

光动力学疗法治疗脉络膜新生血管的研究进展

陈鲤敏, 徐国兴

基金项目: 中国国家自然科学基金资助项目(No. 20604007); 中国卫生部科研基金资助项目(No. WKJ2008-2-61); 中国福建省创新平台基金资助项目(No. 2010Y2003)

作者单位: (350001) 中国福建省福州市, 福建医科大学附属第一医院 福建省眼科研究所

作者简介: 陈鲤敏, 在读博士研究生, 研究方向: 视网膜病。

通讯作者: 徐国兴, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 视网膜病。

zjfmuxg@pub5.fz.fj.com

收稿日期: 2011-12-09 修回日期: 2012-02-06

Research progress of photodynamic therapy for the treatment of choroidal neovascularization

Li-Min Chen, Guo-Xing Xu

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 20604007); Ministry of Health Research Funded Project, China (No. WKJ2008-2-61); Innovation Platform Project of Fujian Province, China (No. 2010Y2003)

Ophthalmic Institute of Fujian Province, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

Correspondence to: Guo-Xing Xu. Ophthalmic Institute of Fujian Province, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. zjfmuxg@pub5.fj.com

Received: 2011-12-09 Accepted: 2012-02-06

Abstract

• Choroidal neovascularization (CNV) is a severe eye disease with high blindness rate. Photodynamic therapy (PDT) is a promising treatment in achieving closure of subfoveal CNV and stabilization of vision superior to other therapies. This review traces the development and the study of PDT especially focus on the photosensitizer.

• KEYWORDS: choroidal neovascularization; photodynamic therapy; treatment

Chen LM, Xu GX. Research progress of photodynamic therapy for the treatment of choroidal neovascularization. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(3):436-439

摘要

脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是一种致盲率高的严重眼病。光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)相比于其它治疗方法能更有效地封闭黄斑下CNV,并稳定视力。我们对PDT特别是光敏剂的发展和研究进行综述。

关键词: 脉络膜新生血管; 光动力学疗法; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.03.18

陈鲤敏, 徐国兴. 光动力学疗法治疗脉络膜新生血管的研究进展. 国际眼科杂志 2012;12(3):436-439

0 引言

脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)又称视网膜下新生血管(subretinal neovascularization, SRNV),多见于年龄相关性黄斑变性、病理性近视、特发性脉络膜视网膜炎、眼底血管样条纹、眼组织胞浆菌病,还可继发于眼外伤、脉络膜肿瘤、炎症和感染性眼部病变等,好发于黄斑区,引起反复出血、渗出、瘢痕形成,进而视力丧失,是不可逆性盲的重要致病原因。迄今为止,CNV相关疾病的治疗仍是眼科学研究领域的研究热点之一。很多学者都在致力于寻找有效的治疗方法,目前主要的治疗方法包括:光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)、传统激光疗法、经瞳孔温热疗法、手术疗法(玻璃体手术、黄斑下脉络膜新生血管膜取出术、RPE细胞移植术、黄斑部视网膜转位术)、放射疗法、药物治疗及吲哚菁绿介导的光栓疗法等。传统激光疗法其热效应是非选择性的,在治疗的同时常常会损伤CNV浅层视网膜,形成萎缩斑和相应的视野暗点,对黄斑区下病变治疗时会导致视力骤降,使视力得不到应有的提高。手术创伤大,术后视力也受影响。相比之下,PDT具有副作用较少、对视力损伤小的优点。我们就PDT治疗CNV的进展综述如下。

1 PDT的原理

PDT是利用光化学反应选择性地阻断新生血管,以达到治疗目的的治疗方法。通过静脉内注射光敏剂,光敏剂经血液循环选择性地与新生血管内皮细胞结合,在特定波长的激光照射下,光敏剂激发产生单态氧等细胞毒性化学物质,使新生血管内皮细胞受到不可逆性的氧化损伤,内皮细胞收缩肿胀,基底膜暴露,启动凝血机制,新生血管内皮细胞功能结构改变导致通透性增加,新生血管血流供应减少,病变组织细胞缺血缺氧、变性、坏死,使CNV闭塞。PDT必须具备三个条件:光、光敏剂和氧。光是指能穿透一定深度的组织并激活光敏剂的低能量激光。理想的光敏剂应对靶细胞和新生血管有高度选择性,可在局部聚集产生光化学反应;有确定的吸收峰,光穿透力强;能迅速从体内排泄,机体可耐受,副作用小。氧水平必须大于2%,产生的光化学反应才能杀伤靶细胞。PDT是一种体外治疗,针对的是光照区的病变组织,对个体DNA没有影响,对病灶周边的正常组织损伤小,可治疗黄斑中心凹下的CNV,安全有效,选择性好,可重复进行。PDT最主要的副作用是光过敏^[1],无远期并发症。

2 CNV产生的机制

CNV病因和发病机制尚未明了。Bruch's膜受损、破坏RPE细胞外基质及血管生成和抑制的平衡是CNV产生的重要条件。在缺氧、外伤、退行性病变、炎症等因素的作用下,脉络膜血流减少,脉络膜毛细血管内皮细胞和周细胞活化,表现为分裂、增生和移行,同时生成和释放多种促进增殖和移行的因子,吸引其它细胞如炎症细胞等参与新生血管反应,并释放激活酶、基质金属蛋白酶及细胞因

子等,经受损 Bruch's 膜进入视网膜色素上皮,从而启动新生血管生成。RPE 在 CNV 的形成中起双重作用。RPE 释放 VEGF,刺激脉络膜毛细血管内皮细胞增生,对 CNV 的发生、发展起重要作用。同时 RPE 细胞的增殖和移行可以包绕新生血管,减少渗出和出血。

3 光敏剂的研究进展

由于 PDT 在活体上进行,活体组织又是含氧的,因此最主要的影响因素是光敏剂^[2]。光敏剂的光动力活性、光吸收特性和靶向特性,决定了其临床可用性和适用范围。眼科常用的光敏剂有如下几类。

3.1 第一代光敏剂 第一代光敏剂为血卟啉衍生物 (hematoporphyrin derivative, HPD),是多种结构不同的卟啉类物质的混合物,其有效成份主要是双血卟啉醚或酯,组分复杂,各种成份在光动力损伤中的作用还不明确,对 600nm 以上波长的光吸收性差,组织穿透力弱,皮肤光毒性长,用药后患者需避光 4~6wk,组织选择性和光动力损伤强度的稳定性都很差,临床疗效有限。

3.2 第二代光敏剂 第二代光敏剂大多为卟啉类化合物的衍生物、酞绿素类等,都是单体化合物,纯度较高,结构确切。共同特点有:对病变组织选择性高,在波长 650~800nm 处有强吸收,能有效产生单态氧,光动力作用强,排泄快,皮肤光毒性小。按其溶解性和作用机制可分为:脂溶性、水溶性和兼溶性。

3.2.1 脂溶性光敏剂 脂溶性光敏剂进入体内后与低密度脂蛋白结合,在 CNV 处与低密度脂蛋白受体结合,经后者介导的胞吞作用进入 CNV 内皮细胞,弥散分布于胞浆。其代表有:苯卟啉衍生物 (BDP)、锡乙基初紫红素 (SnET2), (1) BPD 有强的亲脂性和负电性,多采用脂质体包裹剂型,即维替泊芬 (Verteporfin), 2000 年经美国 FDA 批准用于肿瘤和老年黄斑变性的临床治疗,是目前唯一应用于临床的第二代光敏剂。新生血管可对其充分选择吸收,能在靶组织中快速集中,在正常组织处快速清除,药物进入 5min 后即可进行光照,排泄快,皮肤光毒性小,副作用轻。最佳吸收波长为 692nm。(2) SnET2 因分子中央有金属阳离子可增加三重态和单态氧的产生而增强其光化学作用。最佳吸收波长为 664nm。美国对 SnET2 进行 I/II 期临床试验发现,皮肤光敏副反应轻,无全身反应。

3.2.2 水溶性光敏剂 水溶性光敏剂进入体内与血清蛋白和血浆脂蛋白结合而转运至 CNV 处,通过胞吞作用进入 CNV 内皮细胞,集中分布于溶酶体内。以单天冬酰胺基二氢卟吩 (NPe6) 和 Lu-TeX 为代表。在体内存留时间短,清除快,光敏时间短,激发效率高,最佳吸收波长为 664nm。其中 Lu-TeX 兼可做为荧光造影剂,有良好的临床应用前景。

3.2.3 兼溶性光敏剂 兼溶性光敏剂进入体内后与高密度脂蛋白、血清蛋白和血浆脂蛋白结合而转运至 CNV 处,通过胞吞作用进入 CNV 内皮细胞,大部分聚集在溶酶体内,少数分布于细胞膜及膜性细胞器内。以 ATX-S10 为代表。

3.3 其它光敏剂 5-ALA 是一种内源性光敏剂,本身无光敏活性,它是从甘氨酸合成原卟啉 IX (PpIX),进而转化成亚铁血红素过程中的一种中间产物。PpIX 有很强的光敏活性,因为是细胞的正常成份,其毒性低,代谢快。最佳激发波长为 635nm。血卟啉单甲醚 (HMME) 是一种单体卟啉,

化学纯度达 99.8%,代谢快。临床结果显示, HMME 的组织选择性好,疗效稳定,避光时间短。竹红菌素是我国特产的天然光敏物质,其化合物分离纯化相对简单、结构明确、光毒性强而暗毒性低、代谢快、结构易于修饰。

由于大多数光敏剂属于高脂溶性,药物传递是 PDT 的一个主要挑战。理想的药物传递系统应该靶向性强,可生物降解,免疫原性小,与光敏剂结合后不改变后者活性,并能提供环境使光敏剂以单体释放。传递系统如胶束、脂质体、亲水聚合物-光敏剂共聚物、纳米粒等已被开发并取得一定的成功^[3]。随着基因组学、分子生物学等学科的不断发展,对 CNV 治疗的研究达到了分子基因水平。Parmeggiani 等^[4]认为使用 PDT 治疗老年黄斑变性引起的典型性 CNV 的疗效与特殊的凝血平衡因子基因多态性有关。从遗传药理学的角度来解释 PDT 的疗效为我们进行药效分析提供了一个崭新的思路。

4 PDT 在治疗 CNV 中的应用

美国黄斑光凝研究组 (Macular Photocoagulation Study Group) 根据 CNV 的 FFA 表现将其分为两种基本类型^[5,6]: (1) 典型性 CNV: 特点为 FFA 早期呈边界清晰的花边状、绒团状、车轮样、颗粒状或斑片状的 CNV 轮廓强荧光, 围绕以色素增生所致的弱荧光环,造影期间进行性染料渗漏,后期染料积存于 RPE 下或神经视网膜下,形成边缘模糊的局限性强荧光。(2) 隐匿性 CNV: 缺乏典型 CNV 荧光表现, FFA 时可能由于 CNV 的边界欠清使其精确范围难以确定,或由于染料渗漏来源难以确认,或因为视网膜下出血、油性渗出液、色素或视网膜色素上皮脱离 (PED) 掩盖了部分 CNV 结构。根据其不同表现,又分为两类: a 血管性 PED: 又称隐匿性 CNV I 型, FFA 早期出现一个小而不规则的 RPE 下强荧光区,几分钟内荧光渐增强,晚期视网膜下组织染色或染料渗漏。该型为伴有 PED 的隐匿性 CNV 形式。b 不明来源后期渗漏: 又称隐匿性 CNV II 型, FFA 早期无边界清晰的 CNV 性强荧光出现,晚期有不规则或边界欠清的 RPE 下渗漏,形成斑点状或片状强荧光,常伴视网膜下出血遮蔽荧光。该型为不伴 PED 的隐匿性 CNV 形式。

PDT 应用于 CNV 治疗后,根据病灶内含典型性 CNV 成分的多少分为 4 种类型^[7,8]: (1) 完全典型性 CNV (purely classic CNV): 指整个病灶区域均为典型性 CNV 成分,无隐匿性 CNV 存在; (2) 典型为主性 CNV (predominantly classic CNV): 指典型性 CNV 成分占整个病变区域的 50% 或以上; (3) 轻微典型性 CNV (minimally classic CNV): 指典型性 CNV 成分占整个病变区域的 50% 以下; (4) 隐匿无典型性 CNV (occult with no classic CNV): 指整个病灶区域均为隐匿性 CNV 成分,无典型性 CNV 存在。

CNV 的 FFA 分类是 CNV 的基本描述方法,对 CNV 的诊断、预后判断及指导治疗有重要价值。将 CNV 分为完全典型性、典型为主、轻微典型性及隐匿无典型性 CNV 是目前最流行的 CNV 分类法, PDT 的治疗指南及其疗效评价就是以此为依据,因此该分类对 CNV 的 PDT 治疗有重要价值^[5]。

5 PDT 治疗 CNV 的历程

1999 年 visudyne 治疗典型性为主的 CNV; 2001 年治疗隐匿性 CNV; 2003 年治疗微小典型性 CNV。目前关于 PDT 治疗 CNV 的疗效的多中心、随机临床实验有 4 个:

TAP (Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy), VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy), VIO (the Visudyne in Occult), VIM (the Verteporfin in Minimally Classic Choroidal Neovascularization)。

从1999年起,北美和欧洲多中心的PDT治疗老年黄斑变性TAP研究对典型性为主的CNV病例及PDT治疗的疗效以及安全性经过4a的全面评价,PDT治疗的平均次数为:第1a 3.5次,第2a 2.3次,第3a 1.1次,第4a 0.4次。与基础视力相比,治疗组视力基本维持原有水平,未治疗的对照组视力明显下降。进而得出结论:PDT治疗者在2~4a随访期间视力保持稳定,4a间未发现安全问题,严重视力急骤下降很少发生^[9-11]。2000年VIP研究组扩大了治疗病种和范围,包括病理性近视、隐匿性CNV及眼组织胞浆菌病。根据对病理性近视视力、对比敏感度和安全性3a的对比研究,VIP研究组发现,PDT治疗的平均次数为:第1a 3.5次,第2a 1.9次,第3a 0.4次。与基础视力相比,治疗组视力基本维持原有水平,未治疗的对照组视力明显下降。结论:PDT治疗者在3a视力维持稳定,未发现安全问题,无严重视力急骤下降报道^[12]。在TAP研究组的基础上,VIM研究组以了解减少光辐射率是否能减少视力下降的危险性及其安全性为目的,开展了PDT对微小的典型性CNV治疗的研究。在PDT治疗过程中,用标准光辐射率(600mW/cm²,激光能量50J/cm²)和减少光辐射率(300mW/cm²,激光能量25J/cm²)治疗中心凹下微小的典型性CNV,并设立空白对照组。第1a的研究结果显示,治疗组的视力结果都优于空白对照组,治疗组用标准光辐射率和减少光辐射率两组间视力差异无显著性,安全性好。PDT对隐匿性CNV治疗的研究即VIO研究结果表明:应用维替泊芬的PDT治疗继发于AMD的隐匿性CNV安全有效,但实验组和未使用PDT治疗的对照组疗效无显著差异^[13]。

6 结语与展望

除了老年黄斑变性、高度近视外,CNV还可继发于约4%中心浆液性脉络膜视网膜病变患者,其发生的平均年龄为48~57岁^[14,15]。PDT可使脉络膜血管狭窄或闭塞,从而减少脉络膜渗出,诱导血管重塑^[14]。还有研究表明PDT可以限制或减缓继发于眼底血管样条纹的CNV患者的视力下降^[16]。葡萄膜炎、特发性脉络膜视网膜炎等眼部炎症性疾病引起的CNV较少见,但可导致严重的视力下降。对于眼部炎症性疾病引起的CNV,目前多采用PDT联合抗炎和应用抗VEGF药物,多个回顾性分析表明以上治疗可以提高或稳定患者的视力^[17-24]。

随着PDT治疗CNV的深入进展,其基础理论和临床应用都有很大发展。限制PDT临床应用的因素有:目前临床使用的光敏剂价格昂贵,设备成本较高,随机性试验无标准操作规程,长期治疗后光敏性降低。PDT治疗效果主要决定于光敏剂的靶向性和有效性,在治疗部位的浓度及单态氧产生效率。在前人研究的基础上,研发高效、安全、低毒、价廉的光敏剂将是PDT治疗CNV研究方面很有意义的努力方向。

参考文献

- 1 Jurkles B, Bornfeld N. The role of photodynamic therapy in the treatment of symptomatic choroidal hemangioma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(5):393-396
- 2 Zhu TC, Finlay JC. The role of photodynamic therapy (PDT) physics.

Med Phys 2008;35(7):3127-3136

- 3 金义光,吴来龙. 纳米粒在光动力学疗法中的应用. *国际药理学研究杂志* 2009;36(3):234-237
- 4 Parmeggiani F, Costagliola C, Gemmati D, et al. Predictive role of coagulation-balance gene polymorphisms in the efficacy of photodynamic therapy with verteporfin for classic choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17(12):1039-1046
- 5 Pauleikhoff D. Neovascular age-related macular degeneration: natural history and treatment outcomes. *Retina* 2005;25(8):1065-1084
- 6 文峰. 加强对脉络膜新生血管的分类及临床意义的认识. *眼科* 2006;15(4):223-226
- 7 Bandello F, Virgili G, Lanzetta P, et al. ICG angiography and retinal pigment epithelial decompensation(CRSC and epitheliopathy). *J Fr Ophthalmol* 2001;24(4):448-451
- 8 Shah AR, Del Priore LV. Natural history of predominantly classic, minimally classic, and occult subgroups in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116(10):1901-1907
- 9 Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117(10):1329-1345
- 10 Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1432-1444
- 11 Shah AR, Del Priore LV. Progressive visual loss in subfoveal exudation in age-related macular degeneration: a meta analysis using Lineweaver-Burke plots. *Am J Ophthalmol* 2007;143(1):83-89
- 12 Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no 1. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):407-418
- 13 Kaiser PK, Visudyne In Occult CNV (VIO) study group. Verteporfin PDT for subfoveal occult CNV in AMD: two-year results of a randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2009;25(8):1853-1860
- 14 Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol* 2003;87(12):1453-1458
- 15 Cooper BA, Thomas MA. Submacular surgery to remove choroidal neovascularization associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2000;130(2):187-191
- 16 Menchini U, Virgili G, Intorini U, et al. Outcome of choroidal neovascularization in angioid streaks after photodynamic therapy. *Retina* 2004;24(5):763-771
- 17 Gerth C, Spital G, Lommatzsch A, et al. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization in patients with multifocal choroiditis and panuveitis. *Eur J Ophthalmol* 2006;16(1):111-118
- 18 Lim JI, Flaxel CJ, LaBree L. Photodynamic therapy for choroidal neovascularisation secondary to inflammatory chorioretinal disease. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35(3):198-202
- 19 Mauget-Faysse M, Mimoun G, Ruiz-Moreno JM, et al. Verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina* 2006;26(4):396-403
- 20 Parodi MB, Iacono P, Spasse S, et al. Photodynamic therapy for juxtafoveal choroidal neovascularization associated with multifocal choroiditis. *Am J Ophthalmol* 2006;141(1):123-128
- 21 Spaide RF, Freund KB, Slakter J, et al. Treatment of subfoveal

choroidal neovascularization associated with multifocal choroiditis and panuveitis with photodynamic therapy. *Retina* 2002;22(5):545-549
22 Wachtlin J, Heimann H, Behme T, et al. Long-term results after photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularizations secondary to inflammatory chorioretinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241(11):899-906

23 Parodi MB, Di Crecchio L, Lanzetta P, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization associated with multifocal choroiditis. *Am J Ophthalmol* 2004;138(2):263-269
24 Hogan A, Behan U, Kilmartin DJ. Outcomes after combination photodynamic therapy and immunosuppression for inflammatory subfoveal choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2005;89(9):1109-1111

《国际眼科杂志·IES》约稿启事

《国际眼科杂志》(International Eye Science)是一种国际性中英文混合版眼科专业学术期刊。本刊面向各级眼科医师,接收各类有关眼科基础研究和临床研究方面的论文。

1、本刊主要栏目:英文论著、实验论著、临床论著、调研论著、文献综述、调查研究、教学研究、临床研究、临床报告、专题报告、短篇报道、病例报告、中医及中西医结合、防盲治盲等。

2、投稿要求:文稿应具有科学性、先进性、实用性,论点明确,资料可靠,文字简炼,数据准确。论著、综述一般5000字左右,临床研究3000字左右,短篇报道、病例报告1500字左右。

3、本刊为国际性刊物,为便于国际交流,特别欢迎全英文研究论文。全英文论文请附中文摘要及中文对照稿,以便审稿时参考。对于有较高学术价值的研究论文,建议以全英文形式发表,以便扩大国际影响。

4、摘要:除短篇报道及病例报告外,所有论文均需附中英文摘要及关键词,中文摘要应简明扼要,英文摘要内容要相对详细。中英文摘要均按目的、方法、结果、结论四要素结构式书写。文献综述、专题报告类论文附短文式中英文摘要。

5、关键词主要从《MeSH,医学主题词注释字顺表》中选出。统计符号根据GB/T3358.1~3358.393书写:均数用英文小写表示(中位数M);标准差s,不用SD;t检验,F检验, χ^2 检验,相关系数r,自由度 ν (纽),样本数n及概率P等均用斜体。校对符号:—表示改为斜体,=小写,≡大写,≈黑体,#空一字距。

6、参考文献采用顺序编码制著录,在正文中依照其出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。为全面国际化,参考文献必须充分、准确,并尽量引用近5~10a国内外核心期刊,尽量避免引用陈旧性文献。参考文献原文作者列出前三位,三位以后用“等/et al”表示,全英文论文的中文参考文献必须用英文表达并需列出每条参考文献原文全部作者。外文期刊刊名用缩写,以《Index Medicus》中的格式为准,中文期刊用汉语拼音全名(全英文论文)。每条参考文献请务必认真核对作者姓名、文题、杂志名称、年、卷(期)和起止页码,按引用先后顺序排于文末并在正文中适当位置标注。例如:

1 李德姣,刘静,王宁利,等.青少年近视患者视力与眼压及C/D比值的相关性研究. *国际眼科杂志* 2007;7(6):1643-1645

2 徐国兴,侯泽江,徐巍,等.人骨髓间充质干细胞向光感受器样细胞诱导分化的研究. *国际眼科杂志* 2011;11(1):14-18

3 Cheng YW, Chiou GCY. Antioxidant effect of hydralazine on retinal pigment epithelial cells and its potential use in the therapy of age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol* 2009;2(1):19-24

4 Reddy SC, Mohan SM. Intraocular pressure as indicator of sympathetic asymmetry in the eyes. *Int J Ophthalmol* 2010;3(4):326-327

5 王雨生. 脉络膜新生血管性疾病. 第1版. 北京:人民卫生出版社 2007:102-104

7、首选Email网上投稿,并注明第一作者和通讯作者职称、职务、学位、研究方向、主要成果、联系电话和Email。本刊免收审稿费和国际通联费,并将在收到稿件后2mo左右通知作者是否采用,论文发表周期(报道时差)保持在6mo左右。全英文论文及省部级以上基金资助项目论文将优先快速发表,普通稿件需要加急审稿和优先发表者请在投稿时注明,本刊将按特快通道尽快安排。

欢迎投稿,欢迎订阅,欢迎指导!

投稿邮箱:IJO.2000@163.com; IJO2000@126.com

电话:(029)82245172 82210956 传真:(029)82245172

网址:http://www.ies.net.cn(欢迎登陆本刊网站免费查阅全文)