·实验研究·

雌激素对人角膜基质细胞 MMP-2、TIMP-2 及 TGF-β1 表达的影响

田　颜,殷鸿波,邓应平

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.31200711)
作者单位:(610041)中国四川省成都市,四川大学华西医院眼科
作者简介:田颜,在读硕士研究生,研究方向:角膜病与屈光手术。
通讯作者:邓应平,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:角膜病与屈光手术.dyp558@163.com
收稿日期:2017-03-20　　修回日期:2017-06-13

Effects of estrogen on the expression of MMP-2, TIMP-2 and TGF-β1 in human corneal stromal cells

Yan Tian, Hong-Bo Yin, Ying-Ping Deng

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.31200711)
Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
Correspondence to: Ying-Ping Deng. Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. dyp558@163.com
Received:2017-03-20　　Accepted:2017-06-13

Abstract

• AIM: To investigate the effects of estrogen on the expression of matrix metalloproteinases-2 (MMP-2), tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) and transforming growth factor-β1 (TGF-β1) in cultured human corneal stromal cells.

• METHODS: Inflammatory environments of human corneal stromal cells were simulated by using 1.5ng/mL IL-1β. The cells were then treated with or without different concentrations of estrogen(0, 1×10^{-4}, 1×10^{-6}, 1×10^{-8}, 1×10^{-10} mol/L estradiol) *in vitro*. Cell viability was evaluated by MTT. Expression levels of MMP-2, TIMP-2 and TGF-β1 proteins were measured by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA).

• RESULTS: Estrogen did not affect the viability of human corneal stromal cells. Compared with the control group, expression levels of MMP-2 and TGF-β1 proteins in E2 treatment group significantly decreased after being treated with estrogen, while the expression level of TIMP-2 significantly increased.

• CONCLUSION: Estrogen could, to some extent, down-regulate the expression of MMP-2 and TGF-β1 and up-regulate the expression of TIMP-2, which might contribute to protecting human cornea.

• KEYWORDS: 17β-estradiol; corneal stromal cell; matrix metalloproteinases-2; tissue inhibitor of metalloproteinases-2; transforming growth factor-β1

Citation: Tian Y, Ying HB, Deng YP. Effects of estrogen on the expression of MMP-2, TIMP-2 and TGF-β1 in human corneal stromal cells. *Guoji Yanke Zazhi* (*Int Eye Sci*) 2017; 17(7): 1232-1236

摘要

目的:在体外实验中探讨雌激素对人角膜基质细胞中基质金属蛋白酶 MMP-2 及其抑制剂 TIMP-2 和转化生长因子 TGF-β1 蛋白表达的影响。

方法:用 1.5ng/mL IL-1β 模拟角膜基质细胞炎性环境,不同浓度雌激素(0,10^{-10},10^{-8},10^{-6},10^{-4}mol/L 的 17-β 雌二醇)体外作用于人角膜基质细胞,四甲基偶氮唑(MTT)比色法鉴定细胞活性。酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测各组细胞上清中 MMP-2、TIMP-2 及 TGF-β1 蛋白的表达量。

结果:不同浓度雌激素(E2)对角膜基质细胞的活性没有影响。E2 处理组的 MMP-2、TIMP-2 及 TGF-β1 表达量与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。E2 处理组与对照组相比,雌激素处理使 MMP-2 及 TGF-β1 的表达明显减少,而 TIMP-2 的表达则显著增多。

结论:雌激素能一定程度抑制 MMP-2 及 TGF-β1 的表达,同时促进 TIMP-2 的表达,这可能对正常人角膜起保护作用。

关键词:雌激素;角膜基质细胞;基质金属蛋白酶;基质金属蛋白酶抑制剂;转化生长因子
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.7.08

引用:田颜,殷鸿波,邓应平.雌激素对人角膜基质细胞 MMP-2、TIMP-2 及 TGF-β1 表达的影响.国际眼科杂志 2017;17(7):1232-1236

0 引言

角膜是人眼的重要组成部分之一,在维持眼球形态、保证眼部外观、提供屈光力、保护内眼、维持正常眼内压等方面起着重要作用。雌激素(E2)是一种广泛存在于人体各组织的胆固醇激素,通过与特定部位的雌激素受体结合而对靶器官产生效应,人体中的雌激素以雌二醇为主。已有研究证实了雌激素受体存在于人角膜组织中[1-2],一些角膜相关疾病如干眼、圆锥角膜等存在明显的性别差异及女性绝经期前后的差异,提示雌激素可能通过某种机制参与角膜疾病的发生。基质金属蛋白酶-2(matrix

metalloproteinases-2,MMP-2)、基质金属蛋白酶抑制剂-2(tissue inhibitor of metalloproteinases-2,TIMP-2)及转化生长因子β1(transforming growth factor-β1,TGF-β1)被认为在角膜疾病的发病机制中扮演重要角色,雌激素是否通过影响以上物质的表达参与角膜疾病的发生以及对其表达的具体影响效果目前尚存争议。本文通过定量测定不同雌二醇浓度作用下人角膜成纤维细胞 MMP-2、TIMP-2 及 TGF-β1 蛋白的表达,对以上问题进行了研究。

1 材料和方法

1.1 材料 人角膜基质细胞株购自美国 Sciencell 公司三代细胞,实验用细胞为第五代角膜基质细胞。含酚红及无酚红培养基(DMEM)、胎牛血清(FBS)、0.25% 胰酶购自 Gibco 公司,青链双抗购自 PPA 公司,磷酸盐缓冲液(PBS)购自 Hyclone 公司。二甲基亚砜(DMSO)购自 Amresco 公司,四甲基偶氮唑(MTT)购自 Flake 公司。17β-雌二醇(17β-E2)购自 Sigma 公司。MMP-2、TIMP-2 及 TGF-β1 的 ELISA 试剂盒购自 Cusabio 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞鉴定 复苏三代细胞株,传代培养人角膜基质细胞,取第五代细胞采用多种方法联合鉴定,包括倒置相差显微镜观察,纤维连接蛋白(fibronectin,FN)和 α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)免疫组化染色。以倒置相差显微镜下细胞贴壁融合呈纺锤形,FN 染色阳性而 a-SMA 染色阴性为鉴定角膜基质细胞表型未发生改变的标准。

1.2.2 IL-1β 及不同浓度 E2 的配制 在 2μg IL-1β 管中加入 PBS 溶解,使浓度为 1.5μg/mL;取 1μL 1.5μg/mL IL-1β,加入 PBS 稀释 1 000 倍,使最终浓度为 1.5ng/mL。根据 E2 分子量及浓度计算一次实验所需雌二醇质量,微量天平称取 E2 溶于 1mL DMSO,使浓度为 10^{-1}mol/L。取 1μL 10^{-1}mol/L E2,加入 PBS 稀释 1 000 倍,使浓度为 10^{-4}mol/L,以此类推,得到浓度分别为 10^{-10}、10^{-8}、10^{-6}、10^{-4}mol/L 的 E2。

1.2.3 细胞活性鉴定 收集对数生长期细胞接种于 96 孔板中,实验组分别加入 1.5ng/mL IL-1β 及不同浓度 E2,对照组加入等量培养液,每组设 5 个平行孔,培养 24h 后加入含 MTT 的培养液,继续培养 3h 后终止,加入 DMSO 使结晶物充分溶解,用酶标仪测量波长在 570nm 时的各组光密度值(optical density,OD 值)。用各组 OD 值反映 IL-1β 与不同浓度 E2 作用下的细胞存活情况。

1.2.4 实验分组 选择第五代人角膜基质细胞用于实验,当细胞近于 80% 融合时,换无血清培养液饥饿培育 24h 后再用无血清培养液制备细胞悬液。细胞分 5 组,对照组加入无酚红 DMEM 与 1.5ng/mL IL-1β,实验组加入无酚红 DMEM、1.5ng/mL IL-1β 与不同浓度雌激素(10^{-10}、10^{-8}、10^{-6}、10^{-4}mol/L E2)。36h 后收集 5 组细胞外液分别用于 MMP-2、TIMP-2 及 TGF-β1 的 ELISA 检测。每种蛋白每组细胞外液准备 3 份,实验至少获得 3 次可重复性结果。

1.2.5ELISA 检测人角膜基质细胞中 MMP-2、TIMP-2 及 TGF-β1 的表达 配制具有浓度梯度的 MMP-2 标准品,于室温平衡 30min;收集孵化 36h 后的 5 组细胞外液 4℃下以 1 000r/min 的速度离心 5min,将标准品与离心后的细胞外液分 3 份加入已包被 MMP-2 抗体的孔板中,37℃温育 2h,弃液不洗涤,每孔加入生物素标记抗体工作液温育 1h,弃液洗板 3 次,再加入辣根过氧化物酶标记亲和素工作液,继续温育 1h,弃液洗板 5 次,加底物溶液 37℃闭光显色 30min,最后加入终止溶液终止反应。5min 后用酶标仪测量 450nm 波长下的各孔光密度(OD 值)。以各孔 OD 值作为 MMP-2 蛋白的表达量分析。同法进行 TIMP-2 及 TGF-β1 的表达量分析。

统计学分析:应用 SPSS 24.0 软件,每组 OD 值以 $\bar{x}\pm s$ 表示。对不同浓度雌激素组与对照组进行单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞鉴定结果 购买的三代细胞复苏后,传至第五代时细胞稳定,50 倍倒置相差显微镜下观察细胞融合,贴壁生长良好,细胞形态呈现两端小中间大的纺锤形。FN 免疫组化鉴定为阳性细胞,对照用同样具有成纤维细胞特性的 H9C2 心肌细胞及实验用第五代细胞均表现出胞浆绿色荧光,胞核蓝色荧光,细胞形态较大,轮廓清晰,见图 1、2。a-SMA免疫组化鉴定为阴性,对照用心肌细胞及实验用第五代细胞均未表现出荧光颜色。

2.2 细胞活性鉴定结果 各实验组与对照组的 OD 值相比无统计学差异($F=2.423$, $P=0.082$,图 3)。

2.3 ELISA 检测 MMP-2、TIMP-2 及 TGF-β1 的表达

2.3.1 ELISA 检测 MMP-2 的表达 与正常对照组相比,雌激素处理组 MMP-2 表达减少,且具有统计学意义($F=1045.826$; $P<0.01$,图 4)。当雌激素浓度为 10^{-10}mol/L 时,较为接近人角膜生理雌激素浓度,故将各实验组与 10^{-10}mol/L 雌激素组进行组间比较,结果示:与 10^{-10}mol/L 雌激素组 MMP-2 表达量(0.277±0.006)相比,10^{-8}mol/L 雌激素组(0.259±0.004)与 10^{-6}mol/L 雌激素组(0.262±0.002)MMP-2 表达显著减少,差异有统计学意义($P<0.01$),10^{-4}mol/L 雌激素组(0.285±0.003)表达差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.2 ELISA 检测 TIMP-2 的表达 与正常对照组相比,雌激素处理组 TIMP-2 的表达增加,且具有统计学意义($F=170.870$; $P<0.01$,图 5)。各实验组组间统计结果示:与 10^{-10}mol/L 雌激素组 TIMP-2 表达量(0.363±0.006)相比,10^{-8}mol/L 雌激素组 TIMP-2 表达(0.305±0.007)明显减少,差异有统计学意义($P<0.01$),10^{-6}mol/L 雌激素组(0.370±0.005)与10^{-4}mol/L雌激素组(0.362±0.001)差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.3 ELISA 检测 TGF-β1 的表达 与正常对照组相比,雌激素处理组 TGF-β1 的表达减少,且具有统计学意义($F=2358.445$; $P<0.01$,图 6)。各实验组组间统计结果示:与 10^{-10}mol/L 雌激素组 TGF-β1 表达量(0.279±0.007)相比,10^{-8}mol/L 雌激素组 TGF-β1 表达(0.217±0.004)显著减少,差异有统计学意义($P<0.01$),而 10^{-6}mol/L 雌激素组 TGF-β1 表达(0.341±0.004)显著增多,差异有统计学意义($P<0.01$),10^{-4}mol/L 雌激素组表达(0.279±0.004)差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

角膜基质细胞存在于角膜基质层各胶原纤维板层之间,能合成和分泌胶原纤维,并影响其排列和平衡,对角膜的透明性起重要作用[3]。基质细胞合成的胶原纤维主要

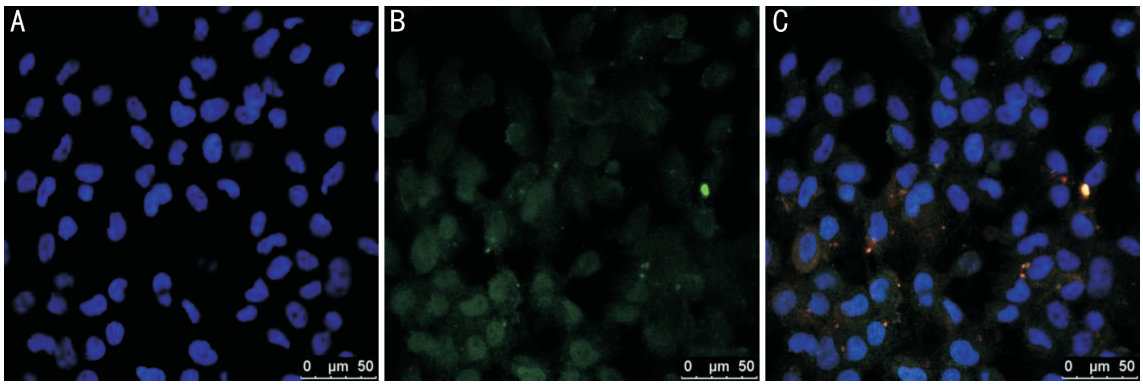

图 1　心肌细胞 FN 染色阳性　A:蓝色为胞核;B:绿色为胞浆中的纤连蛋白;C:胞核与胞浆双染色(200 倍荧光显微镜下拍摄)。

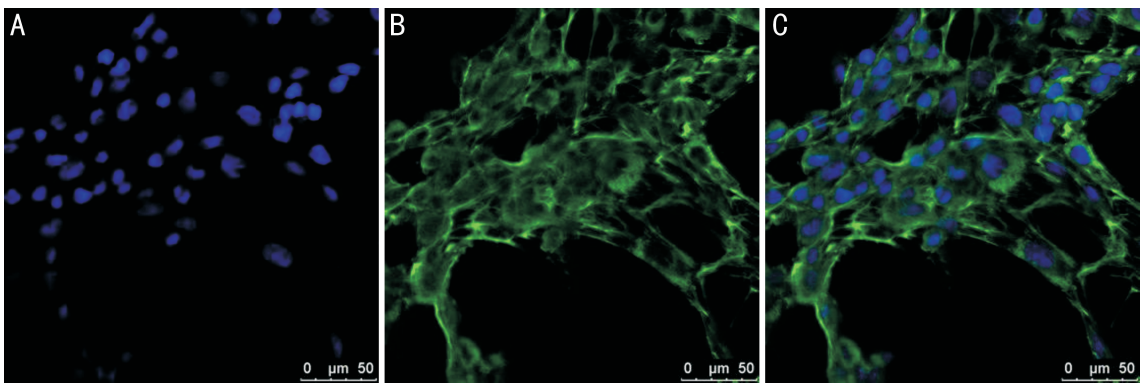

图 2　第五代角膜细胞 FN 染色阳性,结果与心肌细胞一致　A:蓝色为胞核;B:绿色为胞浆中的纤连蛋白;C:胞核与胞浆双染色(200 倍荧光显微镜下拍摄)。

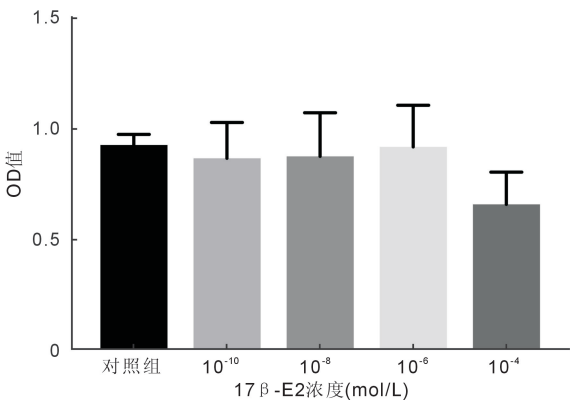

图 3　细胞活性鉴定结果。

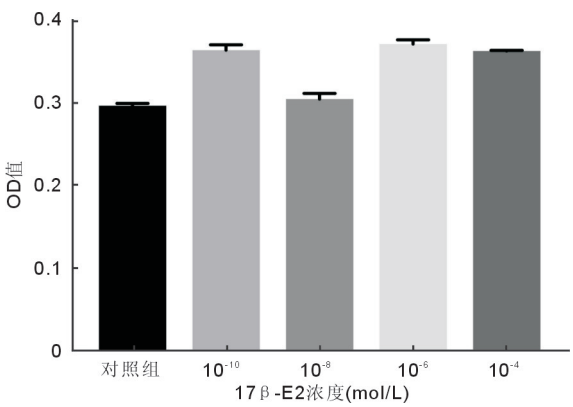

图 5　不同浓度雌激素对角膜细胞 TIMP-2 表达的影响。

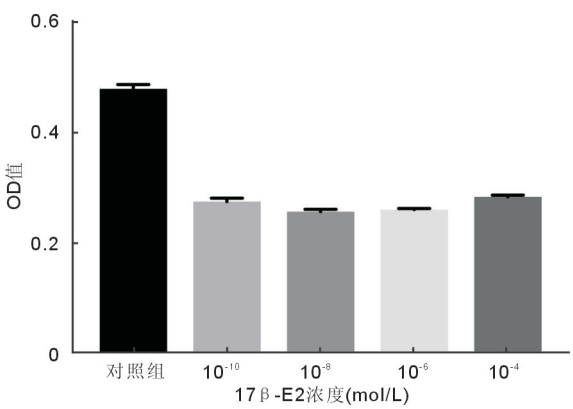

图 4　不同浓度雌激素对角膜细胞 MMP-2 表达的影响。

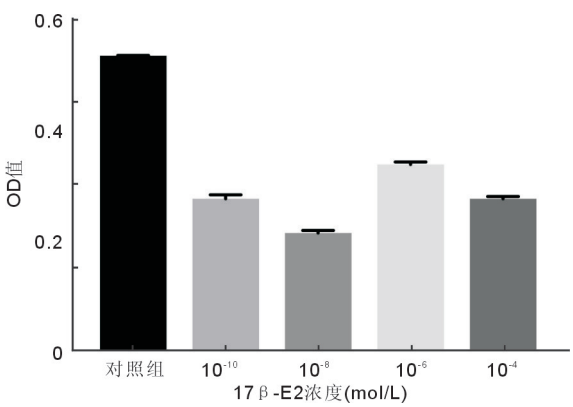

图 6　不同浓度雌激素对角膜细胞 TGF-β1 表达的影响。

在基质金属蛋白酶(MMPs)的作用下发生降解,MMPs 是一类含有 20 多个亚型的含锌蛋白酶[4],而 MMP-2,又称明胶酶-2,则是在角膜胶原降解中发挥重要作用的一种亚型[5]。正常情况下,成人的角膜基质细胞十分稳定,细胞外基质中胶原纤维的合成与降解保持平衡,但当受到创伤时,炎症因子如 IL-1β 表达,基质细胞转为活跃状态,部分转化为成纤维细胞修补创伤,同时 MMP-2 的合成与分泌增加,促进角膜胶原降解,基质金属蛋白酶抑制剂-2(TIMP-2)也随之增加,抑制 MMP-2 活性,抵抗降解[6]。当 TIMP-2 的增加不能抵抗 MMP-2 的促降解作用时,角膜基质丢失,生物抵抗力下降,进一步导致圆锥角膜等角膜疾病的发生[7-9]。Kenney 等[10]研究发现圆锥角膜患者的角膜细胞外基质中 MMP-2 活性明显增强,尤其是在急性期[11]。MMP-2 活性增强被认为是圆锥角膜患者发生细胞外基质降解的重要原因之一[12]。TGF-β1 被认为是唯一可以诱导角膜基质细胞发生表型改变的转化生长因子亚型[13],TGF-β1 不仅能抑制 IL-1β 的促凋亡作用[14],而且诱导角膜成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,促进纤维化,形成角膜瘢痕,完成角膜重塑。MMPs 的表达在转录水平受原癌基因和包括雌激素在内的外源性信号的调控,在翻译后修饰水平则主要受基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)的影响[15]。雌激素影响 MMPs 的表达已被多项研究证实[16-20],但具体起何种调控效果及其调控机制目前还尚无定论。本文选取目前研究较多的 MMP-2 与 TIMP-2 以及在角膜损伤中发挥重要作用的 TGF-β1 进行了雌激素对角膜基质细胞损伤机制的研究。血清中含多种细胞因子及酶类,培养基中的血清可能对最终检测结果有影响,故进行 ELISA 检测的细胞采用无血清培养基培养,但血清的缺乏就意味着血清中纤连蛋白等促贴壁物质的缺乏,影响细胞贴壁生长,而长期的无血清培养则易引起细胞凋亡,经观察发现,培养 36h 左右的细胞既能较好地贴壁生长,又不至于引起明显的细胞凋亡,故本实验选择在雌激素作用 36h 后进行 ELISA 检测。

既往已有研究探讨雌激素与基质金属蛋白酶之间的作用关系,但炎症因子在雌激素的作用过程中起着不可忽视的作用,本次实验先用 IL-1β 诱导细胞处于炎症反应状态,从而更能模拟角膜的病理环境。但 Kaur 等[14]研究显示在体外培养的角膜成纤维细胞,IL-1 可以诱导细胞凋亡,所以在本研究中我们有必要对 IL-1β 干预后的角膜基质细胞做细胞活性鉴定,如图 3 所示,实验处理后的各组与对照组相比活细胞数量无明显差异,即角膜基质细胞并未发生明显凋亡。此外,既往的研究很少将 TGF-β1 这一促进角膜基质细胞表型转化的关键因素纳入观察,本次实验发现雌激素的作用使 TGF-β1 表达明显减少(图 6),即促进角膜基质细胞向肌成纤维细胞转化的细胞因子减少,肌成纤维细胞具有收缩特性,可促进愈合,但也被证明是角膜损伤后透明度下降和瘢痕形成的重要因素[21],提示雌激素可能通过抑制 TGF-β1 的表达来抑制角膜瘢痕形成,保持角膜透明性。组间统计学分析发现当雌激素浓度过高时,TGF-β1 表达转而增多,提示雌激素对角膜透明性的积极作用可能是有一定浓度范围限制的,浓度过高反而可能使雌激素从有利因素转化为不利因素。

关于雌激素对 MMP-2 与 TIMP-2 表达的影响,目前仍存争议,不同研究结果的差异可能是由于实验的细胞种类不同、选择雌激素浓度不同、雌激素作用时间不一致等原因造成。如图 4、图 5 所示,本次研究表明雌激素在蛋白水平影响了 MMP-2 与 TIMP-2 表达,且具有下调 MMP-2,上调 TIMP-2 的作用,我们之前还研究了在分子水平的表达,发现与蛋白水平的研究结果一致[22]。对不同实验组 MMP-2 与 TIMP-2 表达的组间统计学分析发现,当雌激素浓度在一定范围内增大时 MMP-2 的表达有所减少,此时 TIMP-2 的表达也处于相对较低水平,提示当细胞外基质 MMP-2 表达较少时,在翻译后修饰水平所受的来自 TIMP-2 的抑制减少,可能此时的抑制作用主要来自于转录水平,这也与之前的研究结果一致[15]。MMP-2主要起降解细胞外胶原的作用,TIMP-2 则通过抑制 MMP-2 的活性发挥作用,MMP-2 表达减少、TIMP-2 表达增多的总效应减弱了角膜基质细胞外胶原的降解,角膜基质层构成了 90% 的角膜厚度,抑制 MMP-2 的表达及活性说明雌激素能一定程度抑制角膜基质层的降解,对维持角膜厚度起到一定积极作用。

总之,雌激素对 MMP-2、TIMP-2 及 TGF-β1 的表达均有影响,尤其是在发生角膜疾病或创伤时。雌激素对这三种蛋白的调控可能有助于保持角膜厚度及透明性,减少圆锥角膜及角膜瘢痕等的发生。

参考文献

1 Gupta PD, Johar K Sr, Nagpal K, *et al*. Sex hormone receptors in the human eye. *Surv Ophthalmol* 2005;50(3): 274-284

2 Wickham LA, Gao J, Toda L, *et al*. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(2): 146-153

3 樊延俊,胡修忠,葛源. 人类角膜基质细胞研究进展. 山东大学学报 2012;20(8):57-62

4 Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): Chemical-biological functions and (Q)SARs. *Bioorg Med Chem* 2007;15(6): 2223-2268

5 Sivak JM, Fini ME. MMPs in the eye: Emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology. *Prog Retin Eye Res* 2002;21(1):1-14

6 Fini ME. Keratocyte and fibroblast phenotype in the repairing cornea. *Prog Retin Eye Res* 1999;18(4):529-551

7 Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, *et al*. Laser scanning *in vivo* confocal microscopy reveals reduced innervation and reduction in cell density in all layers of the keratoconic cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(7):2964-2970

8 Ku JY, Niederer RL, Patel DV, *et al*. Laser scanning *in vivo* confocal analysis of keratocyte density in keratoconus. *Ophthalmology* 2008;115(5):845-850

9 Hurmeric V, Sahin A, Ozge G, *et al*. The relationship between corneal biomechanical properties and confocal microscopyfindings in normal and keratoconic eyes. *Cornea* 2010;29(6):641-649

10 Kenney MC, Chwa M, Escobar M, *et al*. Altered gelatinolytic activity by keratoconus corneal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161(1):353-357

11 Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, *et al*. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(7):1117-1124

12 Sugar J, Macsai MS. What causes keratoconus? *Cornea* 2012;31(6):716-719

13 Carrington LM, Albon J, Anderson I, *et al*. Differential regulation of key stages in early cornal wound healing by TGF-beta isoforms and their inhibitors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(5):1886-1894

14 Kaur H, Chaurasia SS, Agrawal V, *et al*. Corneal myofibroblastviability: opposing effects of IL-1 and TGF-β1. *Exp Eye Res* 2009;89(2):152-158

15 Lesniak-Walentyn A, Hrabia A. Expression and localization of matrix metalloproteinases (MMP-2, -7, -9) and their tissue inhibitors (TIMP-2, -3) in the chicken oviduct during pause in laying induced by tamoxifen. *Theriogenology* 2017;88:50-60

16 Wang J, Ma X. Effects of estrogen and progestin on expression of MMP-2 and TIMP-2 in a nude mouse model of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012;39(2):229-233

17 Marin-Castaño ME, Elliot SJ, Potier M, *et al*. Regulation of estrogen receptors and MMP-2 expression by estrogens in human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(1):50-59

18 Rajoria S, Suriano R, George A, *et al*. Estrogen induced metastatic modulators MMP-2 and MMP-9 are targets of 3,3′-diindolylmethane in thyroid cancer. *PLoS One* 2011;6(1): e15879

19 Lam KK, Cheng PY, Hsiao G, *et al*. Estrogen deficiency-induced alterations of vascular MMP-2, MT1-MMP, and TIMP-2 in ovariectomized rats. *Am J Hypertens* 2009;22(1):27-34

20 赵萍,宋秀君,赵霞. 雌雄激素对去卵巢雌鼠泪腺中基质金属蛋白酶-2 表达的影响. 中华实验眼科杂志 2013;31(10):994-998

21 Netto MV, Mohan RR, Sinha S, *et al*. Stromal haze, myofibroblasts, and surface irregularity after PRK. *Exp Eye Res* 2006;82(5):788-797

22 Yin HB, Wan Q, Tian Y, *et al*. Female hormone 17β-estradiol downregulated mmp-2 expression and upregulated a1pi expression in human corneal stromal cells. *Cell Biochem Biophys* 2017 [Ahead of Publish]

中国科技核心期刊眼科学类期刊 2015 年主要指标及排名

刊名	总被引频次		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	核心版 2037(扩展版 3690)	2(2)	核心版 1.075(扩展版 1.408)	1(1)	75.52	1
国际眼科杂志	核心版 2292(扩展版 4693)	1(1)	核心版 0.505(扩展版 0.988)	7(2)	47.46	2
眼科新进展	核心版 1184(扩展版 2151)	4(4)	核心版 0.573(扩展版 0.961)	4(3)	42.69	3
中华眼底病杂志	核心版 809(扩展版 1348)	6(6)	核心版 0.729(扩展版 0.928)	2(4)	42.30	4
中国实用眼科杂志	核心版 1527(扩展版 3336)	3(3)	核心版 0.548(扩展版 0.791)	6(6)	40.04	5
中华实验眼科杂志	核心版 928(扩展版 1508)	5(5)	核心版 0.412(扩展版 0.615)	9(8)	39.05	6
临床眼科杂志	核心版 485(扩展版 1179)	9(7)	核心版 0.467(扩展版 0.791)	8(6)	32.23	7
中华眼视光学与视觉科学杂志	核心版 613(扩展版 927)	7(8)	核心版 0.549(扩展版 0.783)	5(7)	26.20	8
眼科	核心版 497(扩展版 905)	8(9)	核心版 0.386(扩展版 0.483)	10(9)	17.19	9
中国斜视与小儿眼科杂志	核心版 295(扩展版 631)	10(10)	核心版 0.579(扩展版 0.891)	3(5)	16.88	10
10 种期刊平均值	1067		0.582			

国际眼科杂志社摘编自 2016 版《中国科技期刊引证报告》(核心版及扩展版)