

2型糖尿病患者角膜知觉减退的研究进展

徐凯蒙,李一壮

作者单位:(210000)中国江苏省南京市,南京大学医学院附属鼓楼医院眼科 南京宁益眼科中心

作者简介:徐凯蒙,男,在读硕士研究生,研究方向:白内障与屈光手术学。

通讯作者:李一壮,男,教授,眼科主任,硕士研究生导师,研究方向:白内障、青光眼、角膜病。lyzh04@hotmail.com

收稿日期:2013-01-14 修回日期:2013-05-22

A review of corneal sensitivity reduction in diabetic patients

Kai-Meng Xu, Yi-Zhuang Li

Nanjing Ningyi Eye Center, Affiliated Drum Tower Hospital of Medical College of Nanjing University, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Yi-Zhuang Li. Nanjing Ningyi Eye Center, Affiliated Drum Tower Hospital of Medical College of Nanjing University, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. lyzh04@hotmail.com

Received:2013-01-14 Accepted:2013-05-22

Abstract

• Corneal sensitivity reduction is a common nerve conduction dysfunction due to a variety of causes. Although whether corneal sensitivity reduction is a symptom of diabetes is still controversial, it has strong correlation with the duration of diabetes, glycemic control and also diabetic peripheral neuropathy. In recent years, the corneal sensation as a monitoring indicator of diabetic peripheral neuropathy has been extensively researched. The mechanism may be the sugar metabolites accumulation in the nerve cells, the reduced number and the shortened length of nerve fibers, or immune mechanisms.

• **KEYWORDS:** diabetes; corneal sensitivity reduction; diabetic neuropathy

Citation: Xu KM, Li YZ. A review of corneal sensitivity reduction in diabetic patients. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2013;13(6): 1137-1141

摘要

角膜知觉减退是由于多种原因造成的神经传导功能障碍。尽管角膜知觉减退是否是糖尿病的眼部症状还存在争议,但是最近有研究表明,它与糖尿病病程、血糖控制情况和

糖尿病神经病变都存在相关性。近几年,角膜知觉减退作为糖尿病周围神经病变的一个监测指标成为研究热点之一。其机制可能是由于神经细胞内糖代谢产物累积、神经纤维数量减少和长度缩短、免疫机制所导致。我们现就角膜知觉减退与糖尿病的国内外研究进展做一综述。

关键词:糖尿病;角膜知觉减退;糖尿病周围神经病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.06.20

引用:徐凯蒙,李一壮.2型糖尿病患者角膜知觉减退的研究进展.国际眼科杂志 2013;13(6):1137-1141

0 引言

角膜知觉减退(corneal sensitivity reduction, CSR)是由于多种原因造成的角膜感觉神经传导功能障碍,可以用角膜知觉仪检测。角膜知觉仪是用特制的纤维刺激患者角膜特定的部位,通过三叉神经引起被测试者有异物感即为阳性表现。角膜知觉减退可以由多种原因引起,如甲状腺、脑垂体、眼眶肿瘤所引起的突眼状态,瘢痕性睑外翻,眼眶骨髓炎及骨质缺损或瘢痕性粘连,睑轮匝肌麻痹,提上睑肌痉挛等所致闭睑功能障碍。角膜知觉减退主要会引起瞬目减少,影响泪膜重建。Jackson等^[1]认为,角膜知觉减退是神经传导减慢、衰老的表现之一。目前对于糖尿病能否引起的角膜知觉减退及其机制,仍存在很多争议,我们通过分析现有的研究糖尿病和角膜知觉之间关系的文献,对角膜知觉减退在糖尿病患者中的意义及可能的机制进行了归纳和探讨。

1 角膜知觉减退的检测手段

1.1 Cochet-Bonnet 角膜知觉仪 角膜知觉是反应角膜神经功能的重要指标,通过角膜感觉可以对许多角膜病理改变做出早期、精确的诊断。角膜感觉功能的检查包括接触式和非接触式两种,其中 Cochet-Bonnet 角膜知觉仪由于操作简便,且能对角膜知觉进行定量检测,是目前最常用的方法。它通过不同长度的细丝接触被检测者角膜,如果知觉正常时,当触到角膜后,会立刻出现反射性眨眼运动。如果反射迟钝,就表示有知觉减低现象,缩短细丝,使接触力度增加,会得出不同的敏感度数值;如果知觉完全消失,则触后全无任何表现。两眼应作同样试验,以便于比较和判断。

1.2 角膜神经染色技术 氯化金染色作为神经末梢特异性染色法,能够在角膜各层中显示角膜神经,对上皮及基质层内神经末梢部位的显示效果好。乙醛酸诱发儿茶酚胺荧光法能显示肾上腺素能神经,荧光的强弱可显示肾上腺素能神经的活性。乙酰胆碱脂酶染色法能显示乙酰胆

碱能神经中乙酰胆碱酯酶活性,而胆碱酯酶阳性神经为角膜感觉神经,而该染色法能根据阳性神经颜色的深浅来评判神经活性的。美蓝染色能全面显示细纤维的全貌,固定后也可纵切,以观察神经在组织中的层次。这些染色方法都对材料有要求,并且患者会略感不适。

1.3 共聚焦显微镜技术 对于角膜神经观察的各项技术中,角膜共聚焦显微镜技术是当前热点之一,它可以发现早期的糖尿病神经病变,也可以观察神经纤维修复情况。因为它非接触式检测,省去了组织染色切片的时间耗费和麻烦,并且共聚焦显微镜检查对于组织显示有良好的对比度,可以重复检查,患者配合度较高,它的缺点是设备较贵。Oliveira-Soto等^[2]对于角膜神经的客观定量指标做了说明,应用角膜神经密度、数量、弯曲度、分支情况等进行分析。芬兰赫尔辛基大学眼科 Rosenberg 医生等^[3]检查了23例44眼糖尿病患者,共聚焦显微镜可以发现早期的神经纤维缩短和减少,并且发现早期糖尿病患者角膜增厚,而晚期角膜明显变薄,出现复发性角膜溃疡。

2 角膜知觉与糖尿病的关系

2.1 角膜知觉与糖尿病病程的关系 糖尿病病程和糖尿病的几种主要并发症有很强的相关性。在黄斌等^[4]最新的研究中,糖尿病病程和患者踝肱动脉血压指数的相关系数非常高($P<0.001$),证明糖尿病病程是糖尿病引起的下肢动脉病变的独立危险因素。在于涓等^[5]研究中,糖尿病病程与糖尿病视网膜病变相关程度也很高($OR=1.090$),证明糖尿病病程是糖尿病视网膜病变的独立危险因素。由此可知,糖尿病的几个主要并发症都与糖尿病病程明显相关。然而,糖尿病病程是否与角膜知觉减退相关,临床研究上还存在争议。英国 Murphy 等^[6]对116例非糖尿病患者和111例糖尿病患者进了一项研究,分别就糖尿病病程、患者年龄、性别这三个因素对角膜知觉减退的影响进行了分析,结果证明角膜知觉减退与糖尿病病程无关($P>0.05$),而患者年龄与角膜知觉减退明显相关。我国的刘小伟等^[7]对132例264眼糖尿病患者与200例400眼非糖尿病患者进行对照研究,结果显示糖尿病患者角膜知觉与病程呈负相关关系($P<0.01$),提示病程越长,角膜知觉减退越明显。这两项研究存在不同之处,英国的实验利用冷刺激引起患者的角膜知觉,而我国的实验通过物理刺激激发患者的角膜知觉。在 Tavakoli 等^[8]关于角膜神经的综述中提到,人的角膜含有两种神经纤维,大直径、直的有髓神经纤维,接受机械刺激;另一种小直径、串珠状的无髓纤维,其主要功能是接受热化学刺激。因此在 Murphy 等和刘小伟等的研究中,不同的刺激可能激发了不同的感觉神经,而这两种感觉神经受糖尿病高血糖的影响程度不一,导致了实验结果的不同。

2.2 角膜知觉减退与血糖控制的关系 血糖控制预防糖尿病并发症一向是糖尿病研究的热门领域。Barak 对20项临床数据研究和3项临床前瞻性实验研究进行分析得出,加强血糖监控和良好的血糖控制在Ⅱ型糖尿病中可以明显减少糖尿病并发症,如糖尿病视网膜病变、神经病变和肾脏病^[9]。我国有学者对角膜知觉和血糖控制的关系

进行了研究,刘小伟等^[7]对132例264眼糖尿病患者和200例400眼非糖尿病患者的对照研究证明,角膜知觉与血糖控制良好与否、空腹血糖水平、是否使用胰岛素治疗无显著相关关系(Pearson 相关系数分别为: $-0.07, -0.02, 0.01$; $P=0.42, 0.86, 0.89$)。韩国学者 Yoon 等^[10]对糖尿病患者的研究也证实,角膜知觉减退与糖尿病血糖控制情况存在相关性。由于检测手段的限制,血糖和糖化血红蛋白反映的均是短时间内患者血糖控制的情况,所以角膜知觉减退与血糖控制可能存在相关性。

2.3 角膜知觉与患者年龄的关系 随着年龄的增长,神经细胞发生退行性变,神经传导速度减慢,角膜知觉也会随之发生变化,这种变化是如何发生的已经有多篇文献报道。Roszkowska 等^[11]将320例500眼健康人根据其年龄特点分为3组,比较了三组健康人中心角膜知觉和外周角膜知觉的差异,结果发现,随着年龄增长,首先出现外周角膜知觉减退,接着这种减退会向中心区域发展,因此认为年龄是角膜知觉减退的重要独立影响因素。我国汪振芳^[12]对111例正常人角膜敏感度测量与分析,结果显示45岁以上人群的角膜敏感度明显下降。

在糖尿病患者中,角膜知觉减退是否也与年龄相关,许多研究显示,糖尿病患者年龄与角膜知觉减退是明显相关的。Murphy 等^[6]对116例非糖尿病患者和111例糖尿病患者进行的对照研究,证明患者年龄与角膜知觉减退明显相关。刘小伟等^[7]对132例264眼糖尿病患者和200例400眼非糖尿病患者的对照研究证明,糖尿病患者角膜知觉与年龄呈负相关(Pearson 相关系数 $-0.35, P<0.001$),随年龄增加,角膜知觉逐渐减退;同样,对照组也有相同规律(Pearson 相关系数 $-0.34, P<0.001$)。因此,角膜知觉减退是随着年龄增长逐渐发生的,并且从外向向中心区域发展。

2.4 角膜知觉与糖尿病周围神经病变的关系 糖尿病患者周围神经病变是糖尿病最常见的长期并发症之一,并且可以导致糖尿病足和下肢截肢等严重后果^[13]。糖尿病周围神经病变的诊断方法有多种,但迄今为止,还没有一种既简便又灵敏的检查(表1)。糖尿病患者角膜知觉减退是由 Schwartz 首先发现的,然后被许多研究者证实^[3,10,14-16]。此外,Nielsen^[16]研究表明,在他们的研究中83%的糖尿病患者出现了角膜敏感度的降低与振动觉减少,将角膜知觉与糖尿病周围神经病变联系起来。初次报告后,开始出现了以非接触的角膜触觉计代替了传统的触觉计进行更为全面的研究来评估角膜敏感度。在其他研究中,角膜敏感性降低和多发性神经病变的严重程度相关。Tavakoli 等^[17]研究了128例不同程度周围神经病变的糖尿病患者,其结果也显示角膜知觉减退与周围神经病变的严重程度相关。Pritchard 等^[18]使用非接触角膜触觉计,假如需要大于0.66mbar的压力才能出现角膜反射,那么诊断糖尿病周围神经病变有合理的灵敏度(70%)和特异性(75%)。

加拿大多伦多大学医学院的 Ahmed 医生等^[19]利用共聚焦显微镜观察89例Ⅰ型糖尿病患者,在糖尿病周围神经

表 1 现有糖尿病周围神经病变的诊断手段优势与劣势

方法	优点	缺点
临床/神经系统检查	操作简单,容易使用	不敏感或不可重复
电生理	敏感,客观	只评估大的神经纤维
定量感觉测试	评估大小神经纤维	需要特殊仪器
交感神经皮肤反应	简单,快速,客观	主观,可重复性低
定量催汗轴突反射试验	敏感的,客观的,可重复的	需要特殊设备
自主神经测试	定量,客观	半定量,低灵敏度
腓肠神经/皮肤活检	定量,灵敏	侵入性操作,需要特殊设备,费时
非接触角膜感量法	非侵入性,定量	中度敏感
角膜共聚焦显微镜	快速,非侵入性的,反复的和定量	需要特殊的设备

病变患者中,尽管角膜神经纤维密度、神经丛密度都与周围神经病变相关,角膜神经纤维长度与周围神经病变的相关度最高,可以作为糖尿病周围神经病变的参考指标。英国曼彻斯特皇家医院移植科 Mehra 医生等^[20]利用角膜共聚焦显微镜对 20 例 1 型糖尿病胰腺移植术后的研究中发现,6mo 后在患者高血糖症状改善的情况下,神经纤维出现了密度和长度增加的改善情况。2013 年新发表的研究中,Tavakoli 等^[21]统计研究了 15 例胰肾联合移植的 1 型糖尿病患者手术后,6mo 和 12mo 的神经纤维情况。相比于定量感觉测试、电生理、皮肤活检和角膜敏感度测试,角膜共聚焦显微镜是其中唯一能够检测出明显神经修复的检查手段。移植后,病人高血糖明显改善,而角膜共聚焦显微镜作为非侵入性的检查手段,医生可以观察到神经纤维的长度和密度明显改善。这个结果给未来糖尿病神经病变的检查又开辟了一条新的道路。

综上所述,角膜知觉和角膜共聚焦显微镜技术在糖尿病患者中,可能成为一种诊断糖尿病周围神经病变的方法之一。

2.5 角膜知觉减退与糖尿病的其他研究证据 糖尿病是一个长期的慢性病,研究周期长,药物起效慢,所以为了揭示糖尿病对人体的长期影响,药物对糖尿病的长期作用,一些学者建立了糖尿病的动物模型。Good 等^[22]对 23 只糖尿病狗和 29 只非糖尿病狗的角膜知觉研究中,发现糖尿病狗角膜知觉比非糖尿病狗减退更明显,但这种减退与血糖控制情况或糖尿病病程无关。2012 年美国 Davidson 等^[23]利用 2 型糖尿病小鼠模型研究角膜神经与周围神经病变的关系,结果显示小鼠和病人一样,都出现了角膜知觉减退,角膜神经纤维的缩短和密度减小,睫状后动脉血管对乙酰胆碱的血管舒张反应下降,提示小鼠角膜神经的变化可以作为检测临床治疗糖尿病周围神经病变药物有效性的指标。Yin 医生利用 1 型糖尿病小鼠模型研究糖尿病症状和机制,发现糖尿病小鼠泪液分泌减少,角膜知觉减退,角膜神经数减少,上皮愈合延迟,角膜表皮生长因子受体信号受损。虽然黏附连接蛋白 β -catenin 和紧密连接蛋白 occludin 和 ZO-1 的表达没有发生改变,但在伤口愈合过程中这些粘附结构的形成却变慢了。同时,有动物实验证明良好的血糖控制可以减少角膜知觉减退的发生。Zagon 等^[24]将胰岛素控制血糖良好的糖尿病小鼠与血糖

控制不良的小鼠作对比,角膜知觉与对照组有统计学差异,并且用胰岛素控制血糖的小鼠组在角膜受损后,角膜上皮细胞分裂、DNA 合成、细胞增殖速率相比于对照组明显增快,从而证明,血糖控制可以逆转糖尿病角膜病变的发生。

由于人体比动物更复杂,动物实验结果能否推广到人体还存在争议。例如,在 1996 年 Hosotani 等^[25]和 1998 年 Jacot 等^[26]的两项研究都证实,醛糖还原酶抑制剂 CT-112 能显著改善糖尿病小鼠的角膜知觉,然而 2005 年 Nakahara 等^[27]进行的一项人体随机双盲实验则否定了 CT-112 在糖尿病患者中改善角膜知觉的作用。

3 角膜知觉减退与其他糖尿病眼病的关系

3.1 角膜知觉减退与眼底病变严重程度的关系 许多临床实验根据眼底病变将糖尿病患者分组进行相关性研究,利用双目间接眼底镜和荧光素眼底血管造影检查的结果,最近的统计研究表明,角膜神经纤维的减少与糖尿病视网膜病变有着一定的相关性^[10,28,29]。韩国学者 Yoon 等^[10]对 47 例糖尿病患者的研究表明,角膜知觉减退与不良的血糖控制、糖尿病周围神经病变和糖尿病视网膜病变都有相关性。芬兰赫尔辛基大学眼科的 Rosenberg 医生等^[3]检查了 23 例 44 眼患者,结果发现在重度糖尿病视网膜病变患者中出现了角膜知觉减退,而轻度和中度糖尿病视网膜病变都出现了不同程度的角膜神经纤维束的减少和缩短。另外,糖尿病视网膜病变的治疗也可能引起角膜知觉的减退。在西班牙医生 Neira-Zalentein 等^[30]最新的研究中,糖尿病视网膜病变的治疗手段激光光凝治疗,也会引起角膜知觉减退,其可能原因是物理损伤了睫状神经。国内的高妍等^[31]收集 2 型糖尿病患者 65 例 72 眼,非糖尿病患者 40 例 40 眼作为对照组,非增生性糖尿病视网膜病变组、增生性糖尿病视网膜病变组与对照组比,角膜知觉及角膜神经纤维密度均明显下降($P < 0.05$)。

所以,角膜知觉减退与糖尿病视网膜病变严重程度存在一定相关性,并且治疗糖尿病视网膜病变的氩激光光凝术也是引起角膜知觉减退的原因之一。

3.2 角膜知觉减退与糖尿病患者干眼症的关系 角膜知觉减退可以引起瞬目减少,影响泪膜重建。日本学者 Nishida 等^[32]通过对 99 例 179 眼角膜上皮患者的研究中发现,角膜知觉减退可能是持续性上皮缺损和角膜上皮糜

烂的原因。季迅达等^[33]采用前瞻性病例对照研究,用 Cochet-Bonnet 角膜知觉测量仪分别测定并比较 38 例 68 眼 2 型糖尿病患者(糖尿病组)和 33 例 57 眼无糖尿病患者(对照组)中央角膜知觉,同时对糖尿病患者行泪膜破裂时间测定、基础泪液分泌试验及角膜荧光素染色,对角膜知觉与后三者进行相关性研究。结果,糖尿病患者角膜知觉与泪膜破裂时间、角膜荧光素染色有相关关系,与泪液分泌量无相关关系。从而得出结论,糖尿病患者角膜知觉明显减退,而角膜知觉减退是影响角膜上皮病变、干眼症等眼表疾病的因素之一。

3.3 角膜知觉减退与糖尿病性白内障的关系 糖尿病患者角膜知觉减退可以造成瞬目降低,引起患者不适,角膜损伤,而白内障超声乳化术可因损伤角膜而使角膜知觉出现更明显的减退。在杭州第一人民医院钟建光等^[34]的研究中,82 例糖尿病超乳术后眼相对于不伴糖尿病的角膜知觉下降更明显,直到术后 6mo 才恢复,明显迟于对照组的恢复时间(3mo)。

4 糖尿病引起角膜知觉减退的可能机制

4.1 统一机制 Brownlee^[35]提出的统一机制假说认为,经典的糖基化终末产物(AGE)途径、多元醇途径、蛋白激酶 C(PKC)途径和己糖胺途径,都是由于高糖环境下线粒体呼吸链中氧自由基生成过多而激活的。体内外研究已证实,高血糖可引起细胞内线粒体 ROS 生成增加,导致 DNA 损伤。聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)是一种核 DNA 修复酶,当 DNA 损伤后可以激活该酶,激活的 PARP 又在一定程度上(约 66%)抑制了糖酵解的关键酶,即 3,2-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)的活性^[36],从而使 GAPDH 的上游代谢物积聚,糖酵解转向糖代谢支路,激活其下游几条经典途径如多元醇通路,引起细胞功能紊乱,从而导致包括糖尿病神经病变在内的各项并发症的发生^[37]。其中,多元醇通路激活后,醛糖还原酶活性增高,使得山梨醇生成增加,导致山梨醇的堆积,继而引起神经细胞病变,山梨醇在细胞内大量积聚,造成神经细胞对肌醇摄取减少,最终使 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性下降,使神经细胞生理功能降低,传导速度减慢。此外,山梨醇的细胞亲水性强,渗透性差,可致细胞水肿变性,造成神经细胞内环境及代谢平衡的破坏。有研究发现^[38],醛糖还原酶表达过量的转基因鼠的周围神经出现了神经传导速度的明显减慢以及神经纤维的严重萎缩。

4.2 神经纤维数量减少和长度缩短理论 Rosenberg 等^[3]首次利用共焦显微镜观察糖尿病性角膜神经病变的早期表现,发现长神经纤维束减少,认为神经功能减退导致了角膜知觉减退的发生。Edwards 等^[39]对 231 例糖尿病患者和 61 例正常人的研究中发现,有糖尿病外周神经病变的患者角膜神经纤维长度明显短于没有糖尿病外周神经病变的糖尿病患者和正常人,该组的神经丛密度也明显减少。进一步研究发现,角膜神经纤维的长度和密度与大多数的诊断方法有相关性,与神经传导测试更有强烈的相关性。同时,角膜神经纤维的长度和密度与糖尿病病程、糖化血红蛋白的数值成反比,表明角膜神经的变化与糖尿病

病程和血糖控制情况都有着密切的相关性。同时,共聚焦显微镜法诊断糖尿病神经病变也是一种可行的检查手段。Didenko 等^[40]认为糖尿病性角膜神经病变可以分为 3 种:植物神经、感觉神经、植物感觉神经型,还认为明确角膜神经病变特征有助于对发病机制的治疗和对眼部手术的患者选择。

4.3 免疫机制 Tavakoli 等^[17]利用共聚焦显微镜观察和计数 128 例有不同程度神经损害症状的糖尿病患者角膜上皮朗格汉斯细胞的数量,发现糖尿病患者中这种免疫细胞数量明显增多,从而得出结论:免疫机制可能介导了糖尿病患者早期的角膜神经损伤。然而,他们的研究成果受到了质疑,Zhivov 等^[41]认为通过共聚焦显微镜目测来计数朗格汉斯细胞并不可靠,所以,免疫机制是否在糖尿病患者角膜神经损害中起作用需要其他实验技术的验证。

5 结语

综上所述,糖尿病外周神经病变、糖尿病病程、糖尿病血糖控制情况、糖尿病视网膜病变的严重程度可能与角膜知觉减退相关。角膜知觉是随着年龄增加而逐渐减退的,从 45 岁起,首先出现外周角膜知觉减退,接着这种减退会向中心区域发展。角膜知觉减退可以造成瞬目减少,泪液分泌减少,从而引起角膜上皮病变、干眼症等一系列眼科疾病。糖尿病对角膜知觉可能产生影响的机制假说有待于进一步的实验验证。

参考文献

- 1 Jackson SH, Weale MR, Weale RA. Biological age—what is it and can it be measured? *Arch Gerontol Geriatr* 2003;36(2):103-115
- 2 Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea* 2001;20(4):374-384
- 3 Rosenberg ME, Tervo TM, Immonen IJ, et al. Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(10):2915-2921
- 4 黄斌,封东来,马兆琴,等. II 型糖尿病患者下肢动脉病变的危险因素研究. *西部医学* 2011;23(7):1236
- 5 于涓,苏志燕,刘向祎,等. 2 型糖尿病视网膜病变的相关因素分析. *中国实验诊断学* 2010;14(9):1434
- 6 Murphy PJ, Patel S, Kong N, et al. Noninvasive assessment of corneal sensitivity in young and elderly diabetic and nondiabetic subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(6):1737-1742
- 7 刘小伟,庞国祥,王铮. 糖尿病患者角膜知觉测定和共焦显微镜观察. *中华眼科杂志* 2005;41(10):920
- 8 Tavakoli M, Petropoulos IN, Malik RA. Assessing corneal nerve structure and function in diabetic neuropathy. *Clin Exp Optom* 2012;95(3):338-347
- 9 Gaster B, Hirsch IB. The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 1998;158(2):134-140
- 10 Yoon KC, Im SK, Seo MS. Changes of tear film and ocular surface in diabetes mellitus. *Korean J Ophthalmol* 2004;18(2):168-174
- 11 Roszkowska AM, Colosi P, Ferreri FM, et al. Age-related modifications of corneal sensitivity. *Ophthalmologica* 2004;218(5):350-355
- 12 汪振芳. 111 例正常人角膜敏感度测量与分析. *中山医科大学学报* 1991;12(3):231
- 13 Sattaputh C, Potisat S, Jongsareejit A, et al. Prevalence of factors predisposing to foot complication and their relation to other risks. *J Med*

Assoc Thai 2012;95(8):1013–1020

14 Schwartz DE. Corneal sensitivity in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1974; 91(3):174–178

15 Rogell GD. Corneal hypesthesia and retinopathy in diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1980; 87(3):229–233

16 Nielsen NV. Corneal sensitivity and vibratory perception in diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1978;56(3):406–411

17 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. *Cont Lens Anterior Eye* 2011; 34(1):7–11

18 Pritchard N, Edwards K, Vagenas D, *et al*. Corneal sensitivity as an ophthalmic marker of diabetic neuropathy. *Optom Vis Sci* 2010;87(12): 1003–1008

19 Ahmed A, Bril V, Orszag A, *et al*. Detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy by corneal confocal microscopy in type 1 diabetes: a concurrent validity study. *Diabetes Care* 2012; 35(4):821–828

20 Mehra S, Tavakoli M, Kallinikos PA, *et al*. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration after pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(10):2608–2612

21 Tavakoli M, Mitu – Pretorian M, Petropoulos IN, *et al*. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration in diabetic neuropathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 2013;62(1):254–260

22 Good KL, Maggs DJ, Hollingsworth SR, *et al*. Corneal sensitivity in dogs with diabetes mellitus. *Am J Vet Res* 2003;64(1):7–11

23 Davidson EP, Coppey LJ, Holmes A, *et al*. Changes in corneal innervation and sensitivity and acetylcholine-mediated vascular relaxation of the posterior ciliary artery in a type 2 diabetic rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(3):1182–1187

24 Zagon IS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Insulin treatment ameliorates impaired corneal reepithelialization in diabetic rats. *Diabetes* 2006; 55(4):1141–1147

25 Hosotani H, Ohashi Y, Kinoshita S, *et al*. Effects of topical aldose reductase inhibitor CT-112 on corneal sensitivity of diabetic rats. *Curr Eye Res* 1996;15(10):1005–1007

26 Jacot JL, Hosotani H, Glover JP, *et al*. Diabetic – like corneal sensitivity loss in galactose – fed rats ameliorated with aldose reductase inhibitors. *J Ocul Pharmacol Ther* 1998;14(2):169–180

27 Nakahara M, Miyata K, Otani S, *et al*. A randomised, placebo controlled clinical trial of the aldose reductase inhibitor CT – 112 as

management of corneal epithelial disorders in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 2005;89(3):266–268

28 Messmer EM, Schmid – Tannwald C, Zapp D, *et al*. *In vivo* confocal microscopy of corneal small fiber damage in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(9):1307–1312

29 Tavakoli M, Kallinikos PA, Efron N, *et al*. Corneal sensitivity is reduced and relates to the severity of neuropathy in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(7):1895–1897

30 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

31 高妍,刘新玲,李筱荣.糖尿病患者眼表及泪液蛋白改变的临床分析. *眼科新进展* 2011;31(3):267

32 Nishida T, Chikama T, Sawa M, *et al*. Differential contributions of impaired corneal sensitivity and reduced tear secretion to corneal epithelial disorders. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56(1):20–25

33 季迅达,朱皓皓,李洪,等.2型糖尿病角膜知觉减退及其与眼表异常的相关性研究. *眼视光学杂志* 2007;9(2):97

34 钟建光,王雅娜,董映,等.糖尿病白内障患者超声乳化术后角膜知觉的改变. *现代实用医学* 2009;21(1):70–71

35 Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414(6865):813–820

36 Du XL, Edelstein D, Rossetti L, *et al*. Hyperglycemia – induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor – 1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(22): 12222–12226

37 Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54(6):1615–1625

38 Yagihashi S, Yamagishi SI, Wada RiR, *et al*. Neuropathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase and effects of aldose reductase inhibitor. *Brain* 2001;124(Pt 12):2448–2458

39 Edwards K, Pritchard N, Vagenas D, *et al*. Utility of corneal confocal microscopy for assessing mild diabetic neuropathy: baseline findings of the LANDMark study. *Clin Exp Optom* 2012;95(3):348–354

40 Didenko TN, Smoliakova GP, Sorokin EL, *et al*. Clinical and pathogenetic features of neurotrophic corneal disorders in diabetes. *Vestn Oftalmol* 1999;115(6):7–11

41 Zhivov A, Stachs O. Re: "Increased Langerhan cell density and corneal nerve damage in diabetic patients: Role of immune mechanisms in human diabetic neuropathy" by Tavakoli *et al*. *Cont Lens Anterior Eye* 2011;34(2):98–99