

糖尿病视网膜病变早期及PRP前后对视功能检测的研究进展

范清琳¹, 伦英俊², 邵仁清², 侯梦铃², 高宏程³, 陈晨^{3*}

¹山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生部, 山东 济南

²潍坊医学院研究生部, 山东 潍坊

³临沂市人民医院眼科, 山东 临沂

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月20日

摘要

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是最常见的视网膜血管疾病, 是导致糖尿病人群视力丧失的主要原因。而且随着研究进展, DR不单纯是视网膜微血管异常的病变, 其还伴随视网膜神经退行性异常改变。目前临床上按DR发展阶段和严重程度, 将其分为无明显视网膜病变(non-obvious diabetic retinopathy, NDR)、非增殖型糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增殖型糖尿病性视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。DR由于其复杂的病理变化早期即破坏了视网膜正常的功能, 因而及时、安全、有效地对重度NPDR和PDR患者行全视网膜激光光凝治疗(panretinal photocoagulation, PRP)显得极其重要。近年来光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)、多焦视网膜电图(multifocal electroretinograms, mfERG)、眼底视野计(Fundus Perimetry)、图形视觉诱发电位(pattern reversal visual evoked potentials, P-VEP)作为眼科常用的检查技术, 在早期监测视网膜功能的异常及PRP术后视网膜功能进展变化的追踪评估中得到了广泛的应用, 对DR诊断、治疗和后期疗效评估提供一定的参考价值。本文就近年来DR患者早期及PRP前后有关视功能检测方法的研究进展做一综述。

关键词

糖尿病视网膜病变, 激光光凝, 视网膜功能, 综述

Advances in Early Diabetic Retinopathy and before and after PRP on Visual Function Detection

Qinglin Fan¹, Yingjun Lun², Renqing Tai², Mengling Hou², Hongcheng Gao³, Chen Chen^{3*}

*通讯作者。

文章引用: 范清琳, 伦英俊, 邵仁清, 侯梦铃, 高宏程, 陈晨. 糖尿病视网膜病变早期及PRP前后对视功能检测的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14908-14916. DOI: 10.12677/acm.2023.1392086

¹Graduate Department, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan Shandong

²Graduate Department, Weifang Medical University, Weifang Shandong

³Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

Received: Aug. 19th, 2023; accepted: Sep. 14th, 2023; published: Sep. 20th, 2023

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is the most common retinal vascular disease and is the leading cause of vision loss in the diabetic population. With the advancement of research, DR is not only a lesion of retinal microvascular abnormalities, but also accompanied by abnormal retinal neurodegenerative changes. Currently, DR is classified into non-obvious diabetic retinopathy (NDR), non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) according to the stage of development and severity of DR. Because of the complex pathological changes that disrupt the normal function of the retina at an early stage, the importance of the timely, safe and effective panretinal photocoagulation (PRP) for patients with severe NPDR and PDR is paramount. In recent years, optical coherence tomography (OCT), multifocal electroretinograms (mfERG), fundus perimetry, pattern reversal visual evoked potentiation (P-VEP), are commonly used in ophthalmology to monitor the abnormalities of retinal function at an early stage and to follow up the changes of retinal function after PRP, which provide a certain reference value for the diagnosis, treatment and later efficacy assessment of DR. In this paper, we review the progress of research on visual function testing methods in DR patients in the early stage and before and after PRP.

Keywords

Diabetic Retinopathy, Panretinal Photocoagulation, Retinal Function, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病视网膜病变是糖尿病患者最常见的并发症之一,随着糖尿病患病率的增加和人群寿命的延长,现流行病学调查表明在许多国家中,DR 已是导致工作年龄(20~65 岁)人群视力障碍的主要原因[1] [2] [3]。随着 DR 的病情进展,患者会出现不同程度的黄斑水肿、玻璃体积血、牵拉性视网膜脱离等,严重的视网膜缺血缺氧性改变还会导致新生血管性青光眼,这些情况若得不到及时控制治疗,后期患者可能出现不可逆的视力丧失。因此对糖尿病患者视网膜功能越早进行评估,就可以尽早对患者进行及时有效的治疗,这对阻断病情进一步恶化显得极其重要。李景兰等[4]将接受 PRP 治疗后的 PDR 和重度 NPDR 患者根据 3 年间的病情变化情况分为进展组和稳定组,然后对两组的 CKD 分期、基线视力及年龄进行多因素 logistic 回归分析发现患者病情进展越重(主要通过肾功能对其病情进展情况进行预测)、基线视力越差、发病年龄越小则 PRP 术后 DR 进一步进展恶化的可能性较大。因此目前在临床诊疗中及时、安全、有效地对 DR 患者(尤其是重度 NPDR 和 PDR 患者)行全视网膜激光光凝治疗尤为重要,这可能是减少 DR 患者视力损害的最佳途径[5]。

目前 PRP 治疗 DR 的主要机制可能主要通过激光的热凝效应,使组织中的蛋白质变性凝固,破坏视网膜外屏障功能,降低了外层视网膜的耗氧量,尤其是破坏了高耗氧的光感受器细胞,从而使视网膜的氧供重新分配,使更多的氧气到达视网膜内层,改善视网膜的血液循环[6] [7];而且 PRP 还可以通过抑制 DR 患者视网膜上 COX-2、VEGF 过度表达,减少新生血管的形成[7]。孟凡毅[8]等通过对改良 PRP 组(相较于传统 PRP 减少了每次及总体激光点数、降低了单次能量大小)与传统 PRP 组进行统计学分析比较发现改良 PRP 组 3 个月时黄斑厚度数值优于对照组,且长期随访发现两组在视力维持上无统计学差异。因而,PRP 在临床实际应用中,单次治疗中使用激光的点数,总能量的大小会对视网膜细胞产生不同程度的损害,对患者术后转归产生一定影响。因而对患者 PRP 治疗前后视网膜功能进行追踪评估,为早期干预患者可能出现的不良反应,进一步改善 DR 患者的预后,加强患者术后管理具有重要意义。本文就近年来糖尿病视网膜病变 PRP 前后视功能的检测研究进展进行综述,以便更好的指导临床治疗。

2. 糖尿病视网膜病变的分期诊断

根据 2002 年糖尿病视网膜病变新的国际临床分级标准将 DR 分为:1) 无明显视网膜病变(non-obvious diabetic retinopathy, NDR); 2) 轻度非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR), 仅有微动脉瘤; 3) 中度 NPDR: 比仅有微动脉瘤者重,但比重度者轻; 4) 重度 NPDR: 有以下任何一项者: 4 个象限中,每一象限都有 20 个以上的视网膜内出血点,2 个以上象限有确定的静脉串珠,1 个以上象限有明显的视网膜内微血管异常,无增生性视网膜病变体征; 5) 增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR): 有以下任何一项或更多: 视网膜新生血管、玻璃体积血、视网膜前出血[9]。临床上对 DR 分级主要通过散瞳检眼镜检查,眼底照相,眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检测方法,观察视网膜的病理进展变化,尤其对已经进入重度 NPDR 和 PDR 的患者及时给予 PRP,阻止病情的恶化,因而精准把握 DR 的临床分级在患者治疗方面尤为重要。邓莹等[10]通过对 DR 患者 FFA 和散瞳眼底照相检查的准确率和误诊率、分期结果、诊断时间及诊断结果进行比较分析,研究发现对于 DR 患者采取 FFA 检查效果优于散瞳眼底照相检查。此外,有研究表明 FFA 相对于散瞳眼底照相更易发现视网膜血管的异常改变(如微血管瘤、毛细血管床闭塞区、IRMA) [11] [12],这对指导 DR 的临床分期至关重要。虽然 FFA 在临床诊疗中存在一定局限性,但是其对提高 DR 的诊断率,临床分期及指导临床治疗方面发挥了不可忽视的作用。

3. OCT 检查对视网膜形态及功能检测中的应用

OCT 成像是一种利用光的干涉现象观察生物组织的断层成像技术,其作为一种安全性高、非侵入性、扫描速度快的成像诊断技术,在新时代眼科检查中得到广泛应用。相对于 MRI、超声, OCT 的分辨率得到极大的提高,尤其是频域 OCT 的出现,与普通的时域 OCT 相比其检测速度及分辨率大大提高,将轴向分辨率提高至 5 μm ,扫描速度提高至 60 倍,这对视网膜早期及微小病变的检测提供有力的技术支持,比如糖尿病视网膜病变早期及治疗前后视网膜各层变化情况。

3.1. OCT 在早期糖尿病视网膜病变的诊断价值

既往研究发现对于糖尿病患者来说,在其诊断为糖尿病性视网膜病变之前其视网膜可能已经出现神经元调亡、神经节细胞丢失,既而导致视网膜内层变薄等视网膜神经退行性改变和神经上皮层功能的下降[13] [14] [15]。一些相关的动物实验研究也提示糖尿病患者在发生视网膜微血管病变之前就已经出现视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)调亡等神经退行性改变[16] [17]。视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)主要由神经节细胞轴突构成,神经节细胞-内丛状层(ganglion cell-inner plexiform layer, GC-IPL)主要由神经节细胞胞体及树突组成,因而 RNFL 及 GC-IPL 厚度的变化反映了神经节细胞

的存活情况。目前频域 OCT 技术已经能够清晰对视网膜各层的显微形态结构进行分层、定量分析[18], 使得对 DR 患者神经上皮层的结构变化监测成为可能。在国外, Vujosevic、Yazdani 等[19] [20]对无糖尿病性视网膜病变(NDR)患者进行 OCT 检查发现其上方 RNFL 厚度较对照组相应区域厚度明显变薄。在国内, 叶丹等[21]对 NDR 及 NPDR 患者行 OCT 检查发现视盘全周 RNFL(尤其上、下象限)厚度及黄斑区神经节细胞复合体(GCC)平均、上方、下方厚度均低于对照组; 沈沛阳等[17]对糖尿病患者采用 OCT 检测早期黄斑区视网膜结构发现 DR 组上方、鼻侧、下方 GC-IPL 厚度和 NDR 组鼻下方和下方区域 GC-IPL 厚度明显低于健康对照组。上述研究提示在 NDR 时期可能已经存在 RGCs 的凋亡。

3.2. OCT 在 PRP 前后视网膜形态及功能检测中的应用

DR 患者除了本身神经节细胞凋亡对视网膜内层厚度造成影响之外, 对于重度 NPDR 及 PDR 患者进行 PRP 术后其视网膜内层结构也会随之产生一系列变化, 这可能与下列因素有关: 1) 激光斑区域温度可高达 40℃~60℃, 这种光凝术中的热损伤可波及视网膜全层, 最终造成 RGCs 的永久性损害[22] [23]; 2) 高温对视网膜组织损伤无选择性, 激光释放地热能被视网膜毛细血管中血红蛋白吸收后, 使局部组织微循环血管受损阻塞, 导致视网膜组织缺血、缺氧加重, 使神经节细胞及 Müller 细胞凋亡增加, 视网膜神经退行性病变进一步加重[24]; 3) 研究表明视网膜神经细胞分泌的多种生长因子(如血管内皮生长因子、色素上皮衍生因子、神经生长因子等)对神经有一定保护作用[25], 激光光凝使视网膜神经细胞凋亡增加, 进而生长因子分泌减少, 加重了视网膜神经退行性病变。早期就有研究发现, 激光能量过强, 会破坏视网膜内层, 导致视网膜 RNFL 厚度减小[26] [27] [28], 从而影响视网膜神经细胞层功能。陈家欣等[29]对 NPDR 及 PDR 患者行 PRP 前后对比发现上方、下方及全周平均 RNFL 变薄, 且差异具有统计学意义; 张畅等[24]人对 DR 患者行 PRP 术后进行 6~12 个月随访发现, 患者上方、下方及全周平均 RNFL 厚度呈现变薄的趋势。但张晓琳[30]等研究发现, 早期 PRP 术后视网膜 RNFL 层与治疗前相比有增加的情况, Palanker 等[31]研究考虑这可能与 PRP 治疗过程中产生的热弥散会损伤内层视网膜轴突, 曝光时间越长则轴突损伤越严重甚至造成轴浆流中断, 这些变化会造成神经纤维层轴突水肿促使 RNFL 厚度增加。由此可见通过 OCT 检查对视网膜 RNFL 层及 GC-IPL 层厚度进行分析, 进而监测评估糖尿病患者及 PRP 治疗前后视网膜神经细胞的功能状态的变化情况。

4. mfERG 在视网膜功能诊断中的应用

多焦电生理技术作为一种优于全视野和局部视网膜电图的新颖电生理记录方式, 近年来逐渐发展起来。它相较于传统视网膜电图来说分辨率、精确率都得到提高, 目前在技术应用中一般使用 CRT、LED、LCD 或 SLO 刺激器对视网膜进行图形刺激, 反映视网膜各个微小局部的信号特征, 通过分析其反应波形, 有助于对一些眼病的早期情况、治疗效果及预后做出诊断。目前大部分学者认为 MfERG 的一、二阶反应分别反映了视网膜外、内层细胞的功能。其中, kernel 反应的振幅和峰时是观察糖尿病视网膜病变的独立指标, 其异常改变提示视网膜内外层功能均受到损害。目前, MfERG 在监测糖尿病视网膜病变视功能异常方面发挥了重要作用, 用于对 DR 患者病变早期及一系列治疗前后视网膜功能进行定量评估和治疗指导。

4.1. MfERG 在诊断早期糖尿病视网膜病变的应用

如前所述, 糖尿病患者视网膜出现微血管病变之前视网膜神经细胞可能已经出现代谢和功能的改变。Mohammed 等[32]研究发现在 DR 患者在未进展至糖尿病视网膜病变对侧眼中 MfERG 的 P1 振幅降低及潜伏期有所延长的异常改变; 有研究表明, 糖尿病患者在未出现视网膜微血管病变之前, 约 14%~21% 的患者 MfERG 的潜伏期出现延迟[33]。而且 Srinivasan 等[34]的研究结果也证明, 对于糖尿病患者即使在

一些眼底检查未发现明显病变的部位 mfERG 潜伏期出现延长, 以 P1 波的潜伏期延长为主要特征, 而在一些有微血管瘤或局部水肿的部位, mfERG 潜伏期显著延长, 尤其反映在一阶函数核[32]。卢彦等[35]对早期 DR 的 mfERG 的一阶反应(first order kernel, FOK)进行分析显示 NDR 患者视网膜未出现微血管异常改变之前 FOK 的 N1、P1 潜伏期出现延迟, 提示视网膜功能已经出现损害, 这之前学者研究相符合, 但其在研究中发现与潜伏期相比, FOK 的 N1、P1 波振幅密度改变不明显, 因而相较于振幅密度, FOK 的 N1、P1 波的潜伏期是监测视网膜功能异常的更为敏感的指标。除此之外, 振荡电位(oscillatory potentials, OPs)是 mfERG 的高频部分, 起源于视网膜中层, 在监测视网膜功能变化中具有其独特优越性。Ba-Ali S 等[36]的研究发现 DR 患者早期眼底未出现血管病变时, 其一阶和二阶函数核反应中部分 OPs 的峰时明显比正常组延长; 于强等人对增殖前期视网膜后极部的检测发现检测区域 P1 波和 OPs 的振幅明显降低, 而且 OPs 的降低程度更大, 衰减更多, 即使对于一些视力正常的 DR 患者, 中央区域的反应振幅也要低于正常值[37] [38], 提示 OPs 波对于监测视网膜早期病变具有一定敏感性。

4.2. MfERG 在 PRP 前后视网膜功能变化检测中的应用

MfERG 除了在早期 DR 患者中出现电生理异常, 对于重度 NPDR 及 PDR 患者在进行 PRP 术后也会有一些特征性改变, 提示治疗前后视网膜功能的变化情况。齐佳等[39]研究了 PDR 患者接受激光治疗前后不同时间段的 MfERG 后发现, P1 波及 N1 波的潜伏期及振幅在术后 2 天明显下降, 1 周后出现不同程度的回升, 随访至治疗 3 个月后再出现不同程度下降, 提示 PRP 治疗初期视网膜功能出现不同程度损伤, 但短期内得到一定代偿改善, 但是长期因为激光斑的扩大效应以及 DR 本身病情的进展, 视网膜功能出现进一步损伤。Shimada Y 等[40]研究发现激光治疗后 ERG 反应降低, 提示了视网膜激光治疗对视网膜组织造成损伤后, 影响光感受器到近段视网膜信号传输, 进而影响视网膜功能。

5. 眼底视野计在视功能检测中的应用

视野是眼睛固视前方所能看到的空间范围, 眼底视野计是一种以点对点的方式评价视网膜光敏感度的检查技术, 视野是指各种视网膜敏感度(retinal sensitivity, RS)区域的集合, RS 检测主要通过背景亮度与刺激强度之差来衡量的, 一般来说, 视野中心敏感度最高, 越向视野外围移动, RS 值随之降低。目前常用的视野测量方法有两种, 一种是动态视野检测, 它通过移动刺激来测量视野的范围, 一般刺激越大、越亮, 被检者即使在视野外围也能看到, 则视野越大, 反之, 刺激越小, 视野越小[41], 因而当视网膜或视神经受损时, 其所创建的视野岛二维投影, 经轮廓线所连接的区域(等灵敏度曲线)范围会变窄; 另一种为静态视野检测, 自动静态视野计常被用于测量视野中心附近的视网膜敏感度, 其主要被用来评估青光眼和视神经疾病。

5.1. 眼底视野计在评估早期糖尿病视网膜病变中的应用

视野计在早期糖尿病视网膜病变的应用中, Nittala 等[42]人报道称在 NDR 在未出现视网膜血管病变时视野检测已经出现视网膜敏感度降低。Verma 等[43]人对 NDR 和健康人群分组行眼底微视野计检测, 发现 NDR 患者中央 20°的视网膜敏感度显著低于健康对照组, 该研究进一步提示视网膜神经退行性改变先于糖尿病微血管病变的发生。在国内, 陆宇杰等[44]使用 MP-1 微视野计对入组人群黄斑 20°内视网膜平均光敏感度(MS)进行对比分析, 发现 NDR 的 MS 值显著低于健康对照人群, 这与上述学者研究结论相一致。

5.2. 眼底视野计在监测 PRP 前后视网膜功能中的应用

视野计除了对早期视网膜神经退行性改变对视功能的影响进行诊断评估, 对于重度 NPDR 和 PDR 患

者,除了病变本身对视功能的损害,在进行及时有效的 PRP 治疗后,通过视野计对视网膜敏感度进行监测评估,有利于指导后期治疗。袁慧敏等[45]对 DR 患者行视网膜激光治疗前后进行视野检查,发现与治疗前相比,治疗后中心 30°视野平均阈值敏感度下降,提示激光治疗一定程度上损害了视网膜神经细胞,感受器受光刺激后的传入信息量减少。钱童等[46]对 PRP 治疗前后进行视野检查也发现,激光治疗后 30°及 10°平均阈值敏感度均较治疗前下降,且对患者检查数据分析发现治疗后发现周边视野暗点增多和扩大,考虑可能是由于大部分光凝斑集中于周边视网膜的原因。由此可见,通过对 PRP 治疗前后视网膜敏感度进行监测,可进一步评估视网膜神经细胞的功能,有利于指导临床治疗。

6. P-VEP 在视网膜功能诊断中的价值

P-VEP 主要反映了视觉信号从视网膜的神经节细胞到大脑枕叶视皮层的传导功能,一般 P100 振幅和峰时为目标观察指标,振幅降低反映视神经轴索变性类病变,峰时延迟反映了视神经传导异常,而且研究表明振幅降低和视网膜黄斑部功能息息相关。李童等[47]研究发现与健康对照组相比 NDR 组和 DR 组 P100 波潜伏期明显延迟,振幅值明显降低,且差异具有统计学意义,上述改变考虑与视神经髓鞘病损密切相关,如神经纤维缺损减少会导致传导速度降低,轴索数目缺失会降低 P-VEP 振幅;视神经供血动脉(如睫状后短动脉)出现病理改变造成视神经缺血缺氧,视神经受损又进一步影响神经递质的传导速度[48]。这些改变进一步提示 DR 患者在眼底出现微血管病变之前已有轴突、轴索变性和长形纤维细胞和胶原纤维的增生等神经异常改变[49]。张卉等[50]对 PRP 治疗前后 P-VEP 的振幅和潜伏期无显著差异性变化,提示激光对视神经信号传导无明显影响。但临床对于 PRP 治疗对神经传导功能影响方面相关研究有限,因而后期可增加样本量及随访时长,进一步探讨 PRP 治疗后 P-VEP 的变化趋势。

7. 总结与展望

综上所述,OCT、MfERG、视野、P-VEP 在早期糖尿病视网膜病变诊断,以及 PRP 治疗前后视网膜功能监测评估中发挥了重要的临床应用价值,通过这些诊疗手段,有助于我们更加合理的评估视网膜的功能,对于疾病的早期诊断、疗效评价及预后监测提供技术支持,对以后糖尿病视网膜病变治疗提供更多的参考依据,对改善患者预后具有极其重要的临床价值。

基金项目

临沂市人民医院研究生培养基金项目(YJS2023081)。

参考文献

- [1] Cheung, N., Mitchell, P. and Wong, T.Y. (2010) Diabetic Retinopathy. *The Lancet*, **376**, 124-136. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62124-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62124-3)
- [2] Yang, Q.H., Zhang, Y., Zhang, X.M. and Li, X.R. (2019) Prevalence of Diabetic Retinopathy, Proliferative Diabetic Retinopathy and Non-Proliferative Diabetic Retinopathy in Asian T2DM Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Ophthalmology*, **12**, 302-311.
- [3] Gui, F., You, Z., Fu, S., Wu, H. and Zhang, Y. (2020) Endothelial Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **11**, Article No. 591. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00591>
- [4] 李景兰, 王培红, 陈文倩, 等. 全视网膜光凝治疗后糖尿病视网膜病变进展的危险因素分析[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(10): 1025-1030.
- [5] Bressler, S.B., Beaulieu, W.T., Glassman, A.R., Gross, J.G., Melia, M., Chen, E., Pavlica, M.R., Jampol, L.M. and Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2019) Photocoagulation versus Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: Should Baseline Characteristics Affect Choice of Treatment? *Retina*, **39**, 1646-1654. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002377>
- [6] 刘晓玲, 孙心铨. 重视糖尿病视网膜病变以及眼底病激光光凝的规范化治疗[J]. 中华眼底病杂志, 2010, 26(2):

- 101-104.
- [7] 王世娟. 全视网膜激光凝对增生型糖尿病视网膜膜病变患者环氧化酶-2 及血管内皮生长因子水平的影响[J]. 临床医药实践, 2019, 28(1): 13-15.
- [8] 孟凡毅, 潘丹. 改良全视网膜激光凝治疗重度非增殖期糖尿病视网膜膜病变的临床效果观察[J]. 河南大学学报(医学版), 2022, 41(3): 194-197+203.
- [9] Wilkinson, C.P., Ferris, F.L., Klein, R.E., Lee, P.P., Agardh, C.D., Davis, M., Dills, D., Kampik, A., Pararajasegaram, R., Verdaguer, J.T. and Global Diabetic Retinopathy Project Group (2003) Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology*, **110**, 1677-1682. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00475-5](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00475-5)
- [10] 邓莹, 陈希, 李宇平. 眼底荧光造影检查在筛查糖尿病视网膜膜病变中的价值分析[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(15): 176-179.
- [11] 庄秋霞, 张洪. 眼底荧光血管造影及光学相干断层扫描在糖尿病视网膜膜病变检查中的应用[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(5): 117-120.
- [12] 薛峰. 荧光素钠眼底血管造影在糖尿病视网膜膜病变中的诊断价值[J]. 世界复合医学, 2020, 6(4): 38-40.
- [13] Zhou, J. and Chen, B. (2023) Retinal Cell Damage in Diabetic Retinopathy. *Cells*, **12**, Article No. 1342. <https://doi.org/10.3390/cells12091342>
- [14] Li, B., Li, W., Guo, C., Guo, C. and Chen, M. (2023) Early Diagnosis of Retinal Neurovascular Injury in Diabetic Patients without Retinopathy by Quantitative Analysis of OCT and OCTA. *Acta Diabetologica*, **60**, 1063-1074. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02086-z>
- [15] Sung, J.Y., Lee, M.W., Lim, H.B., Ryu, C.K., Yu, H.Y. and Kim, J.Y. (2022) The Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness/Vessel Density of Superficial Vascular Plexus Ratio According to the Progression of Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **63**, 4. <https://doi.org/10.1167/iovs.63.6.4>
- [16] Guo, Z., Sun, X., Yang, J., Xie, J., Zhong, F., Li, X., Zhang, Y., Han, F., Yang, X., Yang, S., Zhou, W. and Chang, B. (2021) Retinal Neuropathy in IGT Stage of OLETF Rats: Another Characteristic Change of Diabetic Retinopathy. *Journal of Diabetes Research*, **2021**, Article ID: 3181347. <https://doi.org/10.1155/2021/3181347>
- [17] Antonetti, D.A., Klein, R. and Gardner, T.W. (2012) Diabetic Retinopathy. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 1227-1239. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1005073>
- [18] 沈沛阳, 陈玉灵, 洗文光, 等. 采用频域 OCT 观察糖尿病患者早期黄斑区视网膜结构的变化[J]. 眼科新进展, 2017, 37(1): 42-45.
- [19] Vujosevic, S., Muraca, A., Alkabes, M., Villani, E., Cavarzeran, F., Rossetti, L. and De Cilla, S. (2019) Early Microvascular and Neural Changes in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus without Clinical Signs of Diabetic Retinopathy. *Retina*, **39**, 435-445. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001990>
- [20] Yazdani, S., Samadi, P., Pakravan, M., Esfandiari, H., Ghahari, E. and Nourinia, R. (2016) Peripapillary RNFL Thickness Changes after Panretinal Photocoagulation. *Optometry and Vision Science*, **93**, 1158-1162. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000885>
- [21] 叶丹, 康与明, 单卫琢. 相干光断层扫描在糖尿病性视网膜膜病变早期诊断中的应用[J]. 临床眼科杂志, 2015, 23(6): 521-523.
- [22] Filek, R., Hooper, P., Sheidow, T., Gonder, J., Varma, D.K., Heckler, L., Hodge, W., Chakrabarti, S. and Hutnik, C.M.L. (2017) Structural and Functional Changes to the Retina and Optic Nerve Following Panretinal Photocoagulation over a 2-Year Time Period. *Eye (London)*, **31**, 1237-1244. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.66>
- [23] Park, Y.R. and Jee, D. (2014) Changes in Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness after Pattern Scanning Laser Photocoagulation in Patients with Diabetic Retinopathy. *Korean Journal of Ophthalmology*, **28**, 220-225. <https://doi.org/10.3341/kjo.2014.28.3.220>
- [24] 张畅, 贾洪强, 杨栋梁. 视网膜激光凝对糖尿病视网膜膜病变患者神经纤维层厚度的影响[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(1): 139-141.
- [25] Hernández, C., Dal Monte, M., Simó, R. and Casini, G. (2016) Neuroprotection as a Therapeutic Target for Diabetic Retinopathy. *Journal of Diabetes Research*, **2016**, Article ID: 9508541. <https://doi.org/10.1155/2016/9508541>
- [26] Ferris, F.L. (1991) Photocoagulation for Diabetic Retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *JAMA*, **266**, 1263-1265. <https://doi.org/10.1001/jama.266.9.1263>
- [27] Central Vein Occlusion Study Group (1993) Central Vein Occlusion Study of Photocoagulation Therapy. Baseline Findings. *The Online Journal of Current Clinical Trials*.
- [28] Kim, J.J., Im, J.C., Shin, J.P., Kim, I.T. and Park, D.H. (2014) One-Year Follow-Up of Macular Ganglion Cell Layer

- and Peripapillary Retinal Nerve Fibre Layer Thickness Changes after Panretinal Photocoagulation. *British Journal of Ophthalmology*, **98**, 213-217. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304349>
- [29] 陈家欣, 吴瑜瑜. 全视网膜光凝术对糖尿病视网膜病变视神经纤维层及黄斑区视网膜的影响[J]. 眼科新进展, 2015, 35(4): 380-383.
- [30] 张晓琳, 朱立, 黄波, 等. 多波长激光对糖尿病视网膜病变患者神经纤维层的影响和疗效[J]. 中国激光医学杂志, 2020, 29(6): 336-341.
- [31] Palanker, D., Lavinsky, D., Blumenkranz, M.S. and Marcellino, G. (2011) The Impact of Pulse Duration and Burn Grade on Size of Retinal Photocoagulation Lesion: Implications for Pattern Density. *Retina*, **31**, 1664-1669. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182115679>
- [32] Mohammed, M.A., Lolah, M.M., Doheim, M.F. and AbouSamra, A. (2020) Functional Assessment of Early Retinal Changes in Diabetic Patients without Clinical Retinopathy Using Multifocal Electroretinogram. *BMC Ophthalmology*, **20**, Article No. 411. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01677-6>
- [33] Bearnse, M.A., Adams, A.J., Han, Y., Schneck, M.E., Ng, J., Bronson-Castain, K. and Barez, S. (2006) A Multifocal Electroretinogram Model Predicting the Development of Diabetic Retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, **25**, 425-448. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2006.07.001>
- [34] Srinivasan, S., Sivaprasad, S., Rajalakshmi, R., Anjana, R.M., Malik, R.A., Kulothungan, V., Natarajan, V., Raman, R. and Bhende, M. (2022) Early Retinal Functional Alteration in Relation to Diabetes Duration in Patients with Type 2 Diabetes without Diabetic Retinopathy. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 11422. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15425-x>
- [35] 卢彦, 刘晓鹏, 严励, 等. 不同程度糖尿病视网膜病变的多焦视网膜电图一阶 kernel 反应的特征[J]. 眼科学报, 2018, 33(2): 83-88.
- [36] Ba-Ali, S., Larsen, M., Andersen, H.U. and Lund-Andersen, H. (2022) Full-Field and Multifocal Electroretinogram in Non-Diabetic Controls and Diabetics with and without Retinopathy. *Acta Ophthalmologica*, **100**, e1719-e1728. <https://doi.org/10.1111/aos.15184>
- [37] Onozu, H. and Yamamoto, S. (2003) Oscillatory Potentials of Multifocal Electroretinogram Retinopathy. *Documenta Ophthalmologica*, **106**, 327-332. <https://doi.org/10.1023/A:1022903627332>
- [38] 康平, 路晖, 王作芬, 等. 糖尿病视网膜病变患者视网膜电图震荡电位与荧光素眼底血管造影的对比研究[J]. 眼科, 2010, 19(4): 283-284.
- [39] 齐佳, 郭蕊, 周云, 等. 应用多焦视网膜电图进行激光治疗糖尿病视网膜病变的临床研究[J]. 临床眼科杂志, 2017, 25(2): 125-128.
- [40] Shimada, Y., Shibuya, M. and Shinoda, K. (2021) Transient Increase and Delay of Multifocal Electroretinograms Following Laser Photocoagulations for Diabetic Macular Edema. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 357. <https://doi.org/10.3390/jcm10020357>
- [41] Gramer, E., Pröll, M. and Krieglstein, G.K. (1979) The Perimetry of the Blind Spot. A Comparison of Kinetic and Static, Computerized Strategies. *Ophthalmologica*, **179**, 201-208. <https://doi.org/10.1159/000308895>
- [42] Nittala, M.G., Gella, L., Raman, R. and Sharma, T. (2012) Measuring Retinal Sensitivity with the Microperimeter in Patients with Diabetes. *Retina*, **32**, 1302-1309. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182365a24>
- [43] Verma, A., Rani, P.K., Raman, R., Pal, S.S., Laxmi, G., Gupta, M., Sahu, C., Vaitheeswaran, K. and Sharma, T. (2009) Is Neuronal Dysfunction an Early Sign of Diabetic Retinopathy? Microperimetry and Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) Study in Individuals with Diabetes, But No Diabetic Retinopathy. *Eye (London)*, **23**, 1824-1830. <https://doi.org/10.1038/eye.2009.184>
- [44] 陆宇杰, 蔡小军. 无糖尿病性视网膜病变的糖尿病患者黄斑区微视野的改变[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(8): 1525-1529.
- [45] 袁慧敏, 李锐, 岳章显. 532激光视网膜光凝治疗糖尿病视网膜病变后的视野改变[J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(7): 1408.
- [46] 钱彤, 黎晓新, 姜燕荣, 等. 糖尿病视网膜病变激光术后视野的改变[J]. 中国实用眼科杂志, 2000, 18(6): 358-360.
- [47] 李童, 李红娜, 李鹏, 等. 视觉诱发电位及视网膜电图在早期糖尿病视网膜病变诊断中的价值研究[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(11): 1959-1961.
- [48] 张芳霞, 杨巧玲, 曹宏亮. 糖尿病视网膜病变前期视网膜电图和视觉诱发电位分析[J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(1): 78-79.
- [49] Karlica, D., Galetović, D., Ivanisević, M., Skrabić, V., Znaor, L. and Jurisić, D. (2010) Visual Evoked Potential Can

Be Used to Detect a Prediabetic Form of Diabetic Retinopathy in Patients with Diabetes Mellitus Type I. *Collegium Antropologicum*, **34**, 525-529.

- [50] 张卉, 许瀛海. 全视网膜光凝对糖尿病视网膜病变患者视觉诱发电位的影响[J]. 天津医科大学学报, 2000, 6(4): 436-438, 442.