

引文格式:王光,陈晓隆,王爱媛,赵芳,施丰雪,翟文佳,等. 糖尿病视网膜病变患者全视网膜激光光凝前后视网膜动、静脉循环时间的改变[J]. 眼科新进展,2017,37(10):962-965. doi:10.13389/j.cnki.rao.2017.0244

【应用研究】

糖尿病视网膜病变患者全视网膜激光光凝前后视网膜动、静脉循环时间的改变

王光 陈晓隆 王爱媛 赵芳 施丰雪 翟文佳 王晶雪

作者简介:王光,女,1990年1月出生,河南人,硕士,住院医师。研究方向:眼底病、眼外伤。联系电话:18742491845; E-mail: 906383128@qq.com; ORCID: 0000-0002-8498-4822

About WANG Guang: Female, born in January, 1990. Master degree. Tel: 18742491845; E-mail: 906383128@qq.com; ORCID: 0000-0002-8498-4822

收稿日期:2017-05-10
修回日期:2017-07-27
本文编辑:付中静
作者单位:110001 辽宁省沈阳市,中国医科大学附属盛京医院眼科
通讯作者:陈晓隆, E-mail: Chenxl@sj-hospital.org; ORCID: 0000-0001-7653-7515
Received date: May 10, 2017
Accepted date: Jul 27, 2017
From the Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China
Responsible author: CHEN Xiaolong, E-mail: Chenxl@sj-hospital.org; ORCID: 0000-0001-7653-7515

Changes of retinal circulation time before and after panretinal laser photocoagulation in patients with diabetic retinopathy

WANG Guang, CHEN Xiao-Long, WANG Ai-Yuan, ZHAO Fang, SHI Feng-Xue, ZHAI Wen-Jia, WANG Jing-Xue

【Key words】 diabetic retinopathy; panretinal laser photocoagulation; retinal circulation time; fundus fluorescein angiography

【Abstract】 Objective To observe the changes of preoperative and postoperative retinal circulation time in panretinal laser photocoagulation (PRP) in patients with diabetic retinopathy (DR). **Methods** Together 16 patients (16 eyes) were collected as the subjects in this study, who was diagnosed as severe non-proliferative and proliferative DR by fundus fluorescein angiography (FFA) examination and had PRP indications for undergoing pan-retinal laser photocoagulation. Then retinal arterial and venous circulation time in all patients was recorded using FFA before and 1 to 3 months after treatment. Meanwhile, it was necessary to observe the following variables, including the developing duration and complete filling time of the four branches of the retinal artery, as well as the duration of the laminar flow and complete filling time of the four branches of the venous artery, followed by calculating mean transition time of retinal artery, retinal capillary, retinal vein, retinal arteriovenous flow for comparison and analysis of changes in transit time of retina in different time-periods before and after treatment. **Results** The mean transition time of the retinal capillary in patient was (1.58 ± 0.99)s before treatment and (2.19 ± 1.23)s after treatment, and the difference was statistically significant ($P = 0.011$), but there was no significant difference in the mean transition time of the retinal artery, retinal vein and arteriovenous flow (all $P > 0.05$). **Conclusion** The transit time of the retinal capillary at 1 to 3 months after PRP is significantly longer than that before treatment.

【中图分类号】 R774.1

【关键词】 糖尿病视网膜病变;全视网膜激光光凝;视网膜循环时间;荧光素眼底血管造影

【摘要】 **目的** 观察糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 患者全视网膜激光光凝 (pan-retinal laser photocoagulation, PRP) 治疗前后视网膜动、静脉循环时间的改变。 **方法** 经荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 检查确诊为重度非增殖期及增殖期 DR 且符合 PRP 适应证的 16 例 (16 眼) 患者纳入研究, 并行 PRP。治疗前、治疗后 1~3 个月, 采用 FFA 对所有患眼视网膜动、静脉循环时间进行记录, 观察视网膜动脉 4 个分支主干出现显影的时间、完全充盈的时间, 视网膜静脉 4 个分支主干全部出现层流的时间、完全充盈的时间, 计算得出视网膜动脉、视网膜毛细血管、视网膜静脉、视网膜动静脉通过时间, 对比观察治疗前后患眼不同时段的视网膜通过时间的变化。 **结果** DR 患者 PRP 治疗前视网膜毛细血管通过时间为 (1.58 ± 0.99)s, 治疗后为 (2.19 ± 1.23)s, 差异有统计学意义 ($P = 0.011$)。DR 患者 PRP 治疗前后的视网膜动脉、视网膜静脉、视网膜动静脉通过时间的差异均无统计学意义 (均为 $P > 0.05$)。 **结论** PRP 是 DR 患者的最重要治疗方式, 在 PRP 治疗后 1~3 个月视网膜毛细血管通过时间的血流动力学改变最为显著, 较 PRP 治疗前有显著延长。

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病性微血管病变中最严重的并发症之一, 在经济发达国家 DR 已是成年人的首要致盲原因, 在我国 DR 也逐渐成为危害我国糖尿病患者视力的重要眼病^[1]。视网膜微循环障碍、眼底血流动力学的异

常改变是 DR 发生的基础, 并且 DR 一旦发生, 目前尚没有特效治疗方法来逆转疾病的发展, 公认的抑制 DR 进展和防止 DR 患者视力丧失的治疗方法是视网膜激光光凝。本研究即通过对 DR 患者全视网膜激光光凝术 (pan-retinal photocoagulation, PRP) 治

疗前后行荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 检查, 直接客观地获取视网膜动、静脉循环时间, 观察患者视网膜微循环的形态学改变, 以期为激光光凝治疗前后 DR 患者视网膜循环时间、血流动力学的相关研究提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016 年 5 月至 2017 年 3 月在我院眼科连续就诊的 DR 患者 16 例 (16 眼) 纳入本研究。其中男 8 例, 女 8 例; 年龄 39 ~ 69 (52.81 ± 7.10) 岁。所有患者行裂隙灯检查、散瞳后眼底检查、眼底照相、OCT、FFA 检查。眼底彩色照相采用佳能 CR-2 免散瞳数码眼底照相机, FFA 采用德国海德堡公司激光扫描眼底荧光造影系统进行。所有入选患者临床病变均符合 DR 的诊断标准及 PRP 的治疗指征。纳入标准: (1) 经内分泌专科确诊为 2 型糖尿病患者; (2) 根据 2002 年国际临床分级标准并结合 FFA 检查结果确诊为重度非增殖期糖尿病视网膜病变 (nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR) 及增殖期糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR); (3) FFA 检查存在视网膜内微循环异常, 可见广泛视网膜毛细血管扩张, 弥漫性荧光渗漏, 视网膜无灌注区, 伴或不伴新生血管团; (4) 屈光间质清晰, 不影响激光光凝治疗效果和随访观察。排除标准: (1) 以往有视网膜激光光凝治疗史; (2) PDR 伴玻璃体大量积血及视网膜脱离导致看不清眼底者; (3) 有影响视网膜、脉络膜的其他眼底病变 (如低灌注视网膜病变, 视网膜动脉、静脉阻塞, 视网膜色

素变性, 视盘血管炎, 前段缺血性视神经病变, 老年性黄斑变性, 黄斑前膜, 中心性浆液性脉络膜视网膜病变及脉络膜息肉样变等)。

1.2 观察指标 本研究中要采用海德堡激光扫描眼底荧光造影系统录像技术对所有受检眼行视网膜动、静脉循环时间的记录: 可直接记录视网膜动脉 4 个分支主干出现显影的时间 (A1)、视网膜动脉 4 个分支完全充盈的时间 (A2)、视网膜静脉 4 个分支主干全部出现层流的时间 (V1)、视网膜静脉 4 个分支完全充盈的时间 (V2)。监测上述四个时间点 (图 1), 并计算得出^[2]: 视网膜动脉通过时间 (A2 - A1)、视网膜毛细血管通过时间 (V1 - A2)、视网膜静脉通过时间 (V2 - V1)、视网膜动静脉通过时间 (V2 - A1)。

1.3 观察时间 PRP 治疗后用海德堡激光扫描眼底荧光造影系统随访功能再次行 FFA 检查, 记录 PRP 治疗 1 ~ 3 个月后各时间点视网膜动、静脉循环时间。

1.4 观察方法 海德堡共焦激光同步血管造影系统具有极低的曝光量、高对比度和高分辨率的造影图像以及独有的同步造影等优势, 可成为临床有力的辅助诊断手段^[3]。步骤: (1) 先分别拍一张自发荧光和无赤光片; (2) 于肘静脉注射 200 g · L⁻¹ 荧光素钠, 并开始计时, 3 ~ 5 s 注射完毕; (3) 注射后就开始录像或在 30 s 内连续拍照, 记录 A1、A2、V1、V2, 注射后 5 ~ 10 min 再拍片记录晚期的后极部 FFA 图像。

图 1 FFA 眼底像。A: 视网膜动脉 4 个分支主干出现显影; B: 视网膜动脉 4 个分支完全充盈; C: 视网膜静脉 4 个分支主干全部出现层流; D: 视网膜静脉 4 个分支完全充盈

1.5 治疗方法 所有患眼均采用 Zeiss 眼底激光治疗仪的氩绿光行 PRP 治疗, 激光光凝范围包括视盘上下、鼻侧各 1 个视盘直径, 黄斑中心凹上下与颞侧各 2 个视盘直径, 保留视盘黄斑束及颞侧上下血管弓之间的后极部, 向周边至赤道部。能量 150 ~ 220 mW, 曝光时间 0.2 s, 光斑直径靠近后极部约为 200 μm, 后极以外为 500 μm, III 级光斑反应。PRP 治疗分 4 次, 每次间隔 1 周。

1.6 统计学方法 本研究采用 SPSS 17.0 统计软件

进行分析。数据以均数 ± 标准差表示, DR 患眼治疗前后各时段视网膜动、静脉循环时间的比较采用配对 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗前后 A2 - A1 之间的差异无统计学意义 (*t* = 0.891, *P* = 0.387; 见表 1), 即行 PRP 后视网膜动脉 4 个分支主干出现显影至视网膜动脉 4 个分支完全充盈的时间无明显差异, A2 - A1 不因行视网膜

激光光凝而改变。治疗后 V1 - A2 较治疗前明显延长,差异有统计学意义($t = -2.898, P = 0.011$),即行 PRP 后视网膜动脉 4 个分支完全充盈至视网膜静脉 4 个分支主干全部出现层流的时间滞后,V1 - A2 因行 PRP 而延长。治疗前后 V2 - V1 之间差异无统计学意义($t = 0.315, P = 0.757$),即行 PRP 后视网膜静脉 4 个分支主干全部出现层流至视网膜静脉 4 个分支完全充盈的时间无明显改变,V2 - V1 不因行 PRP 而改变。治疗前后 V2 - A1 之间差异无统计学意义($t = -0.548, P = 0.592$),即行 PRP 后视网膜动脉 4 个分支主干出现显影至视网膜静脉 4 个分支完全充盈的时间无明显改变,V2 - A1 不因行 PRP 而改变。

表 1 DR 患眼 PRP 治疗前后不同时段视网膜动、静脉循环时间

时段	PRP 前	PRP 后
A2 - A1	1.75 ± 0.69	1.62 ± 0.47
V1 - A2	1.58 ± 0.99	2.19 ± 1.23
V2 - V1	4.91 ± 1.83	4.71 ± 1.53
V2 - A1	8.16 ± 2.22	8.46 ± 2.10

3 讨论

DR 是目前我国糖尿病患者视力下降的最主要原因,主要损害视网膜微循环,影响视网膜的血流动力学^[4],促进视网膜血液动力的改变^[5],另外,血糖水平的波动程度对视网膜血流的骤然改变也可能与微血管损伤有关^[6],以上糖尿病对视网膜微循环的损害可造成视网膜循环阻力增加,血流速度下降,视网膜血流灌注不良^[7]。DR 患者视网膜微循环处于一种低灌注、高阻力、高回流状态^[8]。

PRP 是治疗增殖前期 DR 和 PDR 的一种有效手段,激光光凝的机制源于视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 的作用^[9],DR 患者随着病程的增长,会出现视网膜毛细血管闭锁,视网膜组织缺血、缺氧,引起新生血管刺激因子的释放,因而产生新生血管^[10],糖尿病性黄斑水肿与缺血、缺氧导致的血管内皮生长因子的表达有关,它可增强毛细血管的通透性,促进毛细血管内皮细胞增生,RPE 层外屏障功能的异常也可能是细胞外液集聚的原因之一^[11],而 PRP 有助于使新生血管消退,虽然其确切的机制还不明确,但应是一个多因素影响的结果^[12],PRP 可破坏代谢活跃的 RPE-光感受器复合体,使本来供给给外层视网膜的来自脉络膜的氧有利于向视网膜内层弥散,减少视网膜缺血区域,减少视网膜代谢负荷,降低血管生长因子表达,促进 RPE 新生血管抑制因子的产生^[13],与 PRP 后视网膜弥漫性炎症反应也有关,此外 RPE 层的损伤与一些可引发内皮细胞分裂、神经内皮毛细血管变化的细胞因子的释放密切相关,这些细胞因子可能还有助于减

少液体流入视网膜。PRP 后,广泛的脉络膜变薄,降低脉络膜血管的渗透性或造成脉络膜血管萎缩^[14],形成视网膜瘢痕,视网膜新陈代谢活力减低,对氧的需求减少,因而刺激新生血管形成的血管增殖因子也相应减少。

本研究由于在临床原始资料收集的过程中,患者出现造影剂过敏、继发玻璃体积血、未按时复诊且联系不上等情况,造成 14 例患者失访,故仅对入选的 16 例 (16 眼) 行 PRP,并于治疗前行 FFA 并录像,在完成 PRP 1 ~ 3 个月后再行 FFA,准确记录视网膜动静脉显影的四个关键时间点,发现 V1 - A2 较治疗前明显延长,而 A2 - A1、V2 - V1 以及 V2 - A1 在 PRP 后无明显改变。由此可知,DR 患者在 PRP 后视网膜毛细血管的血流动力学改变最为显著,血液自大血管进入一个毛细血管减少了的已经被破坏了的微循环,这改变了视网膜血流的分配并降低了视网膜血管的自我调节功能,故而导致 PRP 后在毛细血管中供血量降低,血液供应能力变差。并且 PRP 改变了视网膜动脉系统,破坏了视网膜周边部大部分视网膜毛细血管床。本研究中,对 PRP 治疗 1 ~ 3 个月甚至更长时间的患者观察中发现,周边部的视网膜小动脉管径明显变细,甚至部分视网膜小动脉闭塞呈白线状,由此使视网膜静脉血流回流减少,血流速度减慢,且由于毛细血管和视网膜小静脉内流体静压力下降,血管通透性变小,管径变细,血流速度也减慢,故 PRP 后 V1 - A2 延长。

本研究中 PRP 后 A2 - A1 及 V2 - V1 均较治疗前缩短,但差异均无统计学意义,而 V1 - A2 在治疗后明显延迟,差异有统计学意义,包含这三段时间的 V2 - A1 在治疗后有所延迟,而差异无统计学意义。因此认为,首先,本研究中 PRP 后受到最严重破坏的 V1 - A2 明显延迟,而使 A2 - A1、V2 - V1 缩短,使其在血流动力学上有所改善,但是总体上 PRP 治疗对 DR 患者的视网膜动静脉血流有破坏作用,使 PRP 治疗后 V1 - A2 一定程度延长,但该差异并不显著。其次,可能由于本研究中样本量不够充足,使得对 PRP 治疗前后视网膜动、静脉循环时间的改变结果对比不够显著,期待大样本随机对照试验进一步揭示 PRP 前后 DR 患者的视网膜动、静脉微循环时间变化。最后,由于临床工作中眼科门诊患者的流动性过大,FFA 作为一种有创性检查,患者依从性不佳,并且不乏因造影剂试敏过敏而无法再次行 FFA 的患者,本研究中患者原始资料收集十分不易,故本研究中 7 例患者在 PRP 后 1 个月、1 例在 PRP 后 2 个月、8 例在 PRP 后 3 个月行 FFA 检查,PRP 治疗后不同时段 DR 患者视网膜动静脉循环时间有一定误差,但由于 PRP 后 1 个月视网膜水肿逐渐消退,2 ~ 3 个月视网膜后极部的侧支循环开始建立,本研究选取该时段进行观察是有临床意义的。

国外学者对 DR 患者行 PRP 后的眼底血液动力

学改变也有相关的研究,其中 KIM 等^[15]对 PDR 患者进行 PRP,并按照治疗效果将患者分为新生血管得到抑制的稳定组与新生血管化仍在进展及合并并发症的进展组,对两组患者 PRP 治疗前后的视网膜动静脉通过时间(arteriovenous passage time, AVP)和视网膜静脉充盈时间(venous filling time, VFT)进行测量,结果显示稳定组 PRP 前后的 AVP 和 VFT 均缩短,而进展组 PRP 前后 AVP 和 VFT 均延长,但仅在 VFT 这一时段的变化差异有统计学意义。NGUYEN 等^[16]对 8 例 PDR 患者的视网膜血流量进行研究发现,在 PRP 前后他们的视网膜血流量无明显变化,但发现经 PRP 后的 PDR 组患者眼底毛细血管血流量较非 NPDR 组及无糖尿病的对照组有明显升高。BERTRAM 等^[17]发现 DR 患者视网膜激光光凝前后臂-视网膜循环时间无差异,而视网膜激光光凝治疗后 DR 患者的 V2-A1 较治疗前缩短,并且在新生血管的分支处更为明显。对 DR 患者的 VEGF 水平及视网膜主要大血管血流量的研究发现^[18],PRP 后的视网膜血流量较治疗前有所降低。

本研究中激光扫描眼底荧光造影系统的录像技术可以很好地观察和测量视网膜循环通过时间,使我们对激光光凝治疗作用于视网膜、脉络膜的影响有了进一步认识,揭示了视网膜动脉、毛细血管、静脉通过时间在治疗前后变化规律。但激光扫描眼底荧光造影系统记录各段视网膜动、静脉循环时间尚不能通过软件自动监测,还需要人为分辨,尽管本研究入选患者 PRP 前后所做的 FFA 检查均是用同一仪器、同一方法、固定检查人员操作,但不能绝对排除误差。由于 PRP 需分 4 次完成,每次间隔 1 周,由同一位高年资医师完成,在临床工作中,一些患者未按规定时间行每次的视网膜激光光凝治疗,或者在完成 PRP 疗程后未能按照约定时间复诊,这些随访不确切的患者也对本研究带来了一定程度的限制。期待未来能够有设备更加精确测算出视网膜血管循环时间,显示其血流量变化,这将有助于临床深入揭示视网膜、脉络膜相关疾病的发病机制及病理生理过程。

参考文献

- [1] 袁江峰,明敏. 2 型糖尿病视网膜病变眼部血管血流动力学超声检测及其发生发展相关因素分析[J]. 国际眼科杂志,2015, 15(11):1938-1941.
YUAN JF, MING M. Analysis of the changes of ocular vascular hemodynamics ultrasonic detection and the occurrence and development of related factors in type 2 diabetic retinopathy[J]. *Int Eye Sci*, 2015, 15(11):1938-1941.
- [2] 邹博. 对不同分期糖尿病性视网膜病变视网膜动、静脉循环时间的观察[D]. 沈阳:中国医科大学附属盛京医院,2014:1-11.
ZOU B. Obserbation of the retinal arteriovenous circulation time of patients with different stages of diabetic retinopathy [D]. Shenyang: Shengjing Hospital of China Medical University, 2014:1-11.
- [3] 中华医学会眼科学分会. 眼科临床指南:糖尿病视网膜病变[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:179-213.
CHINESE OPHTHALMOLOGICAL SOCIETY. Clinical guidelines for ophthalmology: diabetic retinopathy [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006:179-213.
- [4] 叶秀荣,李子平,赵红地,冯麟增,林玉珍,何桂英,等. 老年糖尿病患者动脉和视网膜中央动脉多普勒血流频谱检测[J]. 中国超声医学杂志,1998,14(10):46-47.
YE XR, LI ZP, ZHAO HD, FENG LZ, LIN YZ, HE GY, et al. Study of the Ophthalmic and Central Retina Arteries Blood Flows for the Senile Diabetes Patients [J]. *Chin J Ultrasound Med*, 1998, 14(10):46-47.
- [5] FRANK RN. Diabetic retinopathy[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(1):48-58.
- [6] PEMP B, POLSKA E, GARHOFER G, BAYERLE-EDER M, KAUTZKY-WILLER A, SCHMETTERER L. Retinal blood flow in type 1 diabetic patients with no or mild diabetic retinopathy during euglycemic lamp[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(9):2038-2042.
- [7] MENDIVIL A, CUARTERO V, MENDIVIL MP. Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy and health volunteers; A prospective study[J]. *Br J Ophthalmol*, 1995, (5):413-415.
- [8] 梁仲琪,徐贺玲,秦玉霞,戴琪. 糖尿病视网膜病变全视网膜光凝前后的视网膜中央动静脉多普勒超声血流变化[J]. 中华眼底病杂志,2007,23(4):283-284.
LIANG ZQ, XU HL, QIN YX, DAI Q. The hemodynamic changes of the CRA and CRV detected by color doppler imaging on the patients with diabetic retinopathy before and after the PRP [J]. *Chin J Ocul Fundus*, 2007, 23(4):283-284.
- [9] NEUDORFER M, KESSNER R, GOLDENBERG D, LAVIE A, KESSLER A. Retrobulbar blood flow changes in eyes with diabetic retinopathy: a 10-year follow-up study[J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 21(8):2325-2332.
- [10] 张惠蓉. 眼科循环及相关疾病[M]. 北京:北京医科大学和中国协和医科大学联合出版社,1993:153-161.
ZHANG HR. Ophthalmic circulation and related diseases [M]. Beijing: Beijing Medical University and Peking Union Medical College Press, 1993:153-161.
- [11] 崔燕辉,张风. 糖尿病视网膜病变激光治疗进展[J]. 中华眼底病杂志,2007,23(4):295-298.
CUI YH, ZHANG F. Advances in laser therapy of diabetic retinopathy[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2007, 23(4):295-298.
- [12] 刘豪杰,周明,邵彦. 激光光凝治疗增殖期糖尿病视网膜病变[J]. 中国实用眼科杂志,2006,24(2):167-168.
LIU HJ, ZHOU W, SHAO Y. Treatment of proliferative diabetic retinopathy with laser photocoagulation[J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2006, 24(2):167-168.
- [13] STEFANSSON E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2001, 79(5):435-440.
- [14] ZHANG Z, MENG X, WU Z, ZOU W, ZHANG J, ZHU D, et al. Changes in choroidal thickness after panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy: a 12-week longitudinal study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(4):2631-2638.
- [15] KIM YW, KIM SJ, YANG YS. The clinical significance of venous filling time through panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2005, 19(3):179-182.
- [16] NGUYEN HT, VAN DUIWKERKEN E, VERBRAAK FD, POLAK BC, RINGENS PJ, DIAMANT M, et al. Retinal blood flow is increased in type 1 diabetes mellitus patients with advanced stages of retinopathy [J]. *BMC Endocr Disord*, 2016, 16(1):25.
- [17] BERTRAM B, AREND O, MORITZ A, WOLF S, REMKY A. Retinal hemodynamics in diabetic retinopathy before and after laser coagulation[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 1996, 208(3):152-156.
- [18] MENDIVIL A. Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation[J]. *Surv Ophthalmol*, 1997, 42(Suppl 1):S89-95.