途径中关键的限速步骤^[10,12]。我们推测 LSS 和 HMGCR 可能与 ARC 发生发展相关。

已有研究表明抑制 LSS 活性可诱导大鼠晶状体混浊,若同时加入羊毛甾醇能有效地延迟晶状体混浊的发生^[20]。LSS 能在晶状体上皮细胞的变性和凋亡的早期阶段起保护作用来预防白内障^[9]。研究表明 20 号染色体上的 LSS 可能是具有遗传性白内障特征的大鼠发生白内障的主要致病基因^[21]。研究发现,LSS 的遗传变异与慢性肾脏损伤^[22]以及神经外胚层综合征^[23]有关。Zhao 等^[5]在先天性白内障的 LSS 基因上发现了突变位点(W581R 和 G588S),后又有人报道了先天性白内障患者的 LSS 基因存在突变^[24],证实 LSS 可能与人类白内障的发生有关,因此我们进一步推测 LSS 和 HMGCR 的遗传变异可能与 ARC 有关。SNP 是人类基因组中最丰富的一种遗传变异形式,存在于 DNA 的任何区域,包括内含子、编码区和非翻译区^[25]。我们也报道了 DNA 修复基因中的 SNPs 与 ARC 相关^[13-14]。在本研究中,我们选择了 LSS 和 HMGCR 的 4 个 SNPs,并发现 LSS-rs2968 与核型 ARC 相关,其中 A 等位基因为易感基因。研究表明,LSS 在大鼠和人白内障晶状体中的表达均呈下降趋势^[20-21]。在本研究中,我们发现与对照组相比,所有 ARC 亚型的 LECs 中 LSS 的表达均下降。

综上所述,我们的结果表明,LSS-rs2968 基因可能影响汉族人群核型 ARC 的易感性。与对照组相比,所有 ARC 亚型的 LSS 表达均下降。但我们还没有解释 LSS-rs2968 与 ARC 的易感性相关以及 ARC 患者 LECs 中 LSS 下降之间的联系。rs2968 位于 LSS 基因的 3'-UTR 区,可能该 SNP 改变了 LSS 与微小 RNA(miRNAs)的结合。在可能的情况下,未来的研究应继续进行流行病学调查,扩大流行病学人群样本量,以探索 SNPs 和 ARC 之间的关系。另外我们将继续收集临床患者样本并进行基因型检测,阐明不同基因型的患者之间 LECs 中是否存在 LSS 的

表达差异,并进一步通过生物信息学分析和其他实验阶段解释两者之间的相关机制。

参考文献

- 1 Khairallah M, Kahloun R, Bourne R, *et al.* Number of people blind or visually impaired by cataract worldwide and in world regions, 1990 to 2010. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(11):6762-6769
- 2 管怀进. 我国防盲与眼科流行病学研究的现状及发展. *中华眼科杂志* 2010;46(10):938-943
- 3 Aleo MD, Doshna CM, Baltrukonis D, *et al.* Lens cholesterol biosynthesis inhibition: a common mechanism of cataract formation in laboratory animals by pharmaceutical products. *J Appl Toxicol* 2019;39(9):1348-1361
- 4 Li SJ, Li DH, Zhang YD, *et al.* Association between serum lipids concentration and patients with age-related cataract in China: a cross-sectional, case-control study. *BMJ Open* 2018;8(4):e021496
- 5 Zhao L, Chen XJ, Zhu J, *et al.* Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. *Nature* 2015;523(7562):607-611
- 6 Kang H, Yang ZX, Zhou RH. Lanosterol disrupts aggregation of human γ D-crystallin by binding to the hydrophobic dimerization interface. *J Am Chem Soc* 2018;140(27):8479-8486
- 7 Shanmugam PM, Barigali A, Kadaskar J, *et al.* Effect of lanosterol on human cataract nucleus. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(12):888-890
- 8 Fouchet MH, Donche F, Martin C, *et al.* Design and evaluation of a novel series of 2, 3-oxidosqualene cyclase inhibitors with low systemic exposure, relationship between pharmacokinetic properties and ocular toxicity. *Bioorg Med Chem* 2008;16(11):6218-6232
- 9 Hua H, Yang TY, Huang LT, *et al.* Protective effects of lanosterol synthase up-regulation in UV-B-induced oxidative stress. *Front Pharmacol* 2019;10:947
- 10 Pramfalk C, Jakobsson T, Verzijl CRC, *et al.* Generation of new hepatocyte-like *in vitro* models better resembling human lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2020;1865(6):158659
- 11 Huff MW, Telford DE. Lord of the rings—the mechanism for oxidosqualene: lanosterol cyclase becomes crystal clear. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26(7):335-340
- 12 Gill S, Stevenson J, Kristiana I, *et al.* Cholesterol-dependent degradation of squalene monooxygenase, a control point in cholesterol synthesis beyond HMG-CoA reductase. *Cell Metabolism* 2011;13(3):260-273
- 13 Zou X, Kang LH, Yang M, *et al.* MicroRNA binding mediated Functional sequence variant in 3'-UTR of DNA repair Gene XPC in Age-related Cataract. *Sci Rep* 2018;8(1):15198
- 14 Kang LH, Zou X, Zhang GW, *et al.* A variant in a microRNA binding site in NEIL2 3'UTR confers susceptibility to age-related cataracts. *Faseb J* 2019;33(9):10469-10476
- 15 Su S, Yao Y, Zhu RR, *et al.* The associations between single nucleotide polymorphisms of DNA repair genes, DNA damage, and age-related cataract: Jiangsu Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(2):1201-1207
- 16 Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, *et al.* The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111(6):831-836
- 17 Raza ST, Abbas S, Chandra A, *et al.* Association of angiotensin-converting enzyme, CYP46A1 genes polymorphism with senile cataract. *Oman J Ophthalmol* 2017;10(1):21-25

18 Chen XJ, Hu LD, Yao K, *et al.* Lanosterol and 25 - hydroxycholesterol dissociate crystallin aggregates isolated from cataractous human lens via different mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;506(4):868-873
 19 秦玉芝, 赵小英, 邓克勤, 等. 甾醇生物合成中的关键酶—环氧角鲨烯环化酶的分子生物学研究. *生命科学研究* 2007;11(1):10-15
 20 Shen XY, Zhu MH, Kang LH, *et al.* Lanosterol synthase pathway alleviates lens opacity in age - related cortical cataract. *J Ophthalmol* 2018;2018:4125893
 21 Mori M, Li GX, Abe I, *et al.* Lanosterol synthase mutations cause cholesterol deficiency-associated cataracts in the Shumiya cataract rat. *J Clin Invest* 2006;116(2):395-404

22 Iatrino R, Lanzani C, Bignami E, *et al.* Lanosterol synthase genetic variants, endogenous ouabain, and both acute and chronic kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2019;73(4):504-512
 23 Besnard T, Sloboda N, Goldenberg A, *et al.* Biallelic pathogenic variants in the lanosterol synthase gene LSS involved in the cholesterol biosynthesis cause alopecia with intellectual disability, a rare recessive neuroectodermal syndrome. *Genet Med* 2019;21(9):2025-2035
 24 Chen XD, Liu L. Congenital cataract with LSS gene mutations: a new case report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30(11):1231-1235
 25 Momtaz R, Ghanem NM, El-Makky NM, *et al.* Integrated analysis of SNP, CNV and gene expression data in genetic association studies. *Clin Genet* 2018;93(3):557-566

2020 中国科技核心期刊眼科学类期刊主要指标及排名

期刊名称	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	1909	2	0.963	1	73.2	1
眼科新进展	1430	3	0.842	2	66.0	2
国际眼科杂志	2133	1	0.589	5	54.9	3
中华眼科医学杂志电子版	114	10	0.455	8	48.3	4
中华实验眼科杂志	1056	4	0.677	3	43.1	5
中华眼底病杂志	738	5	0.585	6	37.9	6
临床眼科杂志	450	7	0.470	7	37.6	7
眼科	388	8	0.393	9	26.9	8
中华眼视光学与视觉科学杂志	661	6	0.590	4	21.8	9
中国斜视与小儿眼科杂志	240	9	0.376	10	13.6	10

摘编自 2020 版《中国科技期刊引证报告》核心版