

# 特发性黄斑裂孔的临床研究进展

孙会兰, 谢立科, 郝晓风, 张志芳, 侯乐, 祁怡馨, 明静

作者单位: (100400) 中国北京市, 中国中医科学院眼科医院  
 作者简介: 孙会兰, 在读硕士研究生, 研究方向: 视网膜眼底病。  
 通讯作者: 谢立科, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向:  
 视网膜眼底病. [bjxielike@sina.com](mailto:bjxielike@sina.com).  
 收稿日期: 2016-10-21 修回日期: 2016-12-28

## Clinical reach progress of idiopathic macular hole

Hui-Lan Sun, Li-Ke Xie, Xiao-Feng Hao, Zhi-Fang Zhang, Le Hou, Yi-Xin Qi, Jing Ming

Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100400, China

Correspondence to: Li-Ke Xie. Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100400, China. [bjxielike@sina.com](mailto:bjxielike@sina.com).

Received: 2016-10-21 Accepted: 2016-12-28

### Abstract

• Idiopathic macular hole (IMH) is unequivocal inducement lead to limiting full-thickness defect of retinal neurepithelium layer in macular region. It's one of the most important fundus macular degeneration. According to the different causes and the anatomical site, the lesion has a different classification, and its etiology and pathogenesis are diverse and complex. But along with the continuous renewal of ophthalmologic examination instrument and the continuous improvement of surgical technique, treatment of IMH is diversified and treatment effect is more obvious. Not only that, IMH preventive treatment also gradually get used in clinical. In this paper, we reviewed the progress of IMH in terms of the pathogenesis, relative examination, surgical treatment, preoperative prognostic evaluation and so on.

• KEYWORDS: idiopathic macular hole; optical coherence tomography; vitrectomy; inner limiting membrane peeling; inner limiting membrane transplantation

Citation: Sun HL, Xie LK, Hao XF, et al. Clinical reach progress of idiopathic macular hole. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(2):259-262

### 摘要

特发性黄斑裂孔 (idiopathic macular hole, IMH) 主要是指无明确诱因引起的黄斑区域的视网膜神经上皮层局限性全层缺损, 是比较重要的眼底黄斑病变之一。根据不同的原因及其病变的解剖部位则有不同的分类, 其病因较多且病机复杂, 但随着眼科检查仪器的不断更新及手术技术的

不断提高, IMH 的治疗手段也随之多样化并且治疗效果更加明显。不仅如此, 对于 IMH 的预防性治疗在临床也逐渐得到运用。现本文将从 IMH 的发病机制、相关检查、治疗及预后评估等方面的进展作一综述。

关键词: 特发性黄斑裂孔; 光学相干断层成像; 玻璃体切割; 内界膜剥除; 内界膜移植

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.2.16

引用: 孙会兰, 谢立科, 郝晓风, 等. 特发性黄斑裂孔的临床研究进展. *国际眼科杂志* 2017;17(2):259-262

### 0 引言

黄斑裂孔 (macular hole, MH) 是指黄斑区域的视网膜神经上皮层局限性全层缺损, 是比较常见的黄斑病之一。临床表现为中心视力下降、视物模糊和视物变形, 其中以视物模糊最为常见; 根据其组织解剖结构, 可分为黄斑板层裂孔和黄斑全层裂孔, 据其病因, 可分为继发性黄斑裂孔和特发性黄斑裂孔, 其中继发性黄斑裂孔是由外伤、黄斑变性、长期 CME (cystoid macular edema, CME)、高度近视眼等原因引起, 而特发性黄斑裂孔 (idiopathic macular hole, IMH) 是一种多发于正常眼黄斑中心凹区的全层视网膜裂孔, 病因尚不明确, 国外有文献报告 IMH 在人群的发病率约为 3%<sup>[1]</sup>, 多见于 51 ~ 70 岁的中老年女性<sup>[2]</sup>。现就特发性黄斑裂孔的发病机制、相关检查、治疗及预后等方面的进展作一综述。

### 1 关于 IMH 的发病机制

关于其发病机制, 国内外皆做了相关性研究, 1988 年 Gass<sup>[3]</sup> 首次提出了黄斑裂孔分期标准, 并经过临床研究推测黄斑中心凹前玻璃体皮质的收缩可能会引起黄斑中心凹区域向前牵拉而发生脱离。国外有最新文献<sup>[4]</sup> 报道长期固定粘附在黄斑区域的玻璃体一旦发生后脱离就会前后牵引黄斑部而导致裂孔发生, 这不仅证实了 Gass 的推测, 而且更是指明了黄斑裂孔发生的原因。在此基础上, Hisatomi 等<sup>[5]</sup> 在 IMH 动物研究病理学细胞移行中发现, Gass I 期孔周内界膜 (inner limiting membrane, ILM) 上并未见细胞移行, 直到第 III 期则可见内界膜内侧面有神经胶质细胞, 视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelium, RPE) 等细胞移行, 这些组织成分成肌纤维细胞样化并不断增殖, 切向收缩导致黄斑裂孔不断扩大; 发展到 IV 期细胞逐步增多。由此可见, IMH I 期与 II 期的主要发病机制是黄斑中心凹前玻璃体后皮质前后方向的牵拉, 而 III 期和 IV 期裂孔不断扩大的主要机制是内界膜上神经胶质细胞及 RPE 不断增殖与收缩的切线牵拉作用。

国内学者曾指出 IMH 的发生归因于玻璃体液化与不完全 (旁中心凹) PVD (posterior vitreous detachment) 的发展, 而老化与近视则是加速 PVD 形成的催化因素<sup>[6]</sup>。故

造成 IMH 形成的原因不仅仅单纯是玻璃体后脱离的牵拉,更是在玻璃体液化的过程中形成玻璃体旁中心凹 PVD,进而造成玻璃体黄斑牵拉征,随之裂孔形成等一系列细微而又发杂的过程。有文献报道黄斑前膜的形成是导致 IMH 发生的重要因素<sup>[7]</sup>。其主要为移行的神经胶质细胞及 RPE 细胞在玻璃体视网膜界面增值并形成纤维细胞膜,加固了玻璃体后极部与黄斑中心凹的粘连。这同时也解释玻璃体旁中心凹 PVD 形成导致黄斑裂孔的机理。相关文献表明 IMH 患者的脉络膜厚度较正常人薄<sup>[8]</sup>。也有报道表明 IMH 的发生与激素水平相关,但需要进一步的研究,更有学者指出黄斑板层裂孔是引起黄斑全层裂孔的危险因素<sup>[9]</sup>。

## 2 关于 IMH 的相关检查

**2.1 光学相干断层成像** 光学相干断层成像 (optical coherence tomography, OCT) 作为一种全新的非接触性影像学检查方法,具有非侵入性、便捷性及垂直分辨率高等优点。目前已成为临床检测 IMH 的金标准<sup>[10]</sup>。国内最新报道表明 OCT 可通过测量黄斑裂孔基底直径、黄斑裂孔最窄直径及裂孔边缘高度,来作为术后视力的恢复的评估因素<sup>[11-12]</sup>。可见 OCT 对于观察黄斑裂孔的诊断、术后裂孔闭合及视力提高的评估具有其独特的优势。

**2.2 其他相关检查** 随着眼科学的不断发展,其诊疗技术也得到了相继的创新与突破。临床上,对于诊断 IMH 的检查方法除 OCT 之外,还可以依据视网膜厚度分析仪 (retinal thickness analyzer, RTA)、眼底照相、激光扫描检眼镜 (scanning laser ophthalmoscope, SLO)、眼底荧光血管造影 (fundus fluorescence angiography, FFA)、眼底自发荧光图像 (fundus autofluorescence, FAF) 及微视野检查等多种检查方法。

首先,RTA 是一种新出现的将激光生物显微镜和视网膜厚度分析技术综合发展而成的扫描仪器,该仪器能对后极部视网膜进行迅速扫描。通过 RTA 能较准确诊断黄斑裂孔,已成为检查黄斑裂孔的又一重要手段。其次眼底照相、SLO 是检测仪器通过照相或激光扫描眼底视网膜而表现出的眼底状态,可观察到特发性黄斑裂孔基本的大小及形态。FFA 能够帮助临床医生了解 IMH 的血管屏障功能,但对其早期改变,FFA 并不能表现出异常变化。

FAF 检测是诊断黄斑裂孔的一种新方法<sup>[13]</sup>。它采用 FFA 造影模式,不需注射任何造影剂,利用内脂素在蓝光下能发荧光或亮光的特性在共焦激光扫描镜等设备下检查眼底,其中内脂素乃光感受器正常代谢的副产品,这样就弥补了部分患者对造影剂过敏而无法进行 FFA 检查的不足。研究表明 FAF 提供的信息多于 FFA、OCT 以及眼底照相,但对于 IMH 的诊断其针对性较 OCT 差,故目前临床仍以 OCT 为诊断 IMH 的主要检查手段。

微视野检查是一项定量、定位的主觉视功能检查新技术,主要检测黄斑区  $32^\circ \times 24^\circ$  范围的局部视野。其兼具对黄斑中心凹区域的暗点、固视性质和固视稳定性的检测功能,并能将黄斑区形态与功能检查结合起来,更好地评估病变程度<sup>[14]</sup>,在一定程度上有助于 IMH 的诊断。微视野检查利用光敏感度的变化及光阈值的波动,能客观地随访评价 IMH 手术治疗前后视功能的变化<sup>[15]</sup>。

虽然以上检查皆有助于 IMH 的诊断,但无法进一步

了解 IMH 患者黄斑区域各层间的细微变化,故在临床一般仅作为辅助检查方法实施。

## 3 关于 IMH 的治疗

IMH 期的患者临床常保守治疗<sup>[9]</sup>,而对于 II 期的 IMH 患者,中心凹或其周围全层裂孔,裂孔  $< 400 \mu\text{m}$ ,需药物联合手术治疗<sup>[16]</sup>,或是手术治疗<sup>[17-18]</sup>。国内学者通过临床研究认为<sup>[19]</sup> II 期 IMH 的患者,视力  $\geq 0.5$  者手术治疗的风险大;视力  $\leq 0.3$  的患者术后愈合率达到将近 90%,且愈合时间较 III 期、IV 期短。但关于其具体的治疗方案,尚无定论,需大样本试验就此期的治疗进行对照研究。裂孔发展到 III 期、IV 期,毋庸置疑,必须行手术治疗。

**3.1 玻璃体切割** 1991 年 Kelly 等<sup>[20]</sup>首次报道了黄斑裂孔的成功闭合,此后,玻璃体切割术被广泛认可且手术技术更加精密,进一步提高了术后 IMH 患者的裂孔闭合率及视力恢复率,一般在 80% ~ 100%<sup>[21]</sup>。近 2a 国外学者 Alsulaiman 等<sup>[22]</sup>经过临床观察指出玻璃体后皮质切除能够成功的闭合裂孔并提高视敏度。随着玻璃体切除技术的不断提高,术中玻璃体切割仪的运用也从切口直径 2.3 mm 的 17G 改进为 23G,甚至 27G,直径可达 0.4 mm,实现微创化手术。

术中可选择性的使用玻璃体腔填充物如硅油、惰性气体或者消毒空气等,术后一段时间内保持俯卧位,目的是给黄斑中心凹区域一个与玻璃体牵拉相反的力,使因牵拉而翘起的孔周内界膜回收、衔接,从而达到裂孔愈合的目的。

**3.2 内界膜剥除** 对于 IMH 的手术治疗,目前被公认且临床广泛运用的为玻璃体切割联合内界膜切除术。但对于不同发展阶段的 IMH 患者可选择联合内界膜剥除或不联合剥除。国外研究人员 Yooh 等<sup>[23]</sup>发现 III、IV 期的黄斑裂孔手术患者的内界膜表面黏附有视网膜色素上皮细胞、胶质细胞及肌纤维细胞,这些细胞的切向收缩导致黄斑裂孔不断扩大。故一旦形成黄斑全层裂孔,则必须考虑内界膜剥除,以免裂孔进一步发展。Mester 等<sup>[24]</sup>做了 Meta 分析发现行 ILM 剥除的黄斑裂孔闭合率达 96%。关于手术后的复发率, Kumagai 等<sup>[25]</sup>研究发现内界膜剥除组 (0.39%) 明显低于非内界膜剥除组 (7.2%)。目前辅助内界膜剥除的染色剂主要有曲安奈德 (TA)、吲哚菁绿 (indocyanine green, ICG) 和亮蓝 (brilliant blue G, BBG)。由于 ICG 对内界膜的染色特性较强,能高效的辅助内界膜的剥除,故临床最常用,但高浓度的 ICG 具有毒性,多视网膜甚至视神经有一定的损伤性,故在手术过程中注意计量的运用。关于 BBG 是一种新型的生物染色剂,染色相对安全,国外使用较多,有助于内界膜的染色<sup>[26-27]</sup>,但国内使用较少。而 TA 染色相对效果较差,故临床运用较少。现临床有使用自体肝素化全血对内界膜进行染色,对视网膜无毒作用<sup>[28]</sup>,是一种既便捷又无害的染色方法。

**3.3 内界膜移植** 如果说玻璃体切除消除了致使 IMH 形成的危险因素,内界膜剥除避免了裂孔的进一步扩大,那么内界膜移植则促使了裂孔的愈合。内界膜移植术主要是将大部分内界膜剥除后,留下黄斑孔周小部分内界膜,并将其反折填塞裂孔,注入膨胀气体,促使裂孔的愈合。最近国外有文献报道对于黄斑裂孔大于  $400 \mu\text{m}$  的 IMH 患者行内界膜移植术且术后治愈率达到 98%,高于常规的

内界膜完全剥除的闭合率(81%)<sup>[29]</sup>。内界膜移植术是临床最新的治疗方法,是利用内界膜上胶质细胞的增殖、牵拉的原理以达到愈合裂孔的目的。国内有关学者就其愈合原理表明黄斑裂孔是以神经胶质细胞桥样增殖的形式进行裂孔的愈合,进而恢复黄斑中心凹的形态<sup>[30]</sup>。但此手术治疗效果目前缺少统计及研究,不能明确是否对视网膜存在损伤,或是术后是否会出现并发症。

**3.4 玻璃体药物消融术** 随着人们对玻璃体视网膜疾病生理病理及发病机制认知的不断提高,特别是对于玻璃体黄斑病变,玻璃体药物溶解术的产生让人们改变了思维方式,从手术治疗转变为药物治疗。玻璃体药物溶解术首次被认可是药物 ocriplasmin 的出现,ocriplasmin 是一种重组活性人丝氨酸蛋白酶纤溶酶,能够溶解玻璃体与视网膜之间的粘连。所谓玻璃体药物溶解术是在玻璃体内注射一种酶,从而溶解玻璃体和视网膜间的连接蛋白,解除粘连,进而避免玻璃体液化牵拉视网膜为目的的治疗方法。有文献表明 ocriplasmin 作为一种新型的药物的对于解除玻璃体视网膜界面的粘连效果较为可观,临床实践中的治愈率也较高<sup>[31]</sup>。最近有文献指出玻璃体药物溶解术能有效的降低因玻璃体粘连(VMA)及玻璃体牵拉(VMT)而导致的黄斑裂孔的发生并能减轻因玻璃体切割手术而带来的经济负担<sup>[32]</sup>。但是,临床应用中也出现了一些病案报告——此种治疗方法会导致短暂的视功能紊乱。故在临床应用时应注意适应病症的选择。

**3.5 预后评估** 关于 IMH 术后是否能完全愈合受多种因素的影响。术前黄斑裂孔的大小、形态及形成时间的长短是裂孔愈合的客观因素;有文献报道 IMH 的愈合与裂孔牵拉指数(tractional hole index, THI)与裂孔直径指数(diameter hole index, DHI)<sup>[1]</sup>及黄斑裂孔指数(Macular hole index, MHI)<sup>[33]</sup>相关。通过 OCT 可测量出黄斑裂孔的高度(height, H)、底径(base diameter, BH)、最小直径(minimum liner diameter, MLD),THI 指裂孔高度/裂孔最小直径,DHI 指裂孔最小直径/裂孔底径,MHI 则是指裂孔高度/裂孔底径。有学者就术后最佳矫正视力(BCVA)与 MHI、THI 及 DHI 进行 spearman 相关性分析得出:THI  $\geq$  0.973 或 MHI  $\geq$  0.475 的患者具有较好的视力预后,可作为潜在预测 IMH 患者术后视力预后的标准之一,而 DHI 与术后视力的预测无相关性<sup>[34]</sup>。患者的身体素质、性别、年龄及病程在一定程度上影响着裂孔的愈合。现在的医疗技术及手术水平更是影响 IMH 闭合的直接因素,而术后的治疗与调护亦是易被忽视且十分重要的方面。

#### 4 小结

随着医学的进步,临床上的检查仪器及手术水平日趋精密,对于疾病的认识更加深入。关于 IMH 的检查主要有多种方式,但临床关于 IMH 的诊断及术后裂孔愈合过程的检测运用较多且最具权威的检查方法为 OCT。目前促进 IMH 闭合的手术方法主要为玻璃体切割联合内界膜剥除术,但是关于 IMH 的手术适应证尚有待于进一步的明确;内界膜移植术是最新的手术治疗方式,仍需要进一步的观察其临床疗效。有文章报道黄斑手术治疗的困难之处在于手术过程中可能会存在视网膜的损伤、玻璃体出血、低眼压和眼内炎,也会因膨胀气体的注入而导致眼压过高<sup>[29]</sup>。虽然目前为止内界膜剥除并没有明显地影响视

敏度,但是最近有报道表示其影响视网膜周边的敏感度<sup>[35]</sup>。这就要求我们在以后的研究中不断加强理论探讨及实验研究,完善手术操作技能,改进手术材料及器械,提高特发性黄斑裂孔的治愈率。

#### 参考文献

- Ruiz - Moreno JM, Staicu C, Pinero DP, *et al.* Optical coherence tomography predictive factors for macular hole surgery outcome. *Br J Ophthalmol* 2008;92(5):640-644
- 梅海峰,邢怡桥,杨安怀,等. 特发性黄斑裂孔临床及光学相干断层扫描图像分析. *眼科新进展* 2007;27(9):685-686
- Gass JD. Idiopathic senile macular hole: its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 1988;106(5):629-639
- Zhang ZQ, Dong FT, Zhao C, *et al.* Natural course of vitreomacular traction syndrome observed by spectral - domain optical coherence tomography. *Can J Ophthalmol* 2015;50(2):172-179
- Hisatomi T, Enaida H, Sakamoto T, *et al.* A new method for comprehensive bird's - eye analysis of the surgically excised internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol* 2005;139(6):1121-1122
- 惠延年. 黄斑裂孔:特发性或是原发性疾病. *眼科* 2013;22(4):217-219
- Andreev AN, Bushuev AV, Svetozarskiy SN. A case of secondary epiretinal membrane spontaneous release. *Case Rep Ophthalmol Med* 2016;2016:4925763
- Zeng J, Li J, Liu R, *et al.* Choroidal thickness in both eyes of patients with unilateral idiopathic macular hole. *Ophthalmology* 2012;119(11):2328-2333
- Zhang Z, Dong F, Zhao C, *et al.* Natural course of vitreomacular traction syndrome observed by spectral - domain optical coherence tomography. *Can J Ophthalmol* 2015;50(2):172-179
- Dutra M, Alkabes M, Nucci P, *et al.* Full - thickness macular hole after lamellar macular hole surgery: a case report. *Eur J Ophthalmol* 2015;25(1):73-76
- 高榛,张文芳. 特发性黄斑裂孔研究进展. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2016;16(4):292-295
- 张钊填,魏雁涛,黄雄高,等. 影响特发性黄斑裂孔微创玻璃体切割手术后视力预后的相关因素研究. *中华眼底病杂志* 2013;29(2):126-130
- Schmitz - Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, *et al.* Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina* 2008;28(3):385-409
- 周姝,夏文涛,刘端钰,等. 微视野检查评定视觉功能的临床应用研究进展. *眼科新进展* 2015;35(3):293-297
- 冯超,吴建华,阎静,等. 不同染色剂辅助内界膜剥除治疗 IMH 手术前后微视野的变化. *国际眼科杂志* 2014;14(11):2025-2027
- 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. *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):100-106
- Passemard M, Yakoubi Y, Muselier A, *et al.* Long - term outcome of idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 2010;149(1):120-126
- Kauffmann Y, Ramel JC, Lefebvre A, *et al.* Preoperative prognostic factors and predictive score in patients operated on for combined cataract and idiopathic epiretinal membrane. *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):185-192
- 苏风军. 玻璃体切除联合内界膜剥除治疗黄斑裂孔的疗效观察. *临床眼科杂志* 2013;21(9):490-492
- Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol* 1991;109(5):654-659

- 21 Haritoglou C, Reiniger IW, Schaumberger M, *et al.* Five-year follow-up of macular hole surgery with peeling of the internal limiting membrane; update of a prospective study. *Retina* 2006; 26(6):618-622
- 22 Alsulaiman SM, Alrushood AA, Almasaud J, *et al.* Full-thickness macular hole secondary to high-power handheld blue laser: natural history and management outcomes. *Am J Ophthalmol* 2015; 60(1):107-113
- 23 Yooh HS, Brooks HL, Capone A, *et al.* Ultrastructural features of tissue removed during idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 1996; 122(1):67-75
- 24 Mester V, Kuhn F. Internal limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes. *Am J Ophthalmol* 2000; 129(6):769-777
- 25 Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, *et al.* Incidence and factors related to macular hole reopening. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(1):127-132
- 26 Remy M, Thaler S, Schumann RG, *et al.* An *in vivo* evaluation of brilliant blue G in animals and humans. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(8):1142-1147
- 27 冉起, 周文娟, 冯驰, 等. 亮蓝染色与无染色视网膜内界膜剥除治疗黄斑裂孔的效果对比. 世界最新医学信息文摘 2015; 15(49):2-3
- 28 Lai CC, Wang NK, Chuang LH, *et al.* Blood clump-assisted vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular hole repair. *Retina* 2011; 31(10):2014-2020
- 29 Hideyasu OH. Idiopathic Macular Hole. *Dev Ophthalmol* 2014; 54:150-158
- 30 张钊填, 张少冲. 特发性黄斑裂孔治疗新进展. 国际眼科纵览 2011; 35(4):277-280
- 31 Khan MA, Haller JA. Ocriplasmin for treatment of vitreomacular traction: an update. *Ophthalmol Ther* 2016; 5(2):147-159
- 32 Khoshnevis M, Sebag J. Pharmacologic vitreolysis with ocriplasmin: rationale for use and therapeutic potential in vitreo-retinal disorders. *Bio Drugs* 2015; 29(2):103-112
- 33 Steel DH, Lotery AJ. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye* 2013; 27(Suppl1):S1-S21
- 34 戴远敏, 沈洁, 李九可, 等. 相干光断层扫描量化参数与特发性黄斑裂孔患者术后视力预后的相关性分析. 中华眼科杂志 2013; 49(9):807-811
- 35 Nukada K, Hangai M, Ooto S, *et al.* Tomographic features of macula after successful macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(4):2417-2428