

芳香化酶抑制剂对眼表微环境影响的分析

徐 鹏,赵媛媛,袁 琛,刘 超

引用:徐鹏,赵媛媛,袁琛,等. 芳香化酶抑制剂对眼表微环境影响的分析. 国际眼科杂志 2023;23(10):1741-1744

基金项目:2022年度青岛市医药卫生科研指导项目(No.2022-WJZD084)

作者单位:(266042)中国山东省青岛市,青岛大学附属青岛中心医院 青岛市中心医院

作者简介:徐鹏,毕业于青岛大学,硕士,副主任医师,研究方向:乳腺癌恶性肿瘤的早诊早治。

通讯作者:刘超,毕业于山东大学,博士,副主任医师,研究方向:角膜及眼表疾病. 237782125@qq.com

收稿日期:2023-06-29 修回日期:2023-08-29

摘要

目的:分析芳香化酶抑制剂(AIs)对服用者眼表微环境的影响。

方法:横断面观察性研究。研究对象为2022-11/2023-05我院乳腺科就诊的接受AIs治疗的药物绝经后的女性,根据AIs的种类分为甾体组和非甾体组。对照组为年龄相匹配的职业健康体检女性。所有参与者都进行了眼表疾病指数(OSDI)问卷评分,详细的眼科检查包括:最佳矫正视力、眼压、眼轴、角膜曲率、泪河弯曲面的曲率半径、泪液渗透压、泪膜破裂时间、角膜荧光素钠染色评分、泪液分泌试验(Schirmer I试验)、睑板腺红外评分。

结果:对照组与甾体组、非甾体组的年龄、最佳矫正视力、眼压、眼轴、角膜曲率比较均无差异($P>0.05$);甾体组和非甾体组的药物服药时长比较无差异($P>0.05$)。对照组与甾体组、非甾体组的OSDI评分、泪河弯曲面的曲率半径、泪液渗透压、泪膜破裂时间、角膜荧光素钠染色评分、Schirmer I试验、睑板腺红外评分比较均有差异($P<0.05$);甾体组和非甾体组Schirmer I试验结果比较有差异($P<0.05$),其余数据之间均无差异($P>0.05$)。

结论:接受AIs治疗的药物绝经后女性患者,眼表微环境改变明显,干眼的发生既有泪液分泌不足,也存在泪液蒸发过强。特别是接受非甾体类AIs者主泪腺分泌减少更明显。

关键词:干眼;芳香化酶抑制剂;乳腺癌;眼表微环境

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.10.26

Effects of aromatase inhibitors on the ocular surface microenvironment

Peng Xu, Yuan-Yuan Zhao, Chen Yuan, Chao Liu

Foundation item: The Medical and Health Research Guidance Project of Qingdao in 2022 (No.2022-WJZD084)

Affiliated Qingdao Central Hospital of Qingdao University; Qingdao Cancer Hospital, Qingdao 266042, Shandong Province, China

Correspondence to: Chao Liu. Affiliated Qingdao Central Hospital of Qingdao University; Qingdao Cancer Hospital, Qingdao 266042, Shandong Province, China. 237782125@qq.com

Received:2023-06-29 Accepted:2023-08-29

Abstract

• **AIM:** To analyze the effects of aromatase inhibitors (AIs) on the ocular surface microenvironment of the users.

• **METHODS:** A cross-sectional observational study was conducted. The study included postmenopausal women who received AIs treatment at galactophore department of our hospital from November 2022 to May 2023. Participants were divided into two groups based on the mechanism of AIs: the steroidal group and the non-steroidal group. The control group consisted of age-matched women who underwent occupational health examinations. All participants completed the ocular surface disease index (OSDI) questionnaire and underwent detailed ophthalmic examinations, including best-corrected visual acuity, intraocular pressure, axial length, corneal curvature, radius of curvature of curved lacrimal river surface, tear osmolarity, tear film break-up time, corneal fluorescein staining score, Schirmer I test, and meibomian gland infrared score.

• **RESULTS:** There were no statistically significant differences in age, best-corrected visual acuity, intraocular pressure, axial length, and corneal curvature between control group and steroidal and non-steroidal group ($P>0.05$). The duration of drug treatment between the steroidal group and the non-steroidal group also showed no statistically significant difference ($P>0.05$). However, statistically significant differences were observed between the control group and the steroidal and non-steroidal group in OSDI scores, radius of curvature of curved lacrimal river surface, tear osmolarity, tear film break-up time, corneal fluorescein staining score, Schirmer I test, and meibomian gland infrared score ($P<0.05$). The Schirmer I test also showed statistically significant differences between the steroidal group and the non-steroidal group ($P<0.05$), while other data showed no statistically significant differences ($P>0.05$).

• **CONCLUSION:** Postmenopausal patients receiving AIs treatment experienced significant changes in the ocular microenvironment, with both decreased tear secretion and excessive tear evaporation contributing to the occurrence of dry eye. Notably, patients receiving non-steroidal AIs treatment showed a more significant

reduction in main lacrimal gland secretion.

• KEYWORDS: dry eye; aromatase inhibitor; breast cancer; ocular surface microenvironment

Citation: Xu P, Zhao YY, Yuan C, *et al.* Effects of aromatase inhibitors on the ocular surface microenvironment. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(10):1741-1744

0 引言

芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)是绝经后女性激素受体阳性乳腺癌的标准治疗方案^[1]。乳腺癌是女性中最常见的肿瘤之一,2022年报告了220万例新发患者,激素受体阳性乳腺癌是最常见的乳腺癌亚型,约占所有诊断的75%^[2-3]。年轻女性通过药物维持绝经状态,AIs将体内雌、孕激素维持在极低水平,治疗时间一般为5~10a,作为目前发病率最高的肿瘤,可以预测未来会有越来越多的女性使用此类药物^[4]。雌激素和孕激素受体广泛存在于角膜、晶状体、虹膜、睫状体、结膜、泪腺、副泪腺和睑板腺,对眼表微环境的稳定性和功能起着至关重要的作用^[5]。AIs分非甾体类(来曲唑、阿那曲唑)和甾体类(依西美坦),AIs治疗的妇女中,报告出现干眼症状的比例为4%~46%^[6-7],AIs对眼表微环境的影响及不同类型药物的影响是否存在差异性将是本研究的主要目标。

1 对象和方法

1.1 对象 横断面观察性研究。研究对象为2022-11/2023-05我院乳腺科就诊的接受芳香化酶抑制剂治疗的药物绝经后的女性,药物治疗时间 ≥ 6 mo,根据AIs的种类分为甾体组和非甾体组。对照组为年龄相匹配的职业健康体检女性。年龄27~49(平均 39.00 ± 6.73)岁。排除标准:既往眼部手术史(包括但不限于,如翼状胬肉、斜视、视网膜脱离、抗青光眼等)、角膜疾病及手术史、配戴隐形眼镜、青光眼、高度屈光不正($\pm 6.00D$ 以上)、糖尿病、高血压(收缩压 >140 mmHg和/或舒张压 >90 mmHg)、既往诊断为干眼、吸烟和有风湿病,其他需要长期使用甾体、非甾体类药物治疗者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,并已通过青岛市中心医院伦理委员会审批{[Y]KY202210101}。研究开始前,工作人员向受试者详细讲解此次研究的目的、内容、操作流程、风险和可能出现的情况,并签署知情同意书。

1.2 方法 所有参与者都进行了国际上常用于干眼的主观症状量化问卷(眼表疾病指数、OSDI)评分,详细的眼科检查,包括:最佳矫正视力(LogMAR视力表示)、眼压、眼轴、角膜曲率、泪河弯曲面的曲率半径、泪液渗透压、泪膜破裂时间、角膜荧光素钠染色评分、泪液分泌试验(Schirmer I试验)、睑板腺红外线评分。

1.2.1 泪河弯曲面的曲率半径检查 裂隙灯使用窄光带,45°切入后通过眼前节照相获取照片,应用图片系统自带测量图形功能,沿泪河转折处两条切线做圆形,圆形的半径为泪河弯曲面的曲率半径,可反映泪河高度^[8]。

1.2.2 泪液渗透压检查 荧光素染色前,用微量泪液收集管在外侧结膜囊收集0.1 μ L泪液,放入摩尔浓度渗透压仪中测量。

1.2.3 泪膜破裂时间检查 检测时用圆头超细玻璃棒蘸取0.125%荧光素钠溶液,在患者结膜囊内滴入1滴后嘱患

者闭眼,荧光素均匀分布于角膜表面,在裂隙灯显微镜下用钴蓝光观察角膜前泪膜的情况,记录最后一次瞬目到开始出现第一个干燥斑的时间。

1.2.4 角膜荧光素钠染色评分 检测时染色同泪膜破裂时间,在裂隙灯下用钴蓝光观察,若角膜表面出现着色点则说明该处存在角膜上皮缺损。角膜荧光素钠染色评分标准参考文献^[9]。

1.2.5 Schirmer I 试验 将Schirmer试纸折叠端轻轻放置于每个受试者未麻醉的下眼睑中外1/3处,持续5min,记录试纸显示的数据。可直接反映主泪腺的分泌功能。

1.2.6 睑板腺红外线评分 评分标准:腺体无萎缩0分;腺体萎缩占整体的1/3为1分;腺体萎缩占整体的2/3为2分;腺体萎缩占整体的2/3以上为3分;上下睑板腺评分相加,最高分数6分^[10]。

统计学分析:采用SPSS 22.0软件进行数据分析。计量资料以均值 \pm 标准差表示,三组间比较采用单因素方差分析,进一步的两两比较采用LSD-*t*检验;两组间比较采用独立样本*t*检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究中,OSDI评分 ≥ 13 分的,对照组2例(14%),甾体组4例(29%),非甾体组5例(36%)。对照组与甾体组、非甾体组的年龄、最佳矫正视力、眼压、眼轴、角膜曲率比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);甾体组和非甾体组的药物服药时长比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组与甾体组、非甾体组的OSDI评分、泪河弯曲面的曲率半径、泪液渗透压、泪膜破裂时间、角膜荧光素钠染色评分、Schirmer I试验、睑板腺红外线评分比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);甾体组和非甾体组Schirmer I试验结果比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余数据之间的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。

3 讨论

AIs通过抑制外周组织中将雄激素转化为雌激素的芳香化酶而发挥作用。甾体类AIs是不可逆的芳香化酶灭活剂,是雄烯二酮衍生物,可竞争性与芳香化酶的底物不可逆的结合,阻断雄激素转化成雌激素;非甾体药物是可逆的芳香化酶抑制剂,与内源性配体竞争活性位点,可与芳香化酶的血红素铁原子结合成牢固但可逆的配价键,从而阻断雌激素的生成^[11-12]。AIs治疗过程不但会干扰体内性激素的水平,还会影响性激素之间的稳态,从而影响眼表各种组织结构,引起眼表微环境的紊乱,导致干眼的发生和发展^[13]。

本研究中观察到AIs治疗组OSDI评分明显高于对照组,OSDI评分 ≥ 13 分的,对照组2例(14%),甾体组4例(29%),非甾体组5例(36%),干眼患病率明显高于对照组^[9,14]。AIs治疗组干眼的患病率与老年女性的干眼患病率大致相同,这与体内性激素水平降低、反馈机制改变、受体结合位点改变等多种机制相互作用,降低眼表稳态,最终导致干眼的观点相一致^[5,15-17]。

本研究观察到接受AIs治疗的患者,泪河弯曲面的曲率半径、泪膜破裂时间、Schirmer I试验结果低于对照组;泪液渗透压、角膜荧光素钠染色评分、睑板腺红外线评分高于对照组,表明治疗者存在泪液分泌不足,同时伴有泪液蒸发过强的过程。眼表由具有上皮连续性的相互连接的组织组成,包括角膜、结膜、泪腺、副泪腺、睑板腺、睫毛、位于睫毛附近的腺体(Moll和Zeis腺体)、参与眨眼反射

表1 三组受试者参数比较

参数	对照组	甾体组	非甾体组	F/t	P
例数(眼数)	14(28)	14(28)	14(28)		
年龄(岁)	39.00±6.73	38.00±4.77	39.43±6.26	0.211	0.811
服药时长(mo)		22.07±11.98	28.71±14.54	1.741	0.199
OSDI评分(分)	6.93±3.77	10.00±3.49 ^a	10.64±3.48 ^a	4.302	0.021
最佳矫正视力(LogMAR)	0.007±0.026	0.021±0.057	0.018±0.048	0.752	0.475
眼压(mmHg)	16.07±3.05	14.89±3.13	15.32±3.09	1.042	0.357
眼轴(mm)	23.94±0.61	24.08±0.64	23.99±0.53	0.382	0.684
角膜曲率(D)	43.84±0.73	43.89±0.76	43.97±1.14	0.145	0.865
泪河弯曲面的曲率半径(mm)	0.820±0.046	0.771±0.076 ^a	0.773±0.056 ^a	5.879	0.004
泪液渗透压(mOsm/L)	301.86±6.27	306.25±5.92 ^a	306.96±6.82 ^a	5.315	0.007
泪膜破裂时间(s)	14.25±2.76	12.39±2.54 ^a	12.29±2.92 ^a	4.538	0.014
角膜荧光素钠染色评分(分)	0.18±0.39	0.50±0.64 ^a	0.64±0.87 ^a	3.609	0.032
Schirmer I 试验(mm/5min)	10.50±3.84	8.57±3.35 ^a	6.54±3.51 ^{a,c}	8.630	0.036
睑板腺红外线评分(分)	2.14±1.04	2.79±1.10 ^a	2.86±1.08 ^a	3.751	0.028

注:对照组:年龄相匹配的职业健康体检女性。^aP<0.05 vs 对照组;^cP<0.05 vs 甾体组。

的眼睑成分和鼻泪管组成^[16]。性激素受体广泛分布于眼表组织,体循环中不同类别激素水平相互作用,共同参与维护眼表微环境的稳定^[5]。Hat等^[18]检测到人类泪腺、副泪腺中有大量雌激素受体的表达,雌激素水平的下降,可能参与分泌不足型干眼的发病过程。El-Desoky等^[19]通过免疫组织化学和透射电子显微镜在兔睑板腺内发现雌激素高表达受体,并且腺体分泌水平与雌激素水平的变化相一致,极低的雌激素会引起睑板腺体萎缩及蒸发过强型干眼。此外,Ağın等^[20]发现接受AIs治疗者,角膜内皮细胞、基底上皮细胞密度以及神经纤维密度显著下降,这与雌激素缺乏直接相关。Gibson等^[6]研究发现,与正常绝经后妇女相比,接受AIs治疗者,出现干眼体征和症状的比例明显更高,这可能与AIs治疗导致外周雌激素水平断崖式下降,眼表突然失去雌激素的营养和保护作用有关。

本研究中,甾体组和非甾体组Schirmer I试验结果比较,差异有统计学意义(P<0.05),非甾体组主泪腺的刺激分泌更低,这可能与依西美坦除了抑制芳香酶活性外,还具有多种生物学功能,如抗增殖、抗炎和抗氧化活性,以及依西美坦及其主要代谢物具有微弱的雄激素活性,共同参与保护主泪腺^[21-23]。

总之,接受AIs治疗的药物绝经后女性患者,眼表微环境改变明显,干眼的发生既有泪液分泌不足,也存在泪液蒸发过强。特别是接受非甾体类AIs者主泪腺分泌减少更明显。对接受AIs治疗者,建议加强治疗期间眼表相关指标的检测和对眼表的保护。

参考文献

- Goulabchand R, Malafaye N, Jacot W, et al. Cancer incidence in primary Sjögren's syndrome: data from the French hospitalization database. *Autoimmun Rev* 2021;20(12):102987
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73(1):17-48
- Network CGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61-70
- Grasso A, Di Zazzo A, Giannaccare G, et al. Sex Hormones Related Ocular Dryness in Breast Cancer Women. *J Clin Med* 2021;10(12):2620
- Shetty R, Gorimanipalli B, Khamar P, et al. Hormones and dry eye disease. *Indian J Ophthalmol* 2023;71(4):1276-1284

6 Gibson E, Stapleton F, Dear R, et al. Dry eye signs and symptoms in aromatase inhibitor treatment and the relationship with pain. *Ocul Surf* 2020;18(1):108-113

7 Khoo P, Groeneveld T, Boyle F, et al. Dry eye signs and symptoms in patients on aromatase inhibitor therapy. *Eye* 2022;36(4):766-772

8 徐则林, 赵媛媛, 张献忠, 等. 阻断短波可见光对健康人群泪膜稳定性的影响. *国际眼科杂志* 2021;21(3):545-548

9 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识:定义和分类(2020年). *中华眼科杂志* 2020;56(6):418-422

10 杜娟, 韦振宇, 梁庆丰. 筛选睑板腺功能障碍诊断参数建立诊断模型的临床研究. *中华眼科医学杂志(电子版)* 2021;11(6):339-345

11 Geisler J. Differences between the non-steroidal aromatase inhibitors anastrozole and letrozole-of clinical importance? *Br J Cancer* 2011;104(7):1059-1066

12 Lo EM, Rodriguez KM, Pastuszak AW, et al. Alternatives to testosterone therapy: a review. *Sex Med Rev* 2018;6(1):106-113

13 Serban D, Costea DO, Zgura A, et al. Ocular side effects of aromatase inhibitor endocrine therapy in breast cancer-A review. *In Vivo* 2022;36(1):40-48

14 姜玮, 庞雨莲, 张旭. 干眼检查方法的研究进展. *国际眼科杂志* 2023;23(4):573-577

15 Suzuki T, Schaumberg DA, Sullivan BD, et al. Do estrogen and progesterone play a role in the dry eye of Sjögren's Syndrome? *Ann N Y Acad Sci* 2002;966(1):223-225

16 Truong S, Cole N, Stapleton F, et al. Sex hormones and the dry eye. *Clin Exp Optom* 2014;97(4):324-336

17 Peck T, Olsakovsky L, Aggarwal S. Dry eye syndrome in menopause and perimenopausal age group. *J Midlife Health* 2017;8(2):51-54

18 Hat K, Planinić A, Ježek D, et al. Expression of androgen and estrogen receptors in the human lacrimal gland. *Int J Mol Sci* 2023;24(6):5609

19 El-Desoky SMM, Abdellah N. The morphogenesis of the rabbit meibomian gland in relation to sex hormones: Immunohistochemical and transmission electron microscopy studies. *BMC Zool* 2022;7(1):1-12

20 Ağın A, Kocabeyoglu S, Yucel Gencoglu A, et al. The effects of systemic aromatase inhibitors on meibomian glands and corneal structure. *Eye* 2022;36(6):1185-1193

21 Almafjeji I, Smith C, Peck F. Review of the literature on ocular

complications associated with aromatase inhibitor use. *Cureus* 2021; 13 (8):e17565

22 Mirsky ML, Sivaraman L, Houle C, *et al.* Histologic and cytologic detection of endocrine and reproductive tract effects of exemestane in female rats treated for up to twenty-eight days. *Toxicol Pathol* 2011; 39

(4):589-605

23 Ishimaru N, Arakaki R, Watanabe M, *et al.* Development of autoimmune exocrinopathy resembling Sjögren's syndrome in estrogen-deficient mice of healthy background. *Am J Pathol* 2003; 163 (4): 1481-1490

2022 中科院期刊分区表全球眼科学期刊分区及排名

2022年中国科学院文献情报中心 眼科学期刊分区表				
序号	刊名	ISSN	分区	
1	PROGRESS IN RETINAL AND EYE RESEARCH	1350-9462	1区	
2	OPHTHALMOLOGY	0161-6420	1区	
3	JAMA Ophthalmology	2168-6165	1区	
4	AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	0002-9394	1区	
5	BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	0007-1161	1区	
6	Ocular Surface	1542-0124	1区	
7	Eye and Vision	2326-0254	1区	
8	SURVEY OF OPHTHALMOLOGY	0039-6257	2区	
9	Annual Review of Vision Science	2374-4642	2区	
10	RETINA-THE JOURNAL OF RETINAL AND VITREOUS DISEASES	0275-004X	2区	
11	CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY	1442-6404	2区	
12	INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE	0146-0404	2区	
13	CURRENT OPINION IN OPHTHALMOLOGY	1040-8738	2区	
14	JOURNAL OF REFRACTIVE SURGERY	1081-597X	2区	
15	JOURNAL OF CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY	0886-3350	2区	
16	Contact Lens & Anterior Eye	1367-0484	2区	
17	Asia-Pacific Journal of Ophthalmology	2162-0989	2区	
18	OPHTHALMIC AND PHYSIOLOGICAL OPTICS	0275-5408	2区	
19	EXPERIMENTAL EYE RESEARCH	0014-4835	2区	
20	Ophthalmology and Therapy	2193-8245	3区	
21	OPHTHALMOLOGICA	0030-3755	3区	
22	ACTA OPHTHALMOLOGICA	1755-375X	3区	
23	EYE	0950-222X	3区	
24	CORNEA	0277-3740	3区	
25	VISION RESEARCH	0042-6989	3区	
26	Eye & Contact Lens-Science and Clinical Practice	1542-2321	3区	
27	GRAEFES ARCHIVE FOR CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY	0721-832X	3区	
28	OPHTHALMIC RESEARCH	0030-3747	3区	
29	Translational Vision Science & Technology	2164-2591	3区	
30	JOURNAL OF GLAUCOMA	1057-0829	3区	
31	JOURNAL OF NEURO-OPHTHALMOLOGY	1070-8022	3区	
32	JOURNAL OF VISION	1534-7362	3区	
33	OCULAR IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION	0927-3948	3区	
34	OPHTHALMIC PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	0740-9303	3区	
35	International Journal of Ophthalmology	2222-3959	3区	
36	MOLECULAR VISION	1090-0535	4区	
37	Clinical and Experimental Optometry	0816-4622	4区	
38	Seminars in Ophthalmology	0882-0538	4区	
39	JAPANESE JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	0021-5155	4区	
40	CURRENT EYE RESEARCH	0271-3683	4区	
41	JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	1080-7683	4区	
42	BMC Ophthalmology	1471-2415	4区	
43	CANADIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY-JOURNAL CANADIEN D OPHTHALMOLOGIE	0008-4182	4区	
44	VISUAL NEUROSCIENCE	0952-5238	4区	
45	INTERNATIONAL OPHTHALMOLOGY	0165-5701	4区	
46	OPHTHALMIC EPIDEMIOLOGY	0928-6586	4区	
47	Journal of Ophthalmology	2090-004X	4区	
48	Cutaneous and Ocular Toxicology	1556-9527	4区	
49	INDIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	0301-4738	4区	
50	DOCUMENTA OPHTHALMOLOGICA	0012-4486	4区	
51	OPTOMETRY AND VISION SCIENCE	1040-5488	4区	
52	EUROPEAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	1120-6721	4区	
53	PERCEPTION	0301-0066	4区	
54	JOURNAL OF PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY & STRABISMUS	0191-3913	4区	
55	Journal of Eye Movement Research	1995-8692	4区	
56	JOURNAL OF AAPOS	1091-8531	4区	
57	Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging Retina	2325-8160	4区	
58	OPHTHALMIC GENETICS	1381-6810	4区	
59	OPHTHALMOLOGE	0941-293X	4区	
60	ARQUIVOS BRASILEIROS DE OFTALMOLOGIA	0004-2749	4区	
61	JOURNAL FRANCAIS D OPHTHALMOLOGIE	0191-5512	4区	
62	KLINISCHE MONATSBLETTER FUR AUGENHEILKUNDE	0023-2165	4区	

引自 *Eye and Vision*。