

· 临床研究 ·

糖尿病视网膜病变程度与角膜上皮基底神经丛涡状区改变的关系

于花¹ 苗英彬² 赵少贞¹ 杨纪忠³ 郑晓汾³ 韩玉萍³ 赵炬伟³¹天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所 300384; ²德州市人民医院眼科 253000; ³山西省眼科医院, 030002

于花, 在职研究生, 现在山西省眼科医院, 太原 030002

通信作者: 赵少贞, Email: zhaosz1997@sina.com

【摘要】 目的 通过对比不同分期糖尿病视网膜病变(DR)患者涡状区角膜上皮基底神经丛(sub-basal nerve plexus, SNP)的差别,探讨 DR 分期与糖尿病角膜神经损伤的相关性。**方法** 采用横断面研究,选取 2018 年 9 月至 2019 年 1 月就诊于山西省眼科医院的 2 型糖尿病患者 66 例 66 眼,年龄 50~65 岁,均以右眼为受检眼。按照 DR 分级标准将患者分为无糖尿病视网膜病变(NDR)组、非增生期糖尿病视网膜病变(NPDR)组和增生期糖尿病视网膜病变(PDR)组,并纳入年龄与性别匹配的年龄相关性白内障患者 20 例 20 眼作为对照组。所有受检者均接受角膜激光扫描共焦显微镜检查,观察涡状区 SNP 的形态,并测量神经纤维长度(NFL)。采用以病程为协变量的协方差分析比较各组间 NFL 值差异;采用 Spearman 秩相关分析 NFL 值与 DR 分期的相关性。**结果** 所有受检眼均可查见涡状区。对照组神经纤维粗细均匀、分布密集,走行规则,且多数受检眼涡状结构完整;各不同分期 DR 组神经纤维普遍变细、密度下降,走行迂曲,并伴有不同程度的涡状结构缺失。NDR 组和 NPDR 组主要表现为涡状中心缺失;PDR 组除涡状中心缺失外,部分受检眼还合并下方及颞侧的结构缺失。对照组、NDR 组、NPDR 组和 PDR 组 NFL 值分别为(21.08±4.74)、(16.47±6.35)、(14.95±3.90)和(11.61±3.24)mm/mm²,总体比较差异具有统计学意义($F=10.541, P<0.001$)。对照组 NFL 值均明显高于各不同 DR 分期组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。Spearman 秩相关分析结果显示, NFL 值与 DR 分期呈负相关($r_s=-0.356, P=0.003$)。**结论** 糖尿病 SNP 损伤早于 DR 出现,且随着 DR 发展过程而逐渐进展;DR 各分期均伴有不同程度的神经结构缺失,且缺失首先从涡状中心开始,逐渐向下方和颞侧发展。临床在治疗糖尿病患者眼底病的同时应当兼顾眼表的情况。

【关键词】 糖尿病视网膜病变;角膜上皮基底神经丛;涡状区;糖尿病神经损伤;相关性

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-2019-0618-00269

Relationship between degree of diabetic retinopathy and changes of corneal sub-basal nerve plexus in the whorl-like regionYu Hua¹, Miao Yingbin², Zhao Shaozhen¹, Yang Jizhong³, Zheng Xiaofen³, Han Yuping³, Zhao Juwei³¹Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China; ²Department of Ophthalmology, Dezhou People's Hospital, Dezhou 253000, China; ³Shanxi Eye Hospital, Taiyuan 030002, China

Yu Hua is the on-the-job postgraduate student, now working in Shanxi Eye Hospital, Taiyuan 030002, China

Corresponding author: Zhao Shaozhen, Email: zhaosz1997@sina.com

[Abstract] Objective To estimate the correlation between DR and diabetic corneal nerve damage by comparing changes of corneal sub-basal nerve plexus (SNP) in the whorl-like region in different DR stages.**Methods** In this cross-sectional study, 66 eyes of 66 type 2 diabetes patients aged 50–65 years old in Shanxi Eye Hospital from September 2018 to January 2019 were included. The subjects were divided into non-diabetic retinopathy group (NDR), non-proliferative diabetic retinopathy group (NPDR) and proliferative diabetic retinopathy group (PDR) accordingly, the right eyes were enrolled. 20 eyes of 20 age and gender matched age-related cataract patients were also included as control group. All the subjects underwent confocal corneal microscopy to observe the morphology of SNP in the whorl-like region and measure the nerve fiber length (NFL) in this area. Covariance analysis using

disease course as the covariate was used to analyze the differences of NFL value among groups, and Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between NFL value and DR stages. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Shanxi Eye Hospital. Written informed consent was obtained from each patient prior to entering the study cohort. **Results** The whorl-like region were observed in all the eyes. In the control group, nerve fibers were uniform in thickness, densely distributed with regular course, and most of the tested eyes had intact whorl-like structure. Nerve fibers in different DR groups all showed generally decrease in diameter and density, with increase in tortuosity, accompanied by different degrees of whorl-like structure loss. Eyes in the NDR group and NPDR group mainly showed nerve structure loss in the whorl-like center; while some eyes in the PDR group also showed nerve structure loss in the inferior and temporal of the whorl-like region. The NFL values were (21.08 ± 4.74) , (16.47 ± 6.35) , (14.95 ± 3.90) , and (11.61 ± 3.24) mm/mm² in the control group, the NDR group, the NPDR group, and the PDR group, respectively, the overall difference was statistically significant ($F = 10.541$, $P < 0.001$). The NFL value in the control group was significantly higher than those in the different DR groups, the differences were statistically significant (all at $P < 0.01$). Spearman rank correlation analysis showed that there was a significant negative correlation between NFL value and DR stages ($r_s = -0.356$, $P = 0.003$). **Conclusions** Diabetic SNP damage occurs earlier than DR, and progress gradually with the development of DR; Different stages of DR are accompanied by different degrees of nerve structure loss; The structure loss begins at the whorl-like center and gradually develops to downward and the temporal side. The ophthalmologists should take the condition of ocular surface into account when treating ocular fundus diseases of diabetic patients.

[**Key words**] Diabetic retinopathy; Corneal sub-basal nerve plexus; Whorl-like region; Diabetic nerve damage; Correlation

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-2019-0618-00269

糖尿病是临床常见的慢性代谢性疾病,多数患者在生存期内会出现多种组织器官的损害^[1]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)和糖尿病角膜神经损伤作为糖尿病在眼部常见的并发症,其临床转归和相互影响备受眼科医生的关注。但是受活体角膜共焦显微镜(in vivo confocal microscopy, IVCN)观察视野小和定位功能差的限制,目前国内外对二者相互关系的研究非常少。为了克服检查设备的局限性,有研究提出利用计算机软件将 IVCN 采集的单张图像合成为大范围的拼图后再对角膜神经进行量化分析。这样不仅可以扩大观察视野,使研究者获得更多的形态学信息,从而从整体上研究神经结构的分布与变化,更有利于对疾病整体表现的评估;而且可以针对同一区域进行重复测量,显著提高测量参数的准确性和稳定性^[2]。本研究通过借鉴这种先进的拼图技术,观察不同程度 DR 患者角膜上皮基底神经丛(sub-basal nerve plexus, SNP)的差异,探讨 DR 分期与糖尿病角膜神经损伤的关系,为相关眼病的临床监测和防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面研究方法,选取 2018 年 9 月至 2019 年 1 月就诊于山西省眼科医院的 2 型糖尿病患者 66

例,均以右眼为受检眼。糖尿病诊断参照美国糖尿病协会《Standards of Medical Care in Diabetes-2018》的标准^[3]:(1)空腹血糖浓度 ≥ 7.0 mmol/L;(2)口服葡萄糖耐量试验 2 h 的血糖浓度 ≥ 11.1 mmol/L;(3)典型糖尿病症状+随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;满足上述 3 点任何一点即可诊断为 2 型糖尿病。2 型糖尿病患者纳入标准:(1)年龄 50~65 岁;(2)糖化血红蛋白 $< 6\%$;(3)眼压正常;(4)眼表无明显炎症症状,角膜光滑、透明。排除标准:(1)角膜接触镜配戴史;(2)眼外伤、眼部手术及激光治疗史;(3)翼状胬肉、圆锥角膜、变应性结膜炎、感染性角结膜炎、青光眼病史或眼部持续用药史;(4)除糖尿病以外的其他影响神经功能的系统性疾病和相关治疗史(如脑梗死、甲状腺功能亢进等)。同时选取年龄与性别匹配的且无糖尿病的年龄相关性白内障患者 20 例 20 眼作为对照组。

按照 2002 年 DR 国际分级标准^[4]将 2 型糖尿病患者分为无 DR(non-diabetic retinopathy, NDR)组 26 例 26 眼、非增生期 DR(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)组 20 例 20 眼和增生期 DR(proliferative diabetic retinopathy, PDR)组 20 例 20 眼。分级标准:(1)NDR:无明显视网膜病变;(2)NPDR:有微动脉瘤、点状出血、硬性或软性渗出,但无增生性视网膜病变体征;(3)PDR:视网膜新生血管、玻璃体积血、视网膜前出血、视网膜纤维血管增生、视网膜脱离,

符合以上任何一项或以上。

各组间受检者性别和年龄比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 各糖尿病组间糖尿病病程比较差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表 1)。本研究方案经山西省眼科医院伦理委员会审核批准 (批文号: 201804b), 所有受检者均知晓本研究目的和方法并自愿参加本研究。

表 1 各组受检者基线特征比较
Table 1 Comparison of the demography of subjects among the groups

组别	眼数	年龄 (mean±SD, 岁) ^a	性别 (男/女, n) ^b	病程 (mean±SD, 年) ^a
对照组	20	55.95±4.98	11/9	-
NDR 组	26	58.81±5.56	14/12	9.95±7.57
NPDR 组	20	56.45±5.72	10/10	11.61±3.24
PDR 组	20	59.86±4.79	6/14	14.10±7.23
F/χ^2 值		2.555	3.375	3.571
P 值		0.061	0.337	0.034

注: (°: 单因素方差分析; °: χ^2 检验) NDR: 无糖尿病视网膜病变; NPDR: 非增生期糖尿病视网膜病变; PDR: 增生期糖尿病视网膜病变; -: 无数据

Note: (°: One-way ANOVA; °: χ^2 test) NDR: non-diabetic retinopathy; NPDR: non-proliferative diabetic retinopathy; PDR: proliferative diabetic retinopathy; -: 无数据

1.2 方法

本研究所有眼科检查均由同一位经验丰富的医生完成。

1.2.1 一般眼科检查 受检眼常规接受 SLM-8E 型裂隙灯显微镜 (重庆康华瑞明科技股份有限公司) 检查, 采用 TX-20 型非接触眼压计 (日本佳能公司) 测量眼压, 经 5 g/L 复方托吡卡胺滴眼液 (沈阳兴齐眼药股份有限公司) 扩瞳后查眼底并行眼底照相以评估是否存在 DR 及病变程度, 病情不能明确者行眼底荧光素血管造影以明确诊断。

1.2.2 角膜激光扫描共焦显微镜检查 采用海德堡 II 代激光断层扫描系统 (HRT-II) (德国海德堡工程有限公司) 的 Rostock 角膜模块完成。激光波长 670 nm, 放大倍率为 800 倍, 图像大小为 384 像素×384 像素, 观察视野 400 μm ×400 μm 。角膜接触帽与镜头之间的耦合剂使用卡波姆滴眼液 (唯地息, 德国格哈德博士曼医药化工有限公司)。受检者用质量分数 5 g/L 丙美卡因滴眼液 (爱尔凯因, 美国爱尔康公司比利时分公司) 点眼行表面麻醉后, 头部固定于检查台。

调整操纵台使受检者眼表与显微镜探头垂直, 将外注视标置于中央稍偏颞上方。嘱受检者左眼注视视标, 检查者调整物镜位置, 使激光光束对准受检者右眼鼻下象限瞳孔缘。移动物镜与角膜轻微接触, 设置两者接触的焦平面深度为 0 μm , 扫描深度为 30~70 μm , 在这一深度缓慢移动物镜直至查见涡状结构, 之后以“米”字方式移动视标, 嘱受试者跟随视标变动眼位, 使用“section”模式采集包括涡状区在内直径约 2 mm 范围的 SNP 图像。

每一受检眼采集约 200 帧清晰的图像, 用 Photoshop CC 2017 图像处理软件 (美国奥多比系统公司) 将单张图像拼接, 合成局部神经形态图; 再以涡状区地理中心为中心裁剪 700 μm ×700 μm 大小的图片用于分析。使用 Image J 图像分析系统 (美国国家心理健康研究所) 的 Neuron J 插件进行图像分析, 获得裁剪区的神经总长 (pixel)。再根据图像大小与像素转换单位换算出单位面积的神经纤维长度 (nerve fiber length, NFL) (单位为 mm/mm²)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布, 以 mean±SD 表示, 计数资料用频数表示。采用均衡分组单因素干预多水平研究设计, 对照组、NDR 组、NPDR 组和 PDR 组间不同性别例数差异比较采用 χ^2 检验; 各组年龄及病程差异比较采用单因素方差分析; 各组间 NFL 差异比较采用以病程作为协变量协方差分析, 组间多重比较采用 LSD- t 检验; NFL 与 DR 病变严重程度间的关系评估采用 Spearman 秩相关分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者 SNP 形态学表现

所有患者均可在角膜中央偏鼻下方查见涡状结构。SNP 拼图上可见对照组角膜上皮基底神经纤维粗细均匀, 分布密集, 走行规则, 15 眼涡状结构完整, 5 眼涡状中心缺失, 并伴有高反光颗粒物沉积。糖尿病组神经纤维普遍变细、密度下降, 走行迂曲, 并伴有不同程度的涡状结构缺失; 其中, NDR 组和 NPDR 组均有 11 眼主要表现为涡状中心的缺失, 并伴有高反光颗粒物的沉积, 且 2 个组中分别有 1 眼和 6 眼同时合并涡状中心下方结构的缺失; PDR 组有 15 眼涡状中心缺失, 且其中 10 眼同时合并涡状中心下方及颞侧的结构缺失, 5 眼伴有弥漫性的朗格汉斯细胞浸润 (图 1)。

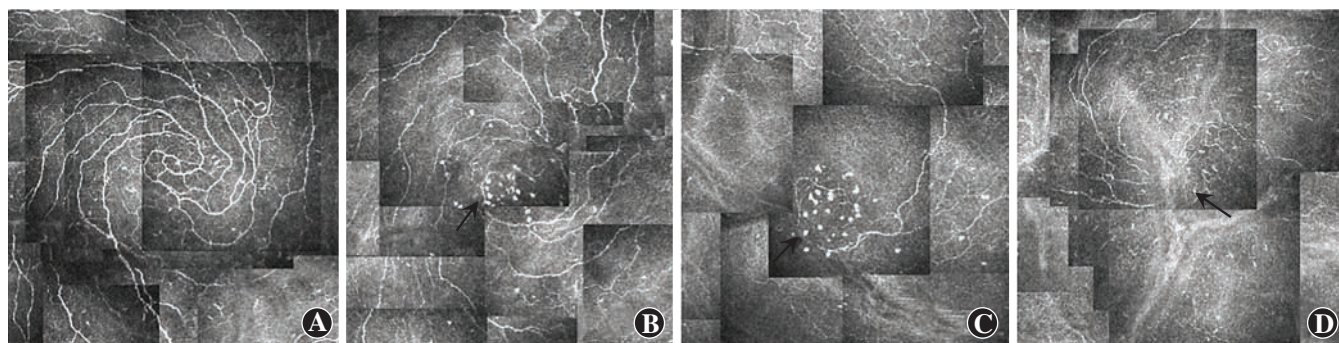


图 1 激光扫描共焦显微镜下各组角膜涡状区神经形态 观察视野均为 $700\ \mu\text{m} \times 700\ \mu\text{m}$ A: 对照组 角膜涡状区神经纤维粗细均匀, 涡状结构完整 B: NDR 组 角膜涡状区神经纤维稍变细, 分布较对照组稀疏, 涡状中心区结构缺失, 伴高反光颗粒物沉积(箭头) C: NPDR 组 角膜涡状区神经纤维进一步变细且粗细不均, 走行稍迂曲, 涡状中心区结构缺失, 伴高反光颗粒物沉积(箭头) D: PDR 组 角膜涡状区神经纤维纤细, 分布稀疏, 走行稍迂曲, 涡状中心区及其下方结构缺失, 伴大量朗格汉斯细胞浸润(箭头)

Figure 1 Nerve morphology of the whorl-like region in each group detected by laser scanning confocal microscopy View field was $700\ \mu\text{m} \times 700\ \mu\text{m}$ A: The control group Nerve fibers of the whorl-like region were uniform in thickness and the whorl-like complex was intact B: The NDR group Nerve fibers of the whorl-like region were slightly thinner, more sparse than those in the control group, and structure of the whorl-like center was missing, accompanied by the deposition of high reflective particles (arrow) C: The NPDR group Nerve fibers of the whorl-like region were further thinned and uneven in thickness, slightly circuitous in course, and the structure of the whorl-like center was missing, accompanied by the deposition of highly reflective particles (arrow) D: The PDR group Nerve fibers of the whorl-like region were slender, sparsely distributed, slightly tortuous, and the structures of the whorl-like center and its lower region were missing, with a large amount of Langerhans cell infiltration (arrow)

2.2 各组涡状区 NFL 值变化及与 DR 分期的相关性

对照组、NDR 组、NPDR 组和 PDR 组 NFL 值分别为 (21.08 ± 4.74) 、 (16.47 ± 6.35) 、 (14.95 ± 3.90) 和 $(11.61 \pm 3.24)\ \text{mm/mm}^2$, 以糖尿病病程作为协变量, 采用协方差分析进行组间比较, 各组 NFL 值总体比较差异有统计学意义 ($F = 10.541, P < 0.001$)。其中对照组 NFL 值明显高于 NDR 组、NPDR 组和 PDR 组, 差异均有统计学意义 ($P = 0.026, P = 0.005, P < 0.001$), PDR 组 NFL 值明显低于 NDR 组, 差异有统计学意义 ($P = 0.007$); NDR 组与 NPDR 组间、NPDR 组与 PDR 组间 NFL 值比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。Spearman 秩相关分析结果显示, NFL 值与 DR 分期呈明显负相关 ($r_s = -0.356, P = 0.003$) (图 2)。

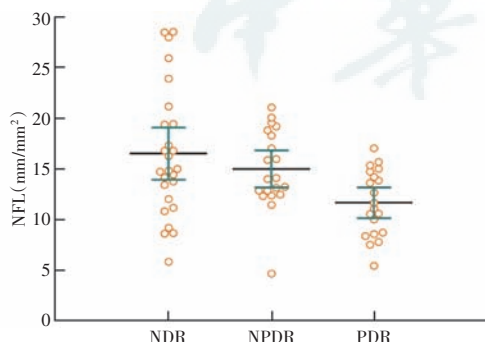


图 2 NFL 值与 DR 分期相关性散点图 NFL 值与 DR 分期呈负相关 $r_s = -0.356, P = 0.003$ ($n = 66$, Spearman 秩相关分析) NFL: 神经纤维长度; DR: 糖尿病视网膜病变; PDR: 增生性糖尿病视网膜病变

Figure 2 Scatter plot of the relationship between NFL value and DR stages NFL value was negatively correlated with DR stages, $r_s = -0.356, P = 0.003$ ($n = 66$, Spearman rank correlation) NFL: nerve fiber length; DR: diabetic retinopathy

3 讨论

据 2019 年全球糖尿病地图显示, 中国糖尿病患者已经达到 1.16 亿, 居世界第一位。随着糖尿病患病率的不断上升, 其相关并发症也逐渐引起学者们的重视。DR 是糖尿病在眼部的微血管并发症, 可引起严重的视力障碍, 其在糖尿病人群中的患病率高达 23%, 是目前主要的致盲眼病之一^[5]。同时, 糖尿病还可引起周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN), 早期主要累及小神经纤维。由于角膜富含薄髓 A δ 和无髓 C 型小神经纤维, 在 DPN 早期即可受累^[6-7]。近年来有研究显示, 微血管障碍是 DPN 的重要发病机制之一。长期的高血糖可诱导微血管的基底膜增厚、通透性增加、血管舒张功能障碍及血液流变学异常, 而微血管的这些变化通过破坏离子平衡、血管通透性及血-神经屏障等机制导致 DPN 的发生和发展^[8]。角膜神经损伤作为 DPN 的一部分, 其与 DR 这一糖尿病微血管并发症之间的相互关系一直是眼科医生关注的重点。以往的研究认为, 角膜神经的营养物质来源于房水, 故微血管病变对其影响较小^[9]。但是 Morishige 等^[10]研究发现 DR 患者角膜上皮细胞基底膜增厚, 而基底膜增厚是微血管损害的标志, 因而提示糖尿病微血管病变与角膜神经损伤有关。以上研究普遍借助于免疫组织化学、光学显微镜或电子显微镜等离体角膜神经检测方法。但组织离体 13 h 后神经即开始腐化^[11], 因此, 这类方法无法准确评估神经纤维的结构和功能。上世纪 90 年代中期, IVCN 开始应用于临床, 借助其高分辨率的成像技术, 眼科医生可以实时动

态地观察到角膜神经的分布和形态学改变,从而开启了角膜神经生理功能与病理状况活体研究的新时代。但是由于 IVCN 的观察视野非常小,单张图片的拍摄范围只占全角膜的 0.2%^[12],又缺乏定位功能,不能保证在重复测量中针对同一部位进行检查,导致图像变异较大,可靠性差,因此,其在角膜神经定量分析中应用的准确性和可靠性备受质疑。为了克服这一弊端,国内外学者对 IVCN 检查技术从图像采集^[13-15]、图像重建^[16]和参数分析^[17]等方面做了大量探索性的改进。多数研究者倾向于将 IVCN 拍摄的单张图片进行拼接,形成一定范围的角膜神经形态图,再对这一形态图进行定量分析,认为这样不仅可以显著提高测量参数的准确性和稳定性,而且对研究神经结构的变化也有帮助^[2]。本研究就是利用这一技术改进,实现了在体 DR 分期与糖尿病角膜神经损伤之间的相关性探讨。

SNP 是目前国内外研究最多的角膜神经结构。它固定走行于角膜上皮基底细胞与前弹力层之间,神经分布密集,厚度均一,比较容易成像;同时,它发出的分支垂直分布于上皮细胞之间,对于维持角膜的敏感性,保护角膜上皮的完整性及促进上皮细胞的增生和修复方面具有重要的作用。其神经纤维呈放射状走行,并逐渐向中央聚集,最终在角膜顶点鼻下方约 1~2 mm 处形成一个旋涡状集合,称为涡状结构^[18]。Edwards 等^[14]研究指出,伴有 DPN 的糖尿病患者角膜下方和颞侧神经纤维缺失较中央区严重,尤其以涡状区及其周围神经纤维缺失最为显著。由此推测,涡状区更易于发生角膜神经损伤,可以用于 DPN 早期检测。此后,有多项研究相继证明,涡状区普遍存在,且位置固定,可以更敏感、更精确地评估糖尿病角膜神经损伤的程度^[18-20]。因此,本研究选择涡状区及其周围 1~2 mm 范围的 SNP 作为研究对象。由于涡状区的延伸范围水平方向约(888±201) μm,垂直方向约(671±155) μm^[18],因此在 SNP 拼图上选择以涡状结构为中心 700 μm×700 μm 大小的裁剪图进行定量分析。这也是所有形态图中以涡状结构为中心能够获取的最大面积^[21]。

本研究通过观察不同分期 DR 患者和对照组 SNP 神经纤维分布的情况,发现 NDR 组患者已经出现神经形态的异常,表明糖尿病角膜神经损伤要早于 DR 出现。且 DR 各分期 SNP 神经纤维普遍变细、密度下降,走行迂曲,并伴有不同程度的神经结构的缺失;DR 病情越重,这种神经形态的异常表现越为明显。同时我们还发现,神经结构的缺失首先从涡状中心开始,逐渐向下方和颞侧发展,考虑其可能是由于涡状中心是

SNP 的神经末梢,所以最先受累。在对照组、NDR 组和 NPDR 组神经结构缺失的涡状中心还发现有高反光颗粒物的沉积,鉴于其形态与飞秒激光制瓣后“界面”处的高反光颗粒状物质相似,推测其可能是退化变性的神经纤维^[22];而在 PDR 组神经纤维周围有朗格汉斯细胞的浸润,推测神经损伤后期可能有免疫机制的参与^[23]。

统计学分析结果显示,与对照组相比,糖尿病各组 NFL 值均明显减小,且随着 DR 病情的加重,NFL 值呈下降趋势,推测角膜神经损伤在 DR 病变过程中呈逐渐发展的趋势。相关性分析结果显示,NFL 值与 DR 分期呈明显负相关,表明角膜神经损伤和 DR 病程之间存在一致性,DR 病情越严重,SNP 损伤也越明显。角膜神经损伤后不仅可以引起角膜敏感性下降,而且还可以导致角膜上皮营养和代谢障碍^[24]。因此,DR 患者容易出现干眼、反复的上皮糜烂甚至角膜溃疡^[25]。然而,由于角膜敏感性下降,这些患者却往往因缺乏主观症状而导致病情延误^[26]。因此,临床在对 DR 患者进行视网膜激光光凝或手术等治疗时,应当关注其角膜神经的状况,从而避免严重角膜并发症的发生。

综上所述,本研究通过比较 DR 不同分期患者涡状区角膜神经形态,发现糖尿病 SNP 损伤要早于 DR 发病,DR 各分期均伴有不同程度的神经结构的缺失。且缺失首先从涡状中心开始,逐渐向下方和颞侧发展;同时糖尿病角膜神经损伤在 DR 发展过程中逐渐进展,与 DR 病程之间存在一致性,提示临床在治疗眼底病的同时应当兼顾眼表的状况,避免相关并发症的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 毕艳.中国糖尿病慢性并发症的流行病学研究现状[J].中华糖尿病杂志,2015,7(8):467-469. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2015.08.002.
- [2] Kim G, Singleton JR, Mifflin MD, et al. Assessing the reproducibility of quantitative in vivo confocal microscopy of corneal nerves in different corneal locations[J]. Cornea, 2013, 32: 1331-1338. DOI:10.1097/ICO.0b013e31829dd7f8.
- [3] American Diabetes Association. 11. Older Adults: standards of medical care in diabetes-2018 [J]. Diabetes Care, 2018, 41 (Suppl 1): S119-S125. DOI:10.2337/dc18-S011.
- [4] Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. Ophthalmology, 2003, 110(9): 1677-1682. DOI:10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
- [5] Pan CW, Wang S, Qian DJ, et al. Prevalence, awareness, and risk factors of diabetic retinopathy among adults with known Type 2 diabetes mellitus in an urban community in China[J]. Ophthalmic Epidemiol, 2017, 24(3): 188-194. DOI:10.1080/09286586.2016.1264612.

- [6] Papanas N, Ziegler D. Corneal confocal microscopy: a new technique for early detection of diabetic neuropathy[J]. Curr Diab Rep, 2013, 13(4): 488-499. DOI: 10.1007/s11892-013-0390-z.
- [7] 罗荣莹, 邓应平. 糖尿病性角膜病变研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(6): 472-476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.015.
- Luo RY, Deng YP. Research progress of diabetic keratopathy[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(6): 472-476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.015.
- [8] 彭丽媛. 糖尿病微血管障碍的发生机制及其与周围神经病变的关系[J]. 医学综述, 2013, 19(3): 513-515. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2013.03.044.
- Peng LY. The mechanism of the microvascular dysfunction and its relationship with diabetic peripheral neuropathy[J]. 2013, 19(3): 513-515. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2013.03.044.
- [9] Malik RA, Newrick PG, Sharma AK, et al. Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy[J]. Diabetologia, 1989, 32(2): 92-102. DOI: 10.1007/BF00505180.
- [10] Morishige N, Chikama T, Sassa Y, et al. Abnormal light scattering detected by confocal biomicroscopy at the corneal epithelial basement membrane of subjects with type II diabetes[J]. Diabetologia, 2001, 44(3): 340-345. DOI: 10.1007/s001250051624.
- [11] Müller LJ, Vrensen GF, Pels L, et al. Architecture of human corneal nerves[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997, 38(5): 985-994.
- [12] Vagenas D, Pritchard N, Edwards K, et al. Optimal image sample size for corneal nerve morphometry[J]. Optom Vis Sci, 2012, 89(5): 812-817. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31824ee8c9.
- [13] Zhivov A, Blum M, Guthoff R, et al. Real-time mapping of the subepithelial nerve plexus by in vivo confocal laser scanning microscopy[J]. Br J Ophthalmol, 2010, 94(9): 1133-1135. DOI: 10.1136/bjo.2009.175489.
- [14] Edwards K, Pritchard N, Gosschalk K, et al. Wide-field assessment of the human corneal subbasal nerve plexus in diabetic neuropathy using a novel mapping technique[J]. Cornea, 2012, 31(9): 1078-1082. DOI: 10.1097/ico.0b013e318245c012.
- [15] Turuwhenua JT, Patel DV, McGhee CN. Fully automated montaging of laser scanning in vivo confocal microscopy images of the human corneal subbasal nerve plexus[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(4): 2235-2242. DOI: 10.1167/iov.11-8454.
- [16] Allgeier S, Zhivov A, Eberle F, et al. Image reconstruction of the subbasal nerve plexus with in vivo confocal microscopy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(9): 5022-5028. DOI: 10.1167/iov.10-6065.
- [17] Parissi M, Karanis G, Randjelovic S, et al. Standardized baseline human corneal subbasal nerve density for clinical investigations with laser-scanning in vivo confocal microscopy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(10): 7091-7102. DOI: 10.1167/iov.13-12999.
- [18] Patel DV, McGhee CN. Mapping of the normal human corneal sub-Basal nerve plexus by in vivo laser scanning confocal microscopy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(12): 4485-4488. DOI: 10.1167/iov.05-0794.
- [19] Petropoulos IN, Ferdousi M, Marshall A, et al. The inferior whorl for detecting diabetic peripheral neuropathy using corneal confocal microscopy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(4): 2498-2504. DOI: 10.1167/iov.14-15919.
- [20] Kalteniece A, Ferdousi M, Petropoulos I, et al. Greater corneal nerve loss at the inferior whorl is related to the presence of diabetic neuropathy and painful diabetic neuropathy[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3283. DOI: 10.1038/s41598-018-21643-z.
- [21] Misra S, Craig JP, McGhee CN, et al. Interocular comparison by in vivo confocal microscopy of the 2-dimensional architecture of the normal human corneal subbasal nerve plexus[J]. Cornea, 2012, 31(12): 1376-1380. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31823f0b60.
- [22] 韩时超, 李艳, 崔传波, 等. 飞秒激光制瓣 LASIK 术后角膜神经再生的激光扫描共焦显微镜观察[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 32(11): 1074-1078. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.11.017.
- Han SC, Li Y, Cui CB, et al. The dynamic observation of corneal nerve regeneration by laser scanning confocal microscope after femtosecond laser in situ keratomileusis[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 32(11): 1074-1078. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.11.017.
- [23] Tavakoli M, Boulton AJ, Efron N, et al. Increased Langerhan cell density and corneal nerve damage in diabetic patients: role of immune mechanisms in human diabetic neuropathy[J]. Cont Lens Anterior Eye, 2011, 34(1): 7-11. DOI: 10.1016/j.clae.2010.08.007.
- [24] Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, et al. Corneal nerves: structure, contents and function[J]. Exp Eye Res, 2003, 76(5): 521-542. DOI: 10.1016/s0014-4835(03)00050-2.
- [25] 窦泽夏, 赵少贞. 糖尿病角膜神经病变的研究现状[J]. 国际眼科纵览, 2016, 40(4): 222-226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2016.04.002.
- Dou ZX, Zhao SZ. Research status in diabetic corneal neuropathy[J]. Int Rev Ophthalmol, 2016, 40(4): 222-226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2016.04.002.
- [26] Fuerst N, Langelier N, Massaro Giordano M, et al. Tear osmolarity and dry eye symptoms in diabetics[J]. Clin Ophthalmol, 2014, 8: 507-515. DOI: 10.2147/OPHT.S51514. eCollection 2014.

(收稿日期: 2020-01-12 修回日期: 2020-08-05)

(本文编辑: 张宇)

读者·作者·编者

本刊投稿方式

初次投稿作者请按照下列步骤投稿: 登陆中华医学会网站 (<http://www.cma.org.cn>) → 点击页面右上角的“注册” → 选项注册账号 → 返回首页 → 点击页面右下方的“申请成为杂志作者”成为本刊作者进行投稿。投稿时请使用 Word 格式(.doc 文件类型), 投稿后请注意自留原稿, 并保留论文相关的原始资料, 以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”, 填写有关项目并请每位作者亲笔签字, 加盖第一作者单位公章后寄 2 份至本刊编辑部, 其中作者签名顺序和作者单位署名名称应与投稿时文章中署录的相一致, 如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意: (1) 在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文文字期刊已发表的文稿再次在本刊投稿须征得首次发表期刊和本刊编辑部的同意。(2) 作者须告知与该研究有关的利益冲突, 如该研究被某机构资金资助的声明等利益关系。(3) 如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)