

# 全视网膜激光光凝对糖尿病患者视网膜与角膜的影响

王琛,李东豪

基金项目:广东省社会发展领域科技计划项目(No. 2013B021800279)

作者单位:(510150)中国广东省广州市,广州医科大学附属第三医院眼科

作者简介:王琛,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:李东豪,毕业于中山大学,硕士,主任医师,研究方向:眼底病。ldh@163.com

收稿日期:2015-04-16 修回日期:2015-07-06

## Influence of pan retinal photocoagulation on diabetic retinal and corneal

Chen Wang, Dong-Hao Li

**Foundation item:** Science and Technology Program in the Field of Social Development of Guangdong Province, China (No. 2013B021800279)

Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Dong-Hao Li. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China. ldh@163.com

Received:2015-04-16 Accepted:2015-07-06

### Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is one of the most serious microvascular complications of diabetes. It also is a world's major causes of blind eye diseases. Although the injection of anti-vascular endothelial growth factor intraocular drug is becoming a hotspot of current research. Pan retinal photocoagulation (PRP) remains the effective and economical treatment for DR. As a destructive treatment, PRP will inevitably cause some changes on the normal morphology and function of the retinal and cornea. Currently, with the development of the optical coherence tomography, confocal microscopy and other auxiliary examination, we have more accurate and objective research to better understand the laser-neural tissue interaction. This may help us to protect the patient's visual function more efficiently.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; pan retinal photocoagulation; retinal thickness; corneal endothelial cell

**Citation:** Wang C, Li DH. Influence of pan retinal photocoagulation on diabetic retinal and corneal. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(8):1363-1366

### 摘要

糖尿病视网膜病变是糖尿病最严重的微血管并发症之一,也是一种世界性的主要致盲眼病。虽然眼内注射抗血管内皮生长因子药物正成为当前治疗的研究热点,但全视网膜激光光凝仍然是目前治疗 DR 的最有效、普遍、经济的方法之一。作为一种破坏性治疗手段,全视网膜激光光凝必然会对视网膜和角膜的正常结构形态和功能造成一定的影响。随着光学相干断层扫描、共聚焦显微镜等辅助检查技术的不断发展,准确客观的研究这些结构变化,有助于我们改良光凝方法,减少光凝副作用以最大限度的保护患者的视功能。

**关键词:** 糖尿病视网膜病变;全视网膜激光光凝;视网膜厚度;角膜内皮细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.8.14

**引用:**王琛,李东豪.全视网膜激光光凝对糖尿病患者视网膜与角膜的影响. *国际眼科杂志* 2015;15(8):1363-1366

### 0 引言

据国际糖尿病联盟(international diabetes federation, IDF)统计,2013年全球有3.82亿例糖尿病患者,到2035年可能增至5.92亿。中国是全球20~79岁糖尿病患者最多的国家。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最严重的微血管并发症之一<sup>[1]</sup>。早期的以人群为基础的研究表明几乎所有的1型DR和60%以上2型DR患者病程超过20a都会患有糖尿病视网膜病变<sup>[2]</sup>。庆幸的是,虽然DR有着高发病率、高致盲率的特点,同时它也是一种可防可治的眼病。20世纪50年代, Meyer-Schwickerath<sup>[3]</sup>首次提出全视网膜激光光凝(pan retinal photocoagulation, PRP)可治疗增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。随后大量的研究与实践也证明,视网膜激光光凝可有效降低糖尿病患者发生严重视力丧失的机率,具有确切疗效<sup>[4]</sup>。尽管如此,PRP作为一种破坏性治疗方法,并不能完全消除视力下降的可能,其对视网膜结构、功能造成的损伤也无法避免,如视力下降、视野缺损、对比敏感度下降、神经纤维层变薄、视网膜脉络膜萎缩等。如今,随着光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、角膜共聚焦显微镜等辅助检查技术的不断发展,为我们准确客观的评估激光光凝对视网膜和角膜的微结构、功能的影响提供可能。在把握结构变化的基础上,改良光凝方法,减少光凝副作用,选择联合治疗方法以最大限度的保护患者的视功能也成为当前研究热点。接下来本文将对PRP治疗对DR患者视网膜与角膜的功能及微结构形态的影响展开综述。

### 1 视网膜功能

**1.1 视野** 国外早期研究表明<sup>[4,5]</sup>,在DR早期,由于视网膜周边小血管闭塞可导致周边视野受损,随着病程发展,

中心视网膜光敏感度及周边视野进一步受到影响。激光光凝作为一种有创性的治疗手段,通过破坏一部分耗氧量高的视网膜感光细胞,减少光刺激后的传入信息量,使视网膜光敏感度下降,加重了对患者视野的损害。这种视野损害<sup>[6]</sup>主要表现为一过性旁中心暗点和视野光敏感度下降。旁中心暗点多数出现在视网膜鼻侧,随着时间的推移,暗点的范围缩小或完全消失。而光敏度随时间延长可能有不同程度的提高,但通常难以恢复至治疗前水平。Henricsson等<sup>[7]</sup>研究发现:DR患者经PRP治疗后,其视网膜光敏感度下降和旁中心暗点出现的区域与激光灶点的分布区域相吻合,证实PRP治疗后的视野光敏感度损害确实主要由激光光凝引起。Chhablani等<sup>[8]</sup>研究指出采用Pascal模式扫描光凝行标准全视网膜激光光凝,通过缩短曝光时间,可更好的控制激光热效应的传导范围,减少对视网膜的热损伤,与传统激光模式疗效接近,且激光术后光敏感度无明显下降,周边视野丢失极少。而新研制的短波自动视野计(SWAP)<sup>[9]</sup>是一种将视野检查和色觉功能检查相结合的新的检查方法,黄-蓝视野检查较之正常的白色光标-白色背景,具有更高的敏感性、准确性和特异性,对DR的早期诊断有一定临床应用价值,也能帮助我们更早期的发现PRP术后DR患者的视网膜光敏度异常。

**1.2 视功能** Schechner等<sup>[10]</sup>学者早在1987年已应用传统的全视野视网膜电图对兔眼视网膜激光光凝前后的视网膜组织学和功能改变进行了研究。近年来研制的多焦视网膜电图(mf-ERG)能够对视网膜特别是黄斑功能进行客观精确检查及评价。国内张欣等<sup>[11]</sup>采用mf-ERG对行颞上象限中周部视网膜光凝后的DR患者后极部视网膜多个部位的功能改变进行定量研究,发现光凝术后第3d,N1,P1,N2各波反应密度显著降低,而潜伏期的改变不明显,第7d各波反应密度有所恢复,但仍较术前降低,说明视网膜光凝术所致的视网膜功能下降并不局限于接受光凝的颞上象限(在mf-ERG中表现为视野鼻下象限),而是多个部位均有发生。这与Holm等的研究结论一致<sup>[12]</sup>。推测视网膜功能下降的原因为光凝的直接损伤、光凝斑之间视网膜的水肿脱离及炎症反应、自由基的毒性作用等。

国内魏文斌等提出采用577nm激光多点扫描一次完成重度NPDR患者的PRP治疗,与传统的单点多次PRP模式具有相同的治疗效果,研究中也发现治疗后1d两组患眼F-ERG a、b波振幅均较治疗前明显下降,治疗后2、6、12mo,两组患眼F-ERG a、b波振幅提高幅度均无明显差异<sup>[13]</sup>。说明多点扫描模式和单点模式对患眼造成的激光损害程度是一致的,治疗后的视功能恢复也无明显不同。而多点模式耗时少,可减轻医生的劳动强度,增加患者的依从性,具有一定优势。

因此,无论何种模式,激光对视网膜功能的损伤是存在的,但此损伤是大多是暂时的,可随时间推移逐渐减轻,至于黄斑区视网膜功能能否恢复至术前水平,多点扫描模式的预后是否优于单点扫描模式,还有待更大范围及更长时间的双盲、随机、多中心临床验证和随访观察。

## 2 视网膜形态

**2.1 视盘周围神经纤维层** 近年来的病理学研究<sup>[14]</sup>发现DR患者视网膜神经细胞轴突不规则肿胀,串珠样变细,节细胞及树突明显减少。Whitmire等<sup>[15]</sup>学者相关研究也

证实DR患者在出现视网膜血管等形态学异常前,部分视网膜神经节细胞和神经胶质细胞已出现变性、凋亡。由于神经节细胞轴突的数量变化可通过视网膜神经纤维层厚度反应,临床上我们可以通过测量视盘RNFL层厚度,间接了解神经节细胞的活性。Oshitari等<sup>[16]</sup>学者采用Stratus OCT测量DR早期患者视盘RNFL层厚度,发现在T2DM早期患者眼底未出现明显异常时,RNFL层厚度已有变薄,且DR患者的RNFL厚度随着病变分期的严重程度呈降低趋势。

根据DRPSG(Diabetic Retinopathy Photocoagulation Study Group)制订的治疗技术规定,激光斑按反应程度分为4级。3级光斑反应为PDR治疗的最佳有效光斑,可造成视网膜的全层损伤。激光光凝免视网膜10d后,行电镜观察,发现部分视神经出现严重损害,轴突髓鞘肿胀、崩解,神经微管数量下降。临床上,Kim等<sup>[17]</sup>应用OCT观察经PRP治疗6mo后的DR患者,发现RNFL层厚度平均减少0.93~2.12 $\mu\text{m}$ 。Woo等回顾性研究了46例增生期DR患者(共68眼)激光光凝治疗后视盘RNFL层厚度变化<sup>[18]</sup>。在PRP治疗3mo后厚度轻度增加,随后逐渐下降,2a后RNFL层平均厚度从初始的108.4 $\mu\text{m}$ 下降103.5 $\mu\text{m}$ 。二者结论基本一致。推测Woo等研究中RNFL层厚度在PRP早期轻度增加的原因为光凝治疗后大量炎症细胞释放炎症反应和毛细血管通透性增加造成的组织轻微水肿。由此可见,PRP对视网膜RNFL层存在一定的不良影响,在治疗过程中,我们应该注意保护视网膜神经细胞功能。Somaia等最新研究提出在PRP治疗前后辅助以免疫为基础的神经保护疗法,每周注射醋酸格拉替雷(Glatiramer acetate)一次,能减少激光损伤扩散引起的视神经损害<sup>[19]</sup>。但此辅助疗法的疗效和安全性目前仍需更大样本和更长期的观察来验证。

**2.2 黄斑区视网膜** 多项研究结果<sup>[20,21]</sup>显示,继发性的黄斑水肿或原有黄斑水肿加重是PRP术后患者出现早期的视力下降的主要原因。OCT<sup>[22]</sup>是近年来问世的一种利用低相干光波对活体生物组织进行横断面成像的新影像学检查方法。能够较准确的在活体上直观地显示黄斑区视网膜各层微细结构并且能够定量的检测和分析黄斑区视网膜厚度和黄斑总体积,为我们研究PRP术后黄斑形态的变化提供了可靠的检测手段。Manoj采用OCT观察了68例共76眼未出现有临床意义黄斑水肿的PDR患者,在接受了PRP术后1wk;1,3mo黄斑区形态和厚度的变化<sup>[21]</sup>。结果显示,PRP术后黄斑区中心凹视网膜厚度早期出现一过性增加(1wk),后期(3mo)后下降基本恢复稳定水平。这与滕岩等<sup>[20]</sup>研究结果一致。75%患者黄斑区形态发生改变,31.6%为弥漫性水肿,23.7%为囊样水肿,18.4%表现为玻璃体黄斑牵引,15.8%为黄斑前膜,剩余10.5%出现网膜下液。Shimura等<sup>[23]</sup>分析其可能的原因:PRP破坏了视网膜色素上皮细胞间的紧密连接,由炎症反应产生的细胞因子IL-6、RANTES和大量渗出液体由脉络膜毛细血管渗出,在视网膜黄斑区积聚,通过受损的血-视网膜屏障进入视网膜,引起黄斑区视网膜厚度,特别是中心凹处视网膜厚度的改变。而激光所导致的黄斑水肿大多是暂时性的,随着时间的推移大多可逐渐减轻。由于光凝破坏了周边部大部分毛细血管床,使视网膜中央动静脉血流速度减慢,阻力增加,这些可能延缓水肿的消退和吸收。Shimura等<sup>[23]</sup>指出PRP过程中,分多次完成较一次

性完成产生的损伤小,间隔的时间也与术后产生水肿程度有一定关系。张欣等<sup>[11]</sup>的研究也发现年龄、血糖、病程与PRP术后黄斑中心凹视网膜增厚程度呈显著的正相关。

**2.3 黄斑区脉络膜** 脉络膜是营养外层视网膜和黄斑区的重要组织。Hidayat等<sup>[24]</sup>在1985年首次提出了糖尿病脉络膜病变这一概念,认为脉络膜毛细血管在DR的病理过程中起着重要作用,异常的脉络膜循环将导致光感受器细胞的功能障碍,对视网膜产生严重影响。多项研究也证实<sup>[25,26]</sup>DR患者眼部整体脉络膜血流减少,脉络膜厚度变薄,且此改变通常早于临床症状出现。PRP能使脉络膜血流供应重新分布,光凝区域脉络膜血流减少<sup>[27]</sup>,总的脉络膜血流减少,黄斑中心凹的供给增加。Takahashi等<sup>[28]</sup>采用多普勒流速测定仪检查,发现NPDR、PDR患者PRP术后1mo脉络膜毛细血管舒张,血流量、容积增加。Ga等采用频域相干光学断层扫描深度成像(EDI-OCT),发现NPDR、PDR患者接受PDR治疗后早期黄斑中心凹下脉络膜厚度(SFCT)增加<sup>[29]</sup>。Zhang等<sup>[30]</sup>长期随访观察了PRP治疗后DR患者SFCT厚度,结果显示:平均SFCT治疗前 $309\pm 77\mu\text{m}$ ,术后1,4,8,12wk分别变化为 $323\pm 78$ , $315\pm 75$ , $299\pm 68$ , $289\pm 71\mu\text{m}$ 。虽然众多研究数据浮动程度不一致,可能是由于其研究人群在年龄、地域和样本量上存在一定的差异,但均表现出PRP术后脉络膜厚度的一过性增加的趋势,后期由于脉络膜血管通透性的减低且随着视网膜病变严重程度的增加出现脉络膜永久性的萎缩变薄。

### 3 角膜

DR患者的角膜被称为“高危角膜”。当前其生理机制并不完全清楚,但蛋白糖基化、醛糖还原酶通路及蛋白激酶通路的改变等三大机制均与高血糖有密切关系。长期的高血糖对角膜内皮细胞存在慢性毒性作用<sup>[31]</sup>,内皮细胞之间的半桥粒和紧密连接减少, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 泵功能下降,诱发内皮细胞层功能紊乱,改变角膜内皮的形态和数量<sup>[32]</sup>,且成人的角膜内皮细胞缺乏有丝分裂的能力,不能再生,损伤后只能靠邻近细胞的扩大和移行来填补覆盖缺损区。此前已有研究<sup>[33]</sup>证明糖尿病患者的角膜内皮细胞形态结构存在异常,表现为变异系数及六边形细胞比例变化,且与病变程度呈正相关。此外,长期高糖状态也会使感觉神经异常,出现角膜知觉减退、瞬目减少、泪液分泌功能明显减退,引起干眼等症状。二者均不同程度的影响着患者的视觉质量。Nuho等<sup>[34]</sup>报道2型DR患者平均角膜知觉明显减退、泪腺分泌功能明显降低,且与血糖控制情况有关( $P=0.016$ )。由此,我们可以推测糖尿病患者的角膜对于外界侵袭的抵抗能力明显低于正常人。

Ozdemir等<sup>[35]</sup>曾报道PRP是2型糖尿病患者眼表异常的高危因素。理论上讲,PRP反复多次的激光辐射、热损伤及接触镜所致的缺氧会影响角膜内皮和角膜敏感性,对角膜造成二次损伤,引发继发性角膜病变。Nepp等<sup>[36]</sup>发现DR患者行PRP后与干眼的相关系数是0.24,说明视网膜光凝术后易引起干眼。提示我们在临床上经过眼底激光治疗的患者,除定期检查眼底外,还应及时给予保护眼表、改善干眼等相关对症处理。Waldir等通过测量DR1和DR2患者PRP术后角膜机械、化学、温度(冷热)阈值,发现DR2患者角膜知觉减退较DR1严重,且激光后二组的角膜知觉进一步下降,并推测其可能的原因为激光损伤睫状神经,降低了角膜敏感性<sup>[37]</sup>。De cilla等国外学者利用活体共焦显微镜观察PRP术后糖尿病患者角膜上

皮下神经纤维密度变化,发现经PRP治疗的DR患者的角膜上皮神经纤维密度较未经PRP治疗的DR患者减少,提示眼底激光治疗可影响角膜三叉神经末梢的功能<sup>[12]</sup>。但Misra等<sup>[38]</sup>和Neira-Zalentein等<sup>[37]</sup>的研究表明,进行PRP的DR患者与未接受PRP的DR患者,二组角膜知觉阈值差异并无统计学意义,并分析糖尿病病程、血糖控制情况对角膜上皮神经纤维等数据的影响会要远远大于激光带来的影响。究竟PRP反复多次的激光辐射和热能是否影响角膜上皮神经纤维密度,国内外尚未达成共识。

### 4 小结

全视网膜激光光凝治疗糖尿病视网膜病变的效果,已经过多年临床实践证实确实有效<sup>[4]</sup>。尽管根据ETDRS研究结果显示<sup>[39]</sup>,对NPDR早期行PRP光凝可能造成视力下降和视野缩小,但是对合并有临床意义的黄斑水肿重度NPDR和PDR患者,采用PRP治疗仍是当前的首选方法。在临床工作中,我们应该准确客观地评估激光光凝对视网膜和角膜的微结构、功能的影响,治疗前后注意对角膜及视网膜神经细胞的保护,降低不良反应发生率、减少重复治疗次数以提高患者的视觉质量。而灵活针对不同分期采用改良PRP治疗,如次全光凝的应用、光凝能量与顺序、光斑大小与部位的改变;联合眼内注药、玻璃体切除手术等方法,以最大限度地保护患者的视功能也是我们未来关于DR治疗的研究导向。

### 参考文献

- 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年). 中华眼科杂志 2014; 50(11):851-865
- Hirai FE, Tielsch JM, Klein BE, et al. Ten-year change in vision-related quality of life in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118(2): 353-358
- Meyer-Schwickerath G. Historical perspective of photocoagulation (in retinal vascular diseases). *Doc Ophthalmol* 1977;44(1):77-79
- Group TDRSR. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology* 1981;88(7):583-600
- Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984;91(1):1-9
- Buckley S, Jenkins L, Benjamin L. Field loss after pan retinal photocoagulation with diode and argon lasers. *Doc Ophthalmol* 1992;82(4):317-322
- Henricsson M, Heijl A. The effect of panretinal laser photocoagulation on visual acuity, visual fields and on subjective visual impairment in preproliferative and early proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 1994;72(5):570-575
- Chhablani J, Mathai A, Rani P, et al. Comparison of conventional pattern and novel navigated panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(6):3432-3438
- Zico OA, El-Shazly AA, Abdel-Hamid Ahmed EE. Short wavelength automated perimetry can detect visual field changes in diabetic patients without retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2014; 62(4): 383-387
- Schechner R, Gdal-on M, Cohen D, et al. Recovery of the electroretinogram in rabbits after argon laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28(9):1605-1613
- 张欣,于强,余敏忠,等. 光凝所致糖尿病视网膜病变视网膜功能改变的定量研究. 中华眼底病杂志 2001;17(3):181-183
- Bearse MA, Ozawa GY. Multifocal electroretinography in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Current Diabetes Reports* 2014; 14(9):526
- 张茉莉,田蓓,魏文斌. 577nm激光多点与单点扫描模式全视网膜

激光光凝治疗非增生期糖尿病视网膜病变疗效比较. 中华眼底病杂志 2015;31(1):36-40

14 Ly A, Yee P, Vessey KA, *et al.* Early inner retinal astrocyte dysfunction during diabetes and development of hypoxia, retinal stress, and neuronal functional loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(13):9316-9326

15 Whitmire W, Al-Gayyar MM, Abdelsaid M, *et al.* Alteration of growth factors and neuronal death in diabetic retinopathy: what we have learned so far. *Mol Vis* 2011;28(17):300-308

16 Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye* 2009;23(4):884-889

17 Kim HY, Cho HK. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness change after panretinal photocoagulation in patients with diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2009;23(1):23-26

18 Kim J, Woo SJ, Ahn J, *et al.* Long-term temporal changes of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness before and after panretinal photocoagulation in severe diabetic retinopathy. *Retina* 2012;32(10):2052-2060

19 Mitre S, Teixeira SH, Schwartz M, *et al.* The potential neuroprotective effects of weekly treatment with glatiramer acetate in diabetic patients after panretinal photocoagulation. *Clin Ophthalmol* 2011;5:991-997

20 滕岩,刘英伟,杨明明,等. 糖尿病视网膜病变患者全视网膜激光光凝术后黄斑区功能与形态变化. 中国眼底病杂志 2010;26(2):120-123

21 Soman M, Ganekal S, Nair U, *et al.* Effect of panretinal photocoagulation on macular morphology and thickness in eyes with proliferative diabetic retinopathy without clinically significant macular edema. *Clin Ophthalmol* 2012;6:2013-2017

22 Sikorski BL, Malukiewicz G, Stafiej J, *et al.* The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. *Mediators Inflamm* 2013;2013:434560

23 Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, *et al.* Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology* 2003;110(12):2386-2394

24 Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology* 1985;92(4):512-522

25 Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, *et al.* Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2004;88(8):1060-1063

26 Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, *et al.* Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical

coherence tomography. *Retina* 2012;32(3):563-568

27 Lee CJ, Smith JH, Kang-Mieler JJ, *et al.* Decreased circulation in the feline choriocapillaris underlying retinal photocoagulation lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3398-3403

28 Takahashi A, Nagaoka T, Sato E, *et al.* Effect of panretinal photocoagulation on choroidal circulation in the foveal region in patients with severe diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92(10):1369-1373

29 Cho GE, Cho HY, Kim YT. Change in subfoveal choroidal thickness after argon laser panretinal photocoagulation. *Int J Ophthalmol* 2013;6(4):505-509

30 Zhang Z, Meng X, Wu Z, *et al.* Changes in choroidal thickness after panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy: a 12-week longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(4):2631-2638

31 Sudhir RR, Raman R, Sharma T. Changes in the corneal endothelial cell density and morphology in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based study, Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy and Molecular Genetics Study (SN-DREAMS, Report 23). *Cornea* 2012;31(10):1119-1122

32 Storr-Paulsen A, Singh A, Jeppesen H, *et al.* Corneal endothelial morphology and central thickness in patients with type II diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 2014;92(2):158-160

33 徐武平,魏春惠,顾榴丽. 糖尿病患者角膜内皮细胞形态学和角膜厚度研究分析. 国际眼科杂志 2014;14(10):1860-1862

34 Nuho A, Subekti I, Ismail D, *et al.* Correlation of neuropathy with corneal sensitivity and lacrimal gland secretion in type 2 diabetes mellitus patient. *Acta medica Indonesiana* 2004;36(3):130-135

35 Ozdemir M, Buyukbese MA, Cetinkaya A, *et al.* Risk factors for ocular surface disorders in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59(3):195-199

36 Nepp J, Abela C, Polzer I, *et al.* Is there a correlation between the severity of diabetic retinopathy and keratoconjunctivitis sicca? *Cornea* 2000;19(4):487-491

37 Neira-Zalentein W, Holopainen JM, Tervo TM, *et al.* Corneal sensitivity in diabetic patients subjected to retinal laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):6043-6049

38 Misra S, Ahn HN, Craig JP, *et al.* Effect of panretinal photocoagulation on corneal sensation and the corneal subbasal nerve plexus in diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(7):4485-4490

39 Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, *et al.* Comparison of the modified early treatment diabetic retinopathy study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125(4):469-480