

内界膜剥除治疗特发性黄斑裂孔的研究进展

甘春兰 综述 解正高 审校

225001 扬州大学临床医学院眼科 苏北人民医院眼科

通信作者:解正高, Email: zgxie87@163. com

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 03. 018

【摘要】 特发性黄斑裂孔(IMH)是指无明显病因,并非眼底疾病引发的黄斑裂孔。内界膜剥除术(ILMP)是治疗IMH的有效治疗方法。ILMP可解除黄斑牵拉,提高手术成功率,改善术后患者视力,已成为IMH手术治疗中的一个重要环节。本文就内界膜的染色方法、术中玻璃体腔气体填充、面向下头位要求、术后裂孔愈合过程以及术后效果等进行综述。

【关键词】 黄斑裂孔/治疗; 内界膜剥除; 特发性黄斑裂孔; 综述

Advanced researches on treatment of idiopathic macular holes Gan Chunlan, Xie Zhenggao

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Xie Zhenggao, Email: zgxie87@163. com

【Abstract】 Idiopathic macular hole (IMH) is characterized by a central retinal defect without any ocular diseases. Internal limiting membrane peeling (ILMP) of the retina is proved to be beneficial to IMH. As a part of IMH treatment, ILMP can increase the closure rate of IMH and improve postoperative visual outcomes. This article reviewed advanced researches of the ILMP, including dying methods of ILM, intraocular tamponade agents, postoperative face-down posturing, healing process of IMH and postoperative effect of ILMP.

【Key words】 Macular hole/therapy; Internal limiting membrane peeling; Idiopathic macular hole; Review

特发性黄斑裂孔(idiopathic macular holes, IMH)是指无明显病因,非眼底疾病引发的黄斑裂孔。IMH发病率约为7.8/100 000,好发于中老年女性^[1]。早期研究认为玻璃体对黄斑前后方向的牵拉是裂孔形成的主要原因,Gass^[2]于1998年提出关于IMH发病机制及其分期,指出玻璃体切线方向的牵引力是发生黄斑裂孔的主要原因。IMH病因的明确为手术治疗IMH提供了依据,1991年Kelly等^[3]首次开展治疗黄斑裂孔的标准手术方式,内界膜剥除(internal limiting membrane peeling, ILMP)治疗IMH不仅促进裂孔愈合,而且可提高患者视力,患者愈合率可达90%^[4-5]。

1 ILMP

ILMP在治疗黄斑裂孔中的有效性已逐渐被大多数学者认可。内界膜相当于收缩组织的支架,其切线方向对黄斑区视网膜的牵拉使黄斑裂孔再次开放。ILMP解除内界膜对黄斑孔的牵拉可增加手术成功率并降低患者复发率。ILMP中产生的轻微损伤可刺激Müller细胞增生,使得视网膜可塑性增强,有助于视网膜向心性移动形成黄斑中央凹陷,从而有利于裂孔的闭合。ILMP可减少视网膜前膜形成的概率。

Spiteri等^[5]对141例患者进行了为期6个月的研究,发现未行ILMP组和ILMP组患者术后1个月黄斑裂孔闭合率分别

为48%和84%,术后6个月2个组辨距视敏度无明显差别,但ILMP组有更高的解剖愈合率和更低的复发率,ILMP是治疗Ⅱ期、Ⅲ期IMH的理想方法。Kumagai等^[6]对日本877眼IMH进行研究,发现未行ILMP患者复发率为7.2%,行ILMP患者复发率为0.39%。Che等^[7]研究发现IMH手术失败患者再次手术扩大黄斑内界膜剥除范围可增加裂孔愈合率。但少数研究发现ILMP并不能改善IMH的预后,且ILMP过程中会造成Müller细胞的损伤,反而会导致术后视敏度下降,微视野暗点增加^[8]。OCT发现剥除内界膜后颞侧视网膜神经纤维层厚度比鼻侧薄^[9],而未行ILMP者内层视网膜损伤少,可维持黄斑显微结构并恢复患者视力^[10]。

临床研究显示ILMP手术成功率高,视力改善较好,但还需借助ERG、视野及其他检查来进一步评估黄斑功能,验证ILMP的安全性。目前临床上主张对Ⅰ期IMH进行保守治疗,而Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期IMH则建议行ILMP^[5]。

2 内界膜染色剂的比较

内界膜为透明组织,不易辨别剥除的边界及范围,剥除难度较高。为提高ILMP术中可见度,染色剂被广泛应用。常用染色剂有吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)、亮蓝(brilliant blue G, BBG)、锥虫蓝(trypsin blue, TB)、曲安奈德和自体血清。

ICG 着色性强,染色清楚,但 ICG 可在玻璃体腔存留 6~9 个月,并可通过视网膜裂孔进入视网膜下导致 RPE 萎缩,且术中及术后的光刺激可加重其毒性。TB 是 ICG 最好的替代品,对视网膜无毒性,但染色不如 ICG 清楚。BBG 是眼前节手术的有效染色剂,后被应用于眼后节手术,研究证实 BBG 在活体眼前节手术中应用是安全的^[11-12]。Mochizuki 等^[12]用 ICG、BBG 和曲安奈德对 94 例 97 眼 IMH 患者内界膜进行染色辅助 ILMP,随访观察 2 年,结果显示 3 种染色方法在裂孔愈合率无明显差异,但 BBG 明显提高术后患者的视敏度。BBG 联合玻璃酸钠混合剂或玻璃体腔气体填充效果更好,更利于剥除内界膜,对视网膜无毒性作用^[13-14]。

曲安奈德和自体血清对内界膜着色不佳,目前已很少应用。由于染色剂在 ILMP 应用中的安全性还不确定,出于安全考虑,目前手术过程中较少使用上述染色剂,同时研究者也在努力寻找新的安全有效的染色剂。

3 玻璃体填充物对裂孔闭合的影响

玻璃体填充物主要有硅油和气体,也有研究者尝试术中应用自体血清及自体浓缩血小板等生物制剂,但缺少大样本量的临床研究,且存在发生眼内炎、增生性玻璃体视网膜病变、视网膜出血等并发症的风险。随着近年来手术设备的改进和操作技术的提高,手术成功率亦逐步提高,因此术中生物制剂的应用逐渐减少。

在 IMH 手术治疗中气体填充比较常见,填充气体为神经胶质细胞增生提供支架,增加表面张力,排出视网膜表面的玻璃体液。为使气体作用最大化,需选用作用时间长的气体,并且患者术后也应长时间保持面朝下体位。尽管目前尚无证据证明长效气体提高裂孔解剖复位率,但全氟丙烷(C_3F_8)仍是玻璃体手术的首选。短效气体的运用也受到很多研究者的关注。Kim 等^[15]分别用六氟化硫(SF_6)和 C_3F_8 填充玻璃体腔,发现两者在解剖复位率方面无明显差异, SF_6 填充患者裂孔闭合率为 90%, C_3F_8 填充患者为 91% (患者术后均保持面朝下体位 1 周)。Gesser 等^[16]发现空气填充的首次裂孔闭合率仅为 79%,比长效气体填充者约低 10%。对于直径小的黄斑裂孔,短效气体或者消毒空气也能获得较高的愈合率^[17]。

在 IMH 手术治疗中,硅油主要是用于手术失败后再次手术的患者。硅油填充者需手术取出硅油,对患者术后视力也有影响,而气体填充能达到理想的效果,且患者术后视力恢复快。目前从安全和经济角度考虑,长效气体是玻璃体腔填充的首选,短效气体及空气填充疗效尚需进一步研究。

4 术后头位对裂孔闭合的影响

为获得更高的成功率,长效气体填充加患者长期面朝下体位是黄斑裂孔手术的标准治疗方法。Meta 分析结果表明,患者面朝下体位影响黄斑裂孔的愈合率^[18]。OCT 研究证实黄斑裂孔最快在术后 1 d 即可愈合,这对要求长时间体位是一个挑战^[19]。

IMH 多发于老年女性,其术后保持长时间面朝下体位较困

难,且长时间保持此体位可引起尺神经麻痹和头颈部关节问题,理论上也会增加血管栓塞的发生率^[20]。研究发现,术后无体位要求的患者的裂孔闭合率明显低于有体位要求患者。 SF_6 和 C_2F_6 填充术后无要求此体位, C_2F_6 裂孔闭合率为 89.75%, SF_6 为 87.20%^[21],而术后有体位要求者裂孔闭合率达到 90% 以上,同时患者视力也得到提高^[19]。为缓解患者头位要求的不适,应尽量缩短体位要求时间,但是具体多长时间合适,还需要进一步研究。

5 术后黄斑裂孔闭合的机制及过程

IMHP 后裂孔的闭合与神经胶质细胞的作用有关,神经胶质细胞增生后可将裂孔缘两侧的光感受器细胞连接在一起。由于目前还没有可用的长期监测视网膜情况变化的设备,目前只能通过 OCT 随访观察黄斑区变化。Hasler 等^[22]研究发现,93% IMH 患者术后 3 d 裂孔闭合,通过 OCT 对 ILMP 后 12、36、48、60 和 72 h 观察发现,术后黄斑解剖和功能的恢复过程有 3 种模式:第一,视网膜内囊肿,特别是内核层术后 24 h 内体积明显缩小,甚至消失。第二,裂孔通过早期形成的不黏附于 RPE 的桥状组织达到视觉上的闭合。第三,黄斑下积液被吸收。根据以上研究情况可以推测出 IMH 愈合过程。较小的 IMH 术后早期即有神经胶质细胞在气体和相邻的视网膜组织(内视网膜层)界面增生,随后神经胶质细胞向下增生,填充长而狭窄的圆柱形缺损。剩余的缺损存在于外界膜的外面,被称为外层中心凹缺损。光感受器的重建、神经胶质细胞进一步增生和 RPE 对视网膜积液的吸收共同促进外层中心凹的消失。在较大的 IMH,气体界面位于 RPE 细胞上面,神经胶质细胞在 RPE 上增生,填充短而平的圆柱形缺损,IMH 愈合后,外界膜和光感受器内节/外节(inner segment/outer segment, IS/OS)仍存在较大缺损。OCT 作为一种检查手段有其自身局限性,因此还需进一步研究黄斑裂孔是功能性视网膜组织闭合还是瘢痕组织闭合。

根据黄斑裂孔闭合的 OCT 像特点,Imai 等^[23]将裂孔愈合类型分为 U 型(正常的黄斑中心凹形态)、V 型(黄斑中心凹变陡直)和 W 型(中心凹处视网膜神经上皮局部缺损,色素上皮层暴露),而 Kang 等^[24]将裂孔愈合分为 1 型(U 型或 V 型)和 2 型(W 型)。裂孔愈合类型与患者发病时间、裂孔直径、裂孔缘视网膜神经上皮层厚度有明显的关系,发病时间短、裂孔直径小、裂孔缘视网膜神经上皮层较薄者多为 1 型愈合,反之多为 2 型愈合。裂孔愈合类型是术后视力恢复的决定性因素,推测 1 型愈合患者黄斑部残留的神经感受器相对较多是能够更好地保留视力的原因。

6 术后视功能恢复情况

目前大部分研究显示 IMH 手术治疗后裂孔闭合率高,术后视力明显改善。Sano 等^[25]认为,术后视功能的恢复情况可根据 IS/OS 的连续性来判断,即 IS/OS 连续性越趋于完整,术后视功能恢复越好。Chang 等^[26]研究发现外界膜和椭圆小带完整者术后视力能逐渐恢复,而神经胶质细胞存在则预示术后视力较差。影响 BCVA 的因素是多重的,仅根据单一解剖参数

预测 BCVA 或者仅根据 BCVA 评估黄斑功能是不可靠的^[27], 因为 BCVA 仅代表固视点功能, 而微视野黄斑敏感度却能反映整个黄斑区域的功能。

Ooka 等^[28]发现 IMH 患者术前平均 BCVA 为 (0.72 ± 0.31) 最小分辨角对数 (logarithm of minimal angle of resolution, LogMAR), 术后 1、3、6 个月平均 BCVA 分别为 (0.51 ± 0.34) 、 (0.36 ± 0.28) 、 (0.26 ± 0.25) LogMAR, 术后视力比术前明显提高。术前黄斑部平均敏感度为 (8.28 ± 4.25) dB, 术后 1、3、6 个月分别为 (11.75 ± 3.75) 、 (12.25 ± 3.64) 、 (13.31 ± 3.63) dB, 术后黄斑部敏感度比术前明显提高。OCT 随访观察发现, IS/OS 受损和外界膜损伤与术后 BCVA 和黄斑敏感度明显相关, IS/OS 和外界膜损伤的长度与术前 BCVA 无明显关系, 而与术前黄斑敏感度明显相关。

通常认为, 手术前黄斑裂孔小和病程短的患眼视力预后较好, 小的裂孔更利于黄斑区视网膜的完全解剖复位和视力恢复, 术后视物变形程度更轻。Kusuhara 等^[29]因此提出黄斑裂孔指数 (macular hole index, MHI) 概念, 即裂孔边缘高度与基底直径比, 指出 MHI 可作为反映黄斑裂孔形态的指标以评估视力预后, MHI ≥ 0.5 者术后视力明显优于 MHI < 0.5 者。

7 小结

近年来, 手术治疗 IMH 已经取得较好的疗效, 但许多问题仍不完全清楚, 如 ILMP 术后视网膜功能的变化及裂孔愈合过程中的许多病理、生理及生物电活动的改变等。为获得更好的临床效果, 需在临床中进一步研究和探索, 逐步完善和正确评估 ILMP 的有效性及其安全性。

参考文献

- [1] Mcannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, et al. Population-based incidence of macular holes [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(7): 1366-1369. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.01.052.
- [2] Gass JD. Idiopathic senile macular hole: its early stages and pathogenesis [J]. *Arch Ophthalmol*, 1988, 106(6): 629-639.
- [3] Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. results of a pilot study [J]. *Arch Ophthalmol*, 1991, 109(5): 654-659. DOI: 10.1001/archophth.1991.01080050068031.
- [4] Parravano M, Giansanti F, Eandi CM, et al. Vitrectomy for idiopathic macular hole [EB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 5: CD009080 [2015-10-23]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009080.pub2/abstract>; jsessionid=2CE283848EB51ADB196A4C4BFF35311E.f01t04. DOI: 10.1002/14651858.CD009080.
- [5] Spiteri Cornish K, Lois N, Scott NW, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(3): 649-655. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.10.020.
- [6] Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, et al. Incidence and factors related to macular hole reopening [J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 149(1): 127-132. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.08.002.
- [7] Che X, He F, Lu L, et al. Evaluation of secondary surgery to enlarge the peeling of idiopathic macular holes [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(3): 742-746. DOI: 10.3892/etm.2014.1477.
- [8] Tadayoni R, Svorenova I, Erginay A, et al. Decreased retinal sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery [J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(12): 1513-1516. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302035.
- [9] Balducci N, Morara M, Veronese C, et al. Retinal nerve fiber layer thickness modification after internal limiting membrane peeling [J]. *Retina*, 2014, 34(4): 655-663. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000004.
- [10] Ho TC, Yang CM, Huang JS, et al. Foveola non-peeling internal limiting membrane surgery to prevent inner retinal damages in early stage 2 idiopathic macular hole [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252(10): 1553-1560. DOI: 10.1007/s00417-014-2613-7.
- [11] Stanescu-Segall D, Jackson TL. Vital staining with indocyanine green: a review of the clinical and experimental studies relating to safety [J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23(3): 504-518. DOI: 10.1038/eye.2008.249.
- [12] Mochizuki N, Enaida H, Yamamoto T, et al. Long-term outcomes of 3 surgical adjuvants used for internal limiting membrane peeling in idiopathic macular hole surgery [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2014, 58(6): 455-461. DOI: 10.1007/s10384-014-0345-1.
- [13] Uemoto R, Nakasato-Sonn H, Meguro A, et al. Staining internal limiting membrane with a mixture of BBG and sodium hyaluronate [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(6): 690-693. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302289.
- [14] Totan Y, Güler E, Gürağaç FB, et al. Brilliant blue G assisted macular surgery: the effect of air infusion on contrast recognisability in internal limiting membrane peeling [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(1): 75-80. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305077.
- [15] Kim SS, Smiddy WE, Feuer WJ, et al. Outcomes of sulfur hexafluoride (SF6) versus perfluoropropane (C3F8) gas tamponade for macular hole surgery [J]. *Retina*, 2008, 28(10): 1408-1415. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181885009.
- [16] Gesser C, Eckert T, Eckardt U, et al. Macular hole surgery with air tamponade. Does air suffice for short-term tamponade? [J]. *Ophthalmologie*, 2010, 107(11): 1043-1050. DOI: 10.1007/s00347-010-2171-2.
- [17] Usui H, Yasukawa T, Hirano Y, et al. Comparative study of the effects of room air and sulfur hexafluoride gas tamponade on functional and morphological recovery after macular hole surgery: a retrospective study [J]. *Ophthalmic Res*, 2013, 50(4): 227-230. DOI: 10.1159/000354324.
- [18] Tatham A, Banerjee S. Face-down posturing after macular hole surgery: a meta-analysis [J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(5): 626-631. DOI: 10.1136/bjo.2009.163741.
- [19] Masuyama K, Yamakiri K, Arimura N, et al. Posturing time after macular hole surgery modified by optical coherence tomography images: a pilot study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147(3): 481-488. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.09.028.
- [20] Salam A, Harrington P, Raj A, et al. Bilateral ulnar nerve palsies: an unusual complication of posturing after macular holes surgery [J]. *Eye (Lond)*, 2004, 18(1): 95-97.
- [21] Rahman R, Madgula I, Khan K. Outcomes of sulfur hexafluoride (SF6) versus perfluoroethane (C2F6) gas tamponade for non-posturing macular-hole surgery [J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(2): 185-188. DOI: 10.1136/bjo.2010.201699.
- [22] Hasler PW, Prunte C. Early foveal recovery after macular holes surgery [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(5): 645-649. DOI: 10.1136/bjo.2007.130971.
- [23] Imai M, Lijima H, Gotoh T, et al. Optical coherence tomography of successfully repaired idiopathic macular holes [J]. *Am J Ophthalmol*, 1999, 128(5): 621-627.
- [24] Kang SW, Ahn K, Ham DI. Types of macular holes closure and their clinical implications [J]. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87(8): 1015-1019.
- [25] Sano M, Shimoda Y, Hashimoto H, et al. Restored photoreceptor outer segment and visual recovery after macular hole closure [J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147(2): 313-318. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.08.002.
- [26] Chang YC, Lin WN, Chen KJ, et al. Correlation between the dynamic postoperative visual outcome and the restoration of foveal microstructures after macular hole surgery [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(1): 100-106. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.03.019.
- [27] Kusuhara S, Negi A. Predicting visual outcome following surgery for

idiopathic macular holes [J]. Ophthalmologica, 2014, 231 (3) : 125-132. DOI:10.1159/000355492.

[28] Ooka E, Mitamura Y, Baba T, et al. Foveal microstructure on spectral-domain optical coherence tomographic images and visual function after macular hole surgery [J]. Am J Ophthalmol, 2011, 152(2) : 283-290. DOI:10.1016/j.ajo.2011.02.001.

[29] Kusahara S, Teraoka EMF, Fujii S, et al. Prediction of postoperative

visual outcome based on hole configuration by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular holes [J]. Am J Ophthalmol, 2004, 138(5) : 709-716.

(收稿日期:2015-11-15)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

消息

第十六届国际眼科学学术会议 第十六届国际视光学学术会议 第三届国际角膜塑形学术论坛会议通知

由上海市医学会眼科分会、全国十省医学会眼科分会、复旦大学附属眼耳鼻喉科医院、温州医科大学眼视光学院和上海瑞欧展览服务有限公司共同主办;复旦大学附属眼耳鼻喉科医院和上海瑞欧展览服务有限公司共同承办的第十六届国际眼科学学术会议和第十六届国际视光学学术会议将于 2016 年 3 月 17—20 日在上海跨国采购会展中心(上海市普陀区中江路 35 号)举行。

中国、美国等国家的眼科学领域和视光学领域的医师、专家、学者和知名厂商将出席本届会议。注册本届会议并符合相关要求的参会代表可获得国家级 I 类继续教育学分 8 分,参加眼科继续教育学习班者可获得国家级 I 类继续教育学分 10 分。同期将举行第三届国际角膜塑形学术论坛,欢迎国内外医师踊跃投稿、注册参会。

1 眼科继续教育学习班

本学习班云集多个国家继续教育项目,集眼科各领域进展之精华,全面展示眼科诊断、治疗新技术,内容包括青光眼诊治规范与新进展、眼表疾病诊治进展、老视发生机制和综合治疗进展、眼眶病眼肿瘤诊断和治疗新进展、斜弱视诊疗新进展。

会前报名方式:在线报名。

报名及汇款截止日期:2016 年 3 月 10 日

报到日期:2016 年 3 月 17 日

上课时间:2016 年 3 月 18—20 日

学费标准:(1)注册并交费的会议代表:学习班学费 200 元/人;(2)不参加会议,仅参加学习班的学员:学费 100 元/人。

2 开设医院流程优化特色专场

开设学科交叉的特色专题会场,邀请神经科学、影像科学、材料科学等交叉学科的专家主讲,扩大眼科医师的眼界,同时谋求学科间的交叉合作。

3 《中华眼科杂志》前沿论坛——眼科共识的宣讲及解读

4 “我行我术”手术新技术视频交流点评会

5 减少旁中心离焦眼镜研讨会

中国 150 家应用单位参加的减少旁中心离焦眼镜研讨会将展示当今青少年近视防治的热点。

6 第三届国际角膜塑形学术论坛

展示角膜塑形镜和特殊接触镜各主要领域的前沿进展。请登录会议网站了解详情。

7 眼科护理专场

开设眼科护理特色专场,介绍眼科护理的最新进展、科研动态并邀请该领域知名的专家和学者进行专题讲座、前沿性课题讨论和论文报告。研讨会规模和学术影响力均代表了我国眼科护理领域的最高水平。

论文投稿要求:仅需摘要。(1)500 字以内。(2)四段式基本形式,包括目的、方法、结果和结论。(3)投稿方式:在线上传。

投稿截止日期:2016 年 2 月 15 日

大会秘书处:上海瑞欧展览服务有限公司

联系人:黄嘉菲老师、汤雅萍老师

地址:上海市中山北路 2790 号 1007 室

邮编:200063 电话:021-52665618 传真:021-52668178

Email:realexpo@cooc.org.cn 官方网站:www.cooc.org.cn。

(会务组)