

[22]Iacono P, Battaglia PM, Bandello F. Non-responders to intravitreal ranibizumab in subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration [ J ]. Ophthalmic Res, 2017, 57 ( 1 ) : 42-47. DOI:10. 1159/000448955.

( 收稿日期:2020-11-04 修回日期:2020-12-07 )

( 本文编辑:张宇 )

· 临床经验 ·

# 黄斑前膜剥除术联合视网膜下注液对黄斑皱褶并发中心凹内层视网膜增厚的疗效评估

刘勇 李朝辉 冯超 徐昶中 康雪琴 李艳子 吴建华

武汉大学附属爱尔眼科医院 430064

通信作者:吴建华, Email:jhwuwh@vip. 163. com



扫码观看  
手术视频

【关键词】 特发性黄斑前膜; 黄斑皱褶; 玻璃体切除术; 视网膜下注射; 黄斑形态

基金项目: 爱尔眼科医院集团科研基金 (AM1901D4、AR1901D1); 武汉市卫健委医学科研项目 (WX18B09)

**Clinical efficacy of macular epiretinal membrane peeling combined with subretinal injection for macular pucker with thickening of inner foveal layer**

Liu Yong, Li Zhaohui, Feng Chao, Xu Changzhong, Kang Xueqin, Li Yanzi, Wu Jianhua

Aier Eye Hospital of Wuhan University, Wuhan 430064, China

Corresponding author: Wu Jianhua, Email:jhwuwh@vip. 163. com

[ Key words ] Idiopathic macular epiretinal membrane; Macular pucker; Vitrectomy; Subretinal injection; Macular morphology

Fund program: Science Research Foundation of Aier Eye Hospital Group (AM1901D4, AR1901D1);

Medical Research Fund of Wuhan Municipal Health Commission (WX18B09)

DOI:10. 3760/cma. j. cn115989-20200924-00665

黄斑皱褶是黄斑区视网膜前膜增厚和收缩引起的一种黄斑疾病,以前膜形成、黄斑内层视网膜增厚、视力下降为特点,其引起视力下降的主要原因是黄斑前膜遮挡中心凹、黄斑区视网膜变形和黄斑水肿<sup>[1]</sup>。因此,剥除黄斑前膜以恢复黄斑区解剖结构是临床治疗的主要目标,黄斑前膜剥除术或联合内界膜剥除术是目前治疗黄斑皱褶的主要手术方式<sup>[2]</sup>。然而,研究发现中心凹内层厚度超过 190 μm 的黄斑皱褶术后黄斑内层形态较难恢复<sup>[3]</sup>,糖皮质激素类药物的应用和玻璃体腔空气填充并不能有效促进黄斑形态的恢复<sup>[4-5]</sup>。Witkin 等<sup>[6]</sup>发现采用视网膜下平衡盐溶液注射联合玻璃体腔空气填充术对孔源性视网膜脱离复位术后黄斑皱褶进行治疗有利于黄斑形态的恢复,但这种术式是否对中心凹内层视网膜严重增厚的黄斑皱褶眼有效鲜见报道。本研究评估玻璃体切割术联合黄斑前膜剥除、视网膜下平衡盐溶液注射、玻璃体腔空气填充术对中心凹内层厚度超过 190 μm 的黄斑皱褶的临床疗效。

且中心凹内层厚度超过 190 μm 的黄斑皱褶。排除标准:(1) 眼角膜或晶状体严重混浊不能窥清眼底者;(2) 患有视网膜血管病变、葡萄膜炎、眼外伤史、视网膜裂孔等眼部疾病者;(3) 玻璃体视网膜手术史者。

本研究经武汉爱尔眼科医院伦理委员会审核批准(批文号:2017IRB08),研究过程符合赫尔辛基宣言。所有患者了解治疗方法和目的并自愿签署知情同意书。

## 1.2 方法

1.2.1 手术方法 手术操作均由同一位有经验的医师实施。术眼均行 25G 经睫状体平坦部三切口闭合式玻璃体切割术,术中剥除黄斑前膜,参照文献[7]的方法,用连接玻璃体切割机(美国爱尔康公司)的 38G 针头以黏性液体注入模式(硅油注入模式)在黄斑中心凹上、下方和颞侧 2~4 mm 处向视网膜下注射适量平衡盐溶液形成局部泡状视网膜脱离。行气液交换,以滤过空气填充玻璃体腔(图 1,视频)。术后患者均保持俯卧位 1 周。

1.2.2 眼科检查及评估指标 所有术眼随访 3 个月,分别于术前及术后 1、3 个月采用国际标准视力表检查最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)并换算为 LogMAR 视力;采用 MAIA 黄斑功能评估仪(意大利 CenterVue 公司)测定术眼黄斑 10°区域的平均视网膜光敏感度(mean retinal sensitivity, MRS);采用三维 OCT(DRI OCT Triton 型,日本 Topcon 公司)测量黄斑中心 7.0 mm×7.0 mm 视网膜断层结构,黄斑中心凹厚度(central foveal thickness, CFT)以及黄斑中心凹处内界膜

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用系列病例观察研究方法,选取 2017 年 12 月至 2018 年 5 月在武汉大学附属爱尔眼科医院就诊的中心凹内层厚度超过 190 μm 的黄斑皱褶患者 11 例 11 眼。患者年龄 56~76 岁,平均(65.6±5.0)岁。纳入标准:光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)影像显示黄斑区视网膜表面存在高反射条带

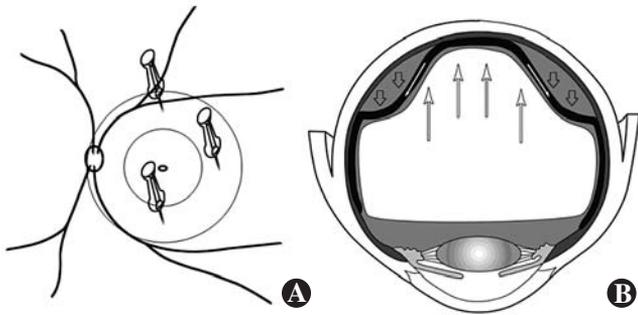


图 1 手术示意图 A: 黄斑中心凹上、下方和颞侧 2~4 mm 位置视网膜下平衡盐溶液注射 B: 患者俯卧位时视网膜下液重力和玻璃体腔空气浮力的同时作用使黄斑区视网膜扩张

至视网膜色素上皮内界线的距离,黄斑中心凹内层厚度为黄斑中心凹处内界膜至内核层外界线或外丛状层内界线的距离。参照 Govetto 等<sup>[1]</sup>的 OCT 分级标准,术后 3 个月旁中心凹内层(内界膜-内丛状层)高反射带在黄斑中心凹处不连续者定义为黄斑中心凹内层形态恢复,连续者定义为未恢复;黄斑中心凹外层椭圆体带(ellipsoid zone, EZ)对应的高反射带连续者为 EZ 完整,不连续者为 EZ 缺损,高反射带中断距离为 EZ 缺损长度。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。本研究中计量资料经 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布,以 mean±SD 表示,组间数据经 Levene 检验证实方差齐。术眼手术前后不同时间点 BCVA、MRS、CFT 总体差异比较均采用重复测量单因素方差分析,多重比较采用 Dunnett *t* 检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 术眼手术前后一般情况

所有术眼中视网膜下注液顺利。OCT 影像显示,术后 3~5 d 黄斑区视网膜下液低反射区消失,随访期内未出现黄斑下出血、孔源性视网膜脱离、黄斑前膜复发者。术眼术后视力和黄斑 10°区域 MRS 值均较术前提高,CFT 值下降(表 1)。

2.2 术眼手术前后黄斑功能变化

术前及术后 1、3 个月术眼 BCVA 分别为  $0.74 \pm 0.13$ 、 $0.51 \pm 0.10$  和  $0.32 \pm 0.11$ ,组间总体比较差异有统计学意义( $F = 271.397, P < 0.001$ );术后 1、3 个月 BCVA 较术前均明显提高,术后 3 个月 BCVA 较术后 1 个月明显提高,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。术前及术后 1、3 个月术眼 MRS 分别为  $(22.73 \pm 1.83)$ 、 $(24.31 \pm 1.71)$  和  $(25.50 \pm 1.65)$  dB,组间总体比较差异有统计学意义( $F = 2215.926, P < 0.001$ );术后 1、3 个月 MRS 较术前均明显提高,术后 3 个月 MRS 较术后 1 个月明显提高,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

2.3 术眼手术前后黄斑形态变化

术前及术后、3 个月术眼 CFT 分别为  $(590.1 \pm 38.3)$ 、 $(415.6 \pm 30.3)$  和  $(322.4 \pm 32.0)$   $\mu\text{m}$ ,组间总体比较差异有统计学意义( $F = 2344.353, P < 0.001$ );术后 1、3 个月 CFT 值较术前均明显下降,术后 3 个月 CFT 值较术后 1 个月明显下降,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。术后 3 个月黄斑中心凹内层形态恢复者 7 眼。术前 EZ 完整的 8 眼中,术后黄斑中心凹外层 EZ 完整者 7 眼,另 1 眼 EZ 缺损长度由术后 1 个月的 950  $\mu\text{m}$  缩短至术后 3 个月的 408  $\mu\text{m}$ (图 2)。

表 1 11 例患者的临床资料

病例	性别	年龄(岁)	BCVA(LogMAR)			黄斑 10°区域 MRS(dB)			CFT( $\mu\text{m}$ )			术前中心凹内层厚度( $\mu\text{m}$ )	随访末期黄斑中心凹内层形态恢复	EZ 完整性	
			术前	术后 1 个月	术后 3 个月	术前	术后 1 个月	术后 3 个月	术前	术后 1 个月	术后 3 个月			术前	术后 3 个月
1	女	68	0.92	0.60	0.40	20.2	22.2	23.5	635	449	372	291	否	否	否
2	男	65	0.92	0.70	0.60	20.4	21.7	22.4	653	463	368	324	否	否	否
3	女	64	0.82	0.52	0.30	22.3	24.3	25.6	608	433	324	285	是	否	否
4	女	64	0.82	0.52	0.22	21.2	23.2	25.2	629	446	291	387	是	是	是
5	女	63	0.82	0.60	0.40	21.7	23.1	24.4	594	414	356	276	否	是	否
6	女	63	0.70	0.52	0.30	22.2	23.5	24.9	590	404	312	254	是	是	是
7	女	66	0.70	0.40	0.22	23.8	25.8	27.2	572	400	297	290	是	是	是
8	女	56	0.70	0.52	0.30	23.1	25.0	26.1	566	424	307	272	是	是	是
9	男	71	0.60	0.40	0.30	25.7	27.1	27.8	531	367	279	233	是	是	是
10	男	76	0.60	0.40	0.22	24.5	25.9	27.2	546	387	301	259	是	是	是
11	男	65	0.52	0.40	0.30	24.9	25.6	26.2	567	385	339	269	否	是	是

注:BCVA:最佳矫正视力;MRS:平均视网膜光敏感度;CFT:黄斑中心凹厚度;EZ:椭圆体带

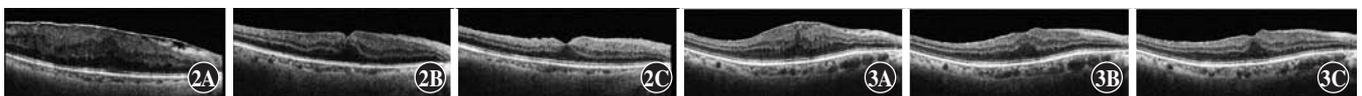


图 2 例 7 患者右眼黄斑皱褶手术前后 OCT 像 术前黄斑中心凹视网膜内层(内界膜-内丛状层)连续,厚度为 290  $\mu\text{m}$ ,椭圆体带连续(2A);术后 1 个月黄斑中心凹视网膜内层不连续,厚度变薄(2B);术后 3 个月黄斑中心凹视网膜内层不连续,EZ 连续(2C) 图 3 例 11 患者右眼黄斑皱褶手术前后 OCT 像 术前黄斑中心凹处视网膜内层(内界膜-内丛状层)连续,厚度为 269  $\mu\text{m}$ ,椭圆体带连续(3A);术后 1 个月黄斑中心凹视网膜内层厚度变薄,内界膜-内丛状层不连续,内核层连续(3B);术后 3 个月黄斑中心凹处视网膜内层仍连续,EZ 连续(3C)

### 3 讨论

黄斑皱褶眼玻璃体切割术联合黄斑前膜剥除术中剥除黄斑前膜后解除了前膜的牵拉,视网膜组织凭借自身弹性复位。然而,中心凹内层厚度超过 190  $\mu\text{m}$  的黄斑皱褶眼视网膜组织自身弹性有限,难以回到原位<sup>[3]</sup>。本研究采用黄斑前膜剥除术联合视网膜下注液术,不仅解除黄斑前膜对黄斑区视网膜的牵拉,还利用视网膜下液重力与玻璃体腔空气浮力形成的黄斑切向离心力促进黄斑内层移位组织复位。

非人灵长类动物眼解剖和生理与人类高度相似。Nork 等<sup>[8]</sup>发现通过视网膜下注射诱导的食蟹猴局部视网膜脱离在 24 h 内复位,多焦视网膜电图电位早期下降,但术后 3 个月恢复。Ochakovski 等<sup>[9]</sup>研究发现,72.2% (13/18) 的食蟹猴在经视网膜下注液诱导视网膜脱离后可见 EZ 的局部缺失或反射减弱,但 76.9% (10/13) 在 3 个月后恢复正常,该研究还发现其视网膜复位后外核层厚度无明显变化。Kogachi 等<sup>[10]</sup>研究发现手术诱导的人视网膜脱离并不会造成视网膜解剖结构的改变。因此我们认为术中视网膜下注液诱导的局部视网膜脱离不会对术眼带来不可逆性损伤。

为减少视网膜下液压力波动对视网膜色素上皮和神经上皮的损伤,我们术中用 38G 针头连接玻璃体切割机,在距黄斑中心凹 2~4 mm 区行视网膜下注液并用硅油注入模式通过脚踏控制注液的速度和量,注射部位的选择有如下考虑:(1) 黄斑中心凹和旁中心凹区以外进针注射可避免针头损伤中心凹和旁中心凹区视网膜;(2) 对称注射,避免术后牵拉力不均匀致使黄斑中心凹移位;(3) 黄斑鼻侧视盘可平衡黄斑颞侧的牵拉力,因此鼻侧无需进行视网膜下注射。此外,术后所有患者均严格保持俯卧位可使视网膜下液呈环形分布在黄斑周围视网膜脱离区域,并与玻璃体腔空气浮力形成黄斑区视网膜离心张力,有利于黄斑中心凹形态的恢复。

本研究结果显示,术后 3 个月所有术眼 BCVA、MRS 和 CFT 较术前明显改善,7 例患者黄斑中心凹形态恢复正常,说明本手术方式治疗中心凹内层厚度超过 190  $\mu\text{m}$  的黄斑皱褶是有效的。有 4 例患者术后黄斑形态未恢复,可能与随访时间短、黄斑水肿未完全消退有关,另外机械拉伸视网膜可刺激内核层细胞外信号调节激酶浓度增加<sup>[11]</sup>,进而导致 Müller 细胞增生<sup>[1,12]</sup>,可能也是术后黄斑形态未恢复的原因,术中视网膜下注射平衡盐溶液的量不足也可能导致移位的视网膜内层组织未得到足够的拉力而不能复位。我们的手术方式有一定的优势,但能否带来视功能改善还需要进一步观察和研究。

本研究结果显示,术前 8 眼 EZ 完整的患者中术后仅 1 眼出现 EZ 缺损,其术后 3 个月 EZ 缺损长度逐渐恢复,这可能是由术后炎症或视网膜下液分离神经上皮层与视网膜色素上皮层所致的可逆性损伤,还需要更长时间的随访观察。本组术眼

术后均未出现严重并发症,证实本研究的治疗方法安全性好。

本研究证实了我们的手术方法治疗中心凹内层厚度超过 190  $\mu\text{m}$  的黄斑皱褶安全、有效,能改善黄斑形态。但由于本研究样本量少,随访时间较短,故其结果仍待大样本的随机对照临床试验加以验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Govetto A, Lalane R A, 3rd, Sarraf D, et al. Insights into epiretinal membranes: presence of ectopic inner foveal layers and a new optical coherence tomography staging scheme [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 175(3): 99-113. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.12.006.
- [2] Folk JC, Adelman RA, Flaxel CJ, et al. Idiopathic epiretinal membrane and vitreomacular traction Preferred Practice Pattern (®) guidelines [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(1): P152-181. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.10.048.
- [3] Yang HS, Kim JT, Joe SG, et al. Postoperative restoration of foveal inner retinal configuration in patients with epiretinal membrane and abnormally thick inner retina [J]. *Retina*, 2015, 35(1): 111-119. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000276.
- [4] Guidi G, Casini G, Ripandelli G, et al. Residual intraretinal edema after 25-gauge vitrectomy and macular pucker removal: Is intraoperative sustained-release dexamethasone a real treatment option? [J]. *Retina*, 2018, 38(5): 993-999. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001627.
- [5] Leitritz MA, Ziemssen F, Voykov B, et al. Early postoperative changes of the foveal surface in epiretinal membranes: comparison of 23-gauge macular surgery with air vs. balanced salt solution [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252(8): 1213-1219. DOI: 10.1007/s00417-014-2573-y.
- [6] Witkin AJ, Hsu J. Surgical repair of macular fold after vitrectomy for bullous rhegmatogenous retinal detachment [J]. *Retina*, 2012, 32(8): 1666-1669. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31825e1f0a.
- [7] Kwon HJ, Kwon OW, Song WK. Semiautomated subretinal fluid injection method using viscous fluid injection mode [J]. *Retina*, 2019, 39 Suppl 1: S174-S176. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002025.
- [8] Nork TM, Murphy CJ, Kim CB, et al. Functional and anatomic consequences of subretinal dosing in the cynomolgus macaque [J]. *Arch Ophthalmol*, 2012, 130(1): 65-75. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.295.
- [9] Ochakovski GA, Peters T, Michalakakis S, et al. Subretinal injection for gene therapy does not cause clinically significant outer nuclear layer thinning in normal primate foveae [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(10): 4155-4160. DOI: 10.1167/iovs.17-22402.
- [10] Kogachi K, Wolfe JD, Kashani AH. Surgically induced focal retinal detachment does not cause detectable SD-OCT retinal changes in normal human retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(12): 5270-5279. DOI: 10.1167/iovs.17-22737.
- [11] Lindqvist N, Liu Q, Zajadacz J, et al. Retinal glial (Müller) cells: sensing and responding to tissue stretch [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(3): 1683-1690. DOI: 10.1167/iovs.09-4159.
- [12] Fischer AJ, Scott MA, Ritchey ER, et al. Mitogen-activated protein kinase-signaling regulates the ability of Müller glia to proliferate and protect retinal neurons against excitotoxicity [J]. *Glia*, 2009, 57(14): 1538-1552. DOI: 10.1002/glia.20868.

(收稿日期: 2020-09-24 修回日期: 2020-12-30)

(本文编辑: 张宇)