

玻璃体切割联合内界膜填塞及鼠神经生长因子注射治疗大直径特发性黄斑裂孔

李巧林,周云帆,徐向忠,蒋沁,李柯然

引用:李巧林,周云帆,徐向忠,等. 玻璃体切割联合内界膜填塞及鼠神经生长因子注射治疗大直径特发性黄斑裂孔. 国际眼科杂志 2021;21(10):1798-1802

基金项目:国家自然科学基金青年项目(No.81300859);江苏省“六大人才高峰”项目(No.WS-073);南京市医学科技发展项目(No.ZKS12047)

作者单位:(210029)中国江苏省南京市,南京医科大学附属眼科医院

作者简介:李巧林,毕业于第二军医大学南京军医学院,本科,主治医师,研究方向:屈光、视网膜疾病的诊断及治疗。

通讯作者:李柯然,毕业于南京医科大学,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障、视网膜疾病的诊断及治疗。kathykeran860327@126.com

收稿日期:2021-03-22 修回日期:2021-09-06

摘要

目的:观察玻璃体切割术(PPV)联合内界膜(ILM)填塞及鼠神经生长因子(NGF)注射治疗大直径特发性黄斑裂孔(IMH)的临床疗效。

方法:回顾性病例研究。选取2018-05/2020-05在南京医科大学眼科医院检查确诊并行PPV联合ILM填塞及鼠NGF注射的大直径IMH患者16例16眼纳入研究。所有入组患者均接受经睫状体扁平部三通道23G PPV联合ILM填塞及鼠NGF注射治疗。观察术后最佳矫正视力[BCVA(LogMAR)]、裂孔闭合率、分析黄斑裂孔闭合的OCT分型、中心凹外层结构包括椭圆体带(EZ)、外界膜(ELM)的连续性及术后并发症。

结果:患者术前BCVA为 1.15 ± 0.21 ,术后3、6mo BCVA分别为 1.02 ± 0.19 、 0.87 ± 0.24 ($F = 34.966, P < 0.01$);术后3、6mo BCVA较术前均有改善($P < 0.01$),且术后6mo BCVA较术后3mo改善($P < 0.01$)。术后患者裂孔闭合率为100%,OCT所显示的闭合形态中,11眼为U型闭合(69%);3眼为V型闭合(19%);2眼为不规则闭合(13%)。术后6mo,U型、V型及不规则闭合组眼的BCVA分别为 0.75 ± 0.18 、 1.1 ± 0.19 、 1.20 ± 0.00 ($F = 6.937, P < 0.01$),其中U型闭合组的BCVA恢复明显优于V型闭合组和不规则闭合组($P = 0.027, 0.007$)。术后6mo,U形闭合组中有10眼(91%)ELM恢复连续性,7眼(64%)EZ恢复连续性,V型闭合组中有2眼(67%)ELM恢复连续性,1眼(33%)EZ恢复连续性,不规则闭合眼中未见ELM,EZ连续性恢复($P < 0.05$)。随访期间未发现眼部及全身并发症。

结论:PPV联合ILM填塞及鼠NGF注射治疗对大直径IMH安全有效,NGF与ILM的协同作用可促进裂孔的闭合,有利于视网膜光感受器细胞的完整性恢复及术后视功能的改善。

关键词:大直径特发性黄斑裂孔;玻璃体切割;内界膜填塞;鼠神经生长因子;椭圆体带

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.10.27

PPV combined with internal limiting membrane tamponade and rat nerve growth factor injection in the treatment of large diameter IMH

Qiao-Lin Li, Yun-Fan Zhou, Xiang-Zhong Xu, Qin Jiang, Ke-Ran Li

Foundation items: National Natural Science Foundation of China Youth Project (No. 81300859); Jiangsu Province “Six Talent Peaks” Project (No. WS-073); Nanjing Medical Science and Technology Development Project (No. ZKS12047)

The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ke-Ran Li. The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. kathykeran860327@126.com

Received:2021-03-22 Accepted:2021-09-06

Abstract

• **AIM:** To observe the effect of pars plana vitrectomy (PPV) internal limiting membrane (ILM) insertion and nerve growth factor (NGF) injection in the treatment of large idiopathic macular hole (IMH).

• **METHODS:** This was a retrospective clinical study which included 16 patients (16 eyes) with large IMH diagnosed in the Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University from May 2018 to May 2020. All patients were treated with PPV combined with ILM insertion and NGF injection and the follow-up period was at least 6mo. Macular hole closure rates, best-corrected visual acuity (BCVA) (LogMAR), and optical coherence tomography (OCT) findings including ellipsoid zone (EZ) and external limiting membrane (ELM) were analyzed, the complications were also observed postoperatively.

• **RESULTS:** The BCVA was 1.15 ± 0.21 before operation, and the follow-up of BCVA was 1.02 ± 0.19 and 0.87 ± 0.24 respectively at 3 and 6mo after operation ($F = 34.966, P < 0.01$); The BCVA was improved 3 and 6mo after operation ($P < 0.01$), and the BCVA at 6mo after operation was better than that at 3mo ($P < 0.01$). The closure rate of the MH was 100% and 11 eyes showed U-shaped closure in OCT (69%), 3 eyes were V-shaped closure (19%) and 2 eyes

were irregular closure (13%). The BCVA of U-shaped closure group, V-shaped closure group and irregular closure group were 0.75 ± 0.18 , 1.1 ± 0.19 , and 1.20 ± 0.00 respectively ($F=6.937$, $P<0.01$). The recovery of BCVA in U-shaped closure group was significantly better than that in V-shaped closure group and irregular closure group ($P=0.027$, 0.007). Six months after operation, 10 eyes (91%) of ELM and 7 eyes (64%) of ellipsoid zone resumed continuity in U-shaped closure group, 2 eyes (67%) of ELM and 1 eye (33%) of resumed continuity in V-shaped closure group. ELM and ellipsoid zone were not recovered continuously in irregular closure group ($P<0.05$). During the follow-up period, we found no ocular or systemic complications.

• **CONCLUSION:** PPV combined with ILM insertion and NGF injection is safe and effective in treating large IMH. The synergetic effect of NGF and ILM can obviously promote the closure of IMH, which is beneficial to the recovery of photoreceptor layer integrity and the improvement of visual function after operation.

• **KEYWORDS:** large idiopathic macular hole; pars plana vitrectomy; internal limiting membrane insertion; nerve growth factor; ellipsoid zone

Citation: Li QL, Zhou YF, Xu XZ, *et al.* PPV combined with internal limiting membrane tamponade and rat nerve growth factor injection in the treatment of large diameter IMH. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(10):1798-1802

0 引言

全层黄斑裂孔 (macular hole, MH) 是指黄斑部视网膜神经上皮层的全层组织中断, 是严重影响视力的黄斑病变之一^[1], 普通人群中 MH 的发病率为 0.1%~0.3%, 而其中大多数是特发性黄斑裂孔 (idiopathic macular hole, IMH)^[2-3]。研究认为玻璃体的不完全后脱离对黄斑视网膜的纵向牵拉及内界膜的切线方向收缩是 IMH 形成和发生发展的重要因素。目前经睫状体扁平部玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy, PPV) 联合内界膜 (internal limiting membrane, ILM) 剥除术被认为是治疗 MH 的标准化方案且术后裂孔的解剖闭合率可达 85%~90%^[4-5]。然而对于某些大直径 IMH, 常规 ILM 剥除术后效果并不理想, 视功能恢复欠佳。研究显示, 44% 的大直径 IMH 在首次手术后无法闭合, 19%~39% 的大直径 IMH 在常规 ILM 剥除术后会出现裂孔再次开放^[6]。而对于底径 $>1000\mu\text{m}$ 的 IMH, 其裂孔闭合率则更不尽如人意。为了进一步提高大直径 IMH 的闭合率, 国内外学者不断尝试对术式进行改良, 呈现出各类如改良的 IMH 剥除技术^[7]、干细胞及游离皮瓣移植技术^[8]、眼内组织 (自体 ILM 或晶状体囊膜) 和生物组织的填塞或覆盖术以及辅助使用自体全血覆盖、低分子黏弹剂等进行瓣膜固定等方法^[9-11]。既往的多项研究表明^[12-14], Müller 细胞作为视网膜主要的神经胶质细胞, 对视网膜神经元起到支持、营养、维持细胞稳态等作用。而在 IMH 发生发展各阶段的 ILM 表面均存在 Müller 细胞的增殖和去分化, Müller 细胞可呈现出神经干细胞特性, 替代部分损伤的视网膜神经元。这一病理过程中, 激

活的 Müller 细胞可同时合成和分泌少量的经典神经生长因子 (neurotrophic factor, NGF), 参与调节神经细胞的生长、发育、分化、生存和损伤后再修复等过程, 且 NGF 目前已被国家医药产品管理局 (NMPA) 批准用于临床治疗。基于以上研究和理论, 我们课题组尝试对收治的大直径 IMH 患者进行 PPV 联合 ILM 填塞及鼠 NGF 注射治疗, 取得较好的临床效果, 现将课题组结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性病例研究。选取 2018-05/2020-05 在南京医科大学附属眼科医院经检查确诊的大直径 IMH 患者 16 例 16 眼纳入本研究。病程为 20d~3mo (平均 1.8mo)。纳入标准: (1) 频域光学相干断层扫描 (spectral domain-optical coherence tomography, SD-OCT) 确诊为 IMH; (2) MH 的最小直径 $>500\mu\text{m}$, 底径 $>1000\mu\text{m}$, 但屈光度 $<-6.00\text{D}$ 或眼轴长度 $<26.5\text{mm}$ 。排除标准: (1) MH 合并视网膜脱离者; (2) 既往有眼外伤、眼部手术史或眼内药物注射治疗史者; (3) 继发性 MH, 如继发于眼部外伤、高度近视、眼底手术或眼底疾病等; (4) 合并年龄相关性黄斑变性、中心性浆液性视网膜病变、动静脉阻塞等眼底血管性疾病、高度近视、青光眼、葡萄膜炎等其他除晶状体混浊及 MH 外影响视力的眼部疾病或影响眼部功能的全身性疾病者; (5) 有严重全身基础疾病如严重心、肺、肝、肾功能不全等不能耐受 PPV 或不能坚持术后俯卧位的患者; (6) 不愿签署知情同意书的患者。本研究经过南京医科大学附属眼科医院伦理委员会批准并取得患者书面知情同意 (伦理号: 20211107)。

1.2 方法

1.2.1 术前检查 所有患者术前均详细询问病史, 行最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、裂隙灯显微镜、屈光度、散瞳后采用前置镜行眼底检查、A/B 型超声、眼底彩色照相和广角眼底照相、SD-OCT 等检查。BCVA 检查采用标准对数视力表进行, 记录结果时换算为 LogMAR 视力。SD-OCT 对黄斑部行线性水平扫描: 扫描深度 2.0mm, 横向分辨率 $11.40\mu\text{m}$, 轴向分辨率 $3.87\mu\text{m}$, 扫描模式 512×496 , 范围 $5.8\text{mm} \times 5.8\text{mm}$, 深度 2.3mm, 手动操作测量 MH 最小直径和基底直径 (测量均由同一检查者完成。每次扫描采用随访跟踪模式) 并记录测量结果。

1.2.2 手术方法 所有患者均行经睫状体扁平部三通道 23G PPV 联合 ILM 填塞及鼠 NGF 注射。手术由同一位资深眼底外科医生进行。所有患者均联合行白内障超声乳化及人工晶状体植入手术。建立常规 23G 玻璃体切割三通道, 切除玻璃体腔中周部玻璃体后行人工玻璃体后脱离, 确保彻底清除玻璃体后皮质, 吲哚菁绿染色 30s 显示内界膜形态, 灌注液下剥除黄斑裂孔周围约 2PD 大小的 ILM, 裂孔缘 1~1.5 个象限的 ILM 瓣不离断, 可适当修剪瓣膜后小心的将 ILM 组织 (与裂孔大小相近) 填塞入裂孔内以平整覆盖基底部。行液-气交换, 后将 1 滴 (0.06mL) 从小鼠颌下腺分离的 NGF 注射入黄斑中心凹中, 注射用 NGF 来自商品化的药品保证了无菌性、安全性和有效性^[26]。后行 C_3F_8 填充, 患者术后每天保持仰卧位 4~6h, 以保证填塞的 ILM 瓣和鼠 NGF 的充分接触和吸收。告知患者术后保持俯卧位至少 1wk。

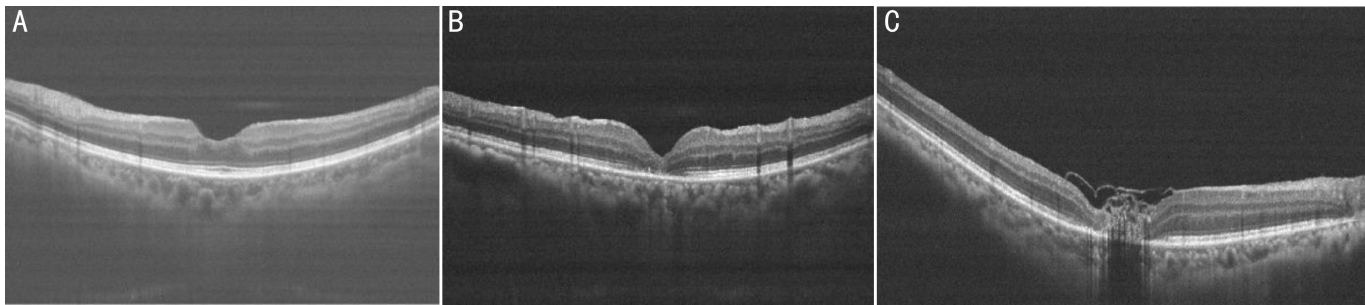


图1 大直径IMH患眼手术后黄斑孔闭合形态OCT像 A:U形闭合;B:V形闭合;C:不规则形闭合。

表1 大直径IMH患者手术前后基本特征

患者编号	性别	年龄(岁)	眼别	裂孔最小直径(μm)	裂孔基底直径(μm)	MH状态	末次随访裂孔闭合形态(术后6mo)	ELM是否连续(术后6mo)	EZ是否连续(术后6mo)
1	女	56	右	608	1368	闭合	U型闭合	是	否
2	女	61	右	600	1007	闭合	U型闭合	是	是
3	女	63	左	545	1372	闭合	U型闭合	否	否
4	女	62	右	508	1054	闭合	U型闭合	是	是
5	女	59	左	611	1196	闭合	U型闭合	是	是
6	女	66	右	578	1012	闭合	U型闭合	是	是
7	男	55	左	963	1428	闭合	不规则闭合	否	否
8	女	68	右	557	1183	闭合	U型闭合	是	是
9	女	67	左	712	1377	闭合	V型闭合	是	否
10	女	70	右	618	1136	闭合	U型闭合	是	否
11	男	73	右	669	1505	闭合	不规则闭合	否	否
12	女	76	左	649	1068	闭合	U型闭合	是	是
13	男	71	左	713	1058	闭合	V型闭合	是	是
14	女	51	右	853	1467	闭合	V型闭合	否	否
15	男	56	右	709	1145	闭合	U型闭合	是	否
16	女	58	左	651	1180	闭合	U型闭合	是	是

1.2.3 术后随访 术后至少随访6mo。进行BCVA、眼压、裂隙灯显微镜、散瞳眼底检查、眼底照相、广角眼底照相、及黄斑区OCT等检查,记录并分析BCVA(LogMAR),参照文献[15-16],以手术后OCT测量的MH基底直径是否为0μm来确立裂孔是否闭合及闭合率,并按照中心凹轮廓对闭合裂孔形态进行分类:分为U形闭合(黄斑中心凹有组织,形态基本正常)、V形闭合(黄斑中心凹组织菲薄,陡峭性闭合)、不规则闭合(中心凹无明显细胞成分,瘢痕增生)、平坦状闭合(中心凹神经感觉层仍缺失)。同时检测外层结构包括EZ和ELM的完整性及连续性。观察并记录有无活动性出血、葡萄膜炎、眼内炎、玻璃体积血、网脱、脉络膜脱离等相关并发症的发生。术后视力评定标准:提高:较术前视力提高;不变:较术前视力无变化;下降:较术前视力下降。

统计学分析:采用SPSS21.0统计软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同组间定量资料比较行独立样本t检验,计数资料比较采用Fisher精确检验。分析各时间点测量值的差异性采用重复测量数据的统计分析,若存在差异,可进一步采用LSD-t检验进行两两比较。多组定量资料的比较采用单因素方差分析,若存在差异,可进一步采用LSD-t检验进行两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本信息 纳入研究的大直径IMH患者16例16眼基本特征见表1。其中,男4例4眼,女12例12眼。年龄51~76(平均 63.25 ± 7.22)岁。术前BCVA(LogMAR)为0.7~1.4(平均 1.15 ± 0.21);术前MH最小孔径为508~963(平均 659 ± 115.86)μm;基底径为1007~1505(平均 1222.25 ± 170.65)μm。

2.2 术后裂孔闭合率及BCVA 术后6mo随访,16例16眼大直径IMH完全闭合,闭合率100%。随访期内均未见裂孔复发。术前患者BCVA(LogMAR)平均值为 1.15 ± 0.21 ,术后3、6mo的BCVA(LogMAR)分别为 1.02 ± 0.19 , 0.87 ± 0.24 ,差异有统计学意义($F = 34.966, P < 0.01$);术后3、6mo患者的BCVA(LogMAR)较术前均有改善($P < 0.01$),且术后6mo BCVA(LogMAR)较术后3mo有改善($P < 0.01$)。术后6mo,BCVA提高13眼,视力不变3眼,无视力下降眼。

2.3 裂孔闭合形态和微结构及不同闭合形态下BCVA的改变 术后6mo随访,OCT所示的大直径IMH术后闭合形态及微结构(图1),其中11眼(69%)呈U型闭合;3眼(19%)呈V型闭合;2眼(13%)呈不规则闭合,无平坦状闭合眼。术后6mo的U型闭合组眼、V型闭合组眼、不规则闭合组眼的BCVA(LogMAR)分别为 0.75 ± 0.18 、 $1.05 \pm$

表2 术后三组闭合形态的 ELM 连续性构成比较 眼(%)

组别	ELM 连续	ELM 不连续
U 型闭合组	10(91)	1(9)
V 型闭合组	2(67)	1(33)
不规则闭合组	0	2(100)

表3 术后三组闭合形态的 EZ 连续性构成比较 眼(%)

组别	EZ 连续	EZ 不连续
U 型闭合组	7(64)	4(36)
V 型闭合组	1(33)	2(67)
不规则闭合组	0	2(100)

0.25、1.20±0.00, 差异有统计学意义 ($F=6.937, P<0.01$); 经 LSD- t 检验两两比较分析, U 型闭合组眼 BCVA 恢复明显优于 V 型闭合组眼和不规则闭合组眼, 差异有统计学意义 ($P=0.027, 0.007$), V 型闭合组 BCVA 与不规则闭合组比较, 差异无统计学意义 ($P=0.384$)。

术后 1mo 16 眼 ELM 及 EZ 结构恢复连续性分别为 8 眼 (50%)、3 眼 (19%); 术后 3mo ELM 及 EZ 结构恢复连续性分别为 10 眼 (63%)、6 眼 (38%); 术后 6mo ELM 及 EZ 结构恢复连续性分别为 12 眼 (75%)、8 眼 (50%)。术后 6mo, 16 眼中 12 眼 ELM 恢复连续性, 4 眼 ELM 结构未恢复连续性, ELM 结构恢复连续性与未恢复连续性者的 BCVA (LogMAR) 分别为 0.75±0.16、1.2±0.08。ELM 结构恢复连续性者其 BCVA 恢复更好, 差异有统计学意义 ($t=-5.29, P<0.01$)。

术后 6mo, U 形闭合组中分别有 10 眼 (91%) ELM 恢复连续性、7 眼 (64%) EZ 恢复连续性, V 型闭合组中有分别有 2 眼 (67%) ELM 恢复连续性、1 眼 (33%) EZ 恢复连续性, 不规则闭合组中未见 ELM、EZ 连续性恢复。比较 U 型闭合组, V 型闭合组, 不规则闭合组中 ELM 和 EZ 的连续性构成比, 三组间 ELM 连续性差异有统计学意义 ($P=0.027$, 表 2)。三组间 EZ 连续性差异无统计学意义 ($P=0.354$, 表 3)。

2.4 手术并发症 术中黄斑裂孔内填塞的瓣膜无移位且未见明显影响手术操作的并发症。术后未见活动性出血、一过性眼压增高、葡萄膜炎、视网膜医源性裂孔、视网膜脱离及脉络膜脱离、眼内炎、玻璃体积血等并发症的发生。

3 讨论

近年来, 大直径 IMH 也被认为是一种难治性 MH, 而常规 ILM 剥除术后裂孔闭合率较低, 即使 I 期闭合后, 裂孔形态往往呈 V 形或 W 形, 或扁平开口状即出现视网膜色素上皮层裸露、光感受器细胞的丢失、黄斑中心凹组织缺损, 从而导致视力预后不佳^[16]。因此各种基于内界膜不同处理的创新手术方式不断衍生, 包括 ILM 瓣翻转覆盖术、移植术等。但上述方法在手术过程中会面临由于气液交换过程中压力的不稳定而使倒置或移植的 ILM 瓣游离, 增加了手术操作的难度甚至可能造成手术的失败^[17]。目前有专家认为, 对于裂孔直径超过 800~1000 μm 的大直径 IMH, 无法仅通过松解周围视网膜的张力来使缺损的黄斑区组织愈合, 可以联合使用各类组织填塞技术, 填塞手术旨在为大直径裂孔神经上皮层的愈合提供纤维支架, 提高裂孔的解剖愈合率^[18]。由此可见, 对于大直径 IMH,

其治疗方式的改进、术后效果及预后仍然是目前研究的热点和重难点。

IMH 形成的病理过程中, 激活的 Müller 细胞可同时合成和分泌大量 NGF。作为一种经典的神经保护因子, NGF 参与调节神经细胞的生长、发育、分化、生存和损伤后再修复等过程, 对于交感神经元和感觉神经元的存活和维持至关重要^[19]。研究显示 NGF 可以激活酪氨酸激酶 A (tyrosine kinase A, TrkA)、磷脂酰肌 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K/Akt) 和细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal regulated kinase 2, ERK1/2) 等通路促进 Müller 细胞增殖和细胞周期进展, 同时减少视网膜损伤后的感光细胞和视网膜神经元的凋亡^[20-22]; Zhang 等^[23] 对兔 Müller 细胞和 ILM 进行共培养后发现, Müller 细胞和 ILM 共培养组中 Müller 细胞的增殖速率明显高于单纯 Müller 细胞组, 说明 ILM 可作为 Müller 细胞增殖的骨架。而添加外源性 NGF 后, Müller 细胞和 ILM 共培养组中 Müller 细胞的增殖速率则明显增高。由此可见, 鼠 NGF 是 Müller 细胞增殖及迁移中的关键调控因子, 它与 ILM 的协同作用对于促进 Müller 细胞的增殖和迁移具有至关重要的作用。

因此, 鉴于 NGF 在 Müller 细胞增殖及迁移中不可忽视的重要作用, 我们采用了 PPV 联合 ILM 填塞及鼠 NGF 注射观察该方法对于大直径 IMH 的临床疗效。刘丹宁^[24] 的研究证实, 目前已被 NMPA 批准用于临床治疗的鼠 NGF 在对 35 例视网膜色素变性患者进行反复玻璃体内注射 (30 $\mu\text{g}/0.15\text{mL}$, 玻璃体腔内终浓度约为 6 $\mu\text{g}/0.15\text{mL}$) 后, 可以显著保护视网膜色素上皮且无明显的毒性反应和副作用, 安全有效。同时在实验性视网膜变性和光损伤动物模型中进行了安全性评估^[25-28]。因此我们采用了相同的 NGF 浓度, 且在随访过程中并未发现毒性作用或异常组织反应。

在我们的研究结果中, 术后大直径 IMH 的闭合率达到 100%, 患者术后 3、6mo 的 BCVA 明显优于术前。其中 U 形闭合比例最高, 且 U 型闭合组眼的 BCVA 恢复明显优于 V 型闭合组眼和不规则闭合组眼。手术后 6mo, U 形闭合组中分别有 10 眼 (91%)、7 眼 (64%) 的 ELM、EZ 恢复连续性, 其中 ELM 连续性恢复明显高于其他两组, 且视力较 ELM 结构不完整者恢复更佳。说明 ELM 的完整性是术后 BCVA 恢复的关键, 对黄斑区感光细胞的重塑和视功能的提高至关重要, 该结论也与既往研究结果一致^[29]。同时 Mitamura 等^[30] 研究发现术后早期 ELM 的连续性和完整性是后期 EZ 重塑的关键。本研究也证实了这一结论, 术后早期 1mo ELM 结构恢复连续性的患眼数目明显多于 EZ 恢复连续性的患眼, 而 EZ 在其后的随访中也逐渐恢复其连续性。但术后 6mo U 型闭合组中 EZ 的连续性与其他两组相比差异无统计学意义的原因可能与随访时间尚短有关。2 眼不规则型闭合眼黄斑区的强反射团块甚至瘢痕修复考虑主要与手术中填塞的内界膜组织堆积、胶质细胞的过度增生有关, 这也是术后只能达到解剖愈合, ELM 及 EZ 结构的完整性受到影响及视功能恢复欠佳的重要原因。因此术中应尽量对填塞的 ILM 加以修剪, 与孔径大小基本相似, 避免组织卷曲和堆积, 则更有利于术后黄斑结构和功能的恢复。

综上所述,PPV联合ILM填塞及鼠NGF注射治疗大直径IMH是安全有效的,进一步证实了NGF与ILM的协同作用大大促进了大直径IMH的闭合、黄斑微结构的完整性恢复及视功能的改善。但本研究是回顾性分析,且样本量尚少,缺乏患者主观满意度问卷调查,今后临床中应增加样本量、延长随访时间并进行多中心随机对照实验加以验证,其远期疗效和视功能的恢复仍需要结合多焦视网膜电图、微视野等检查进一步评估。

参考文献

- 1 Sabry D, El-Kannishy A, Kamel R, et al. Correlation between en face optical coherence tomography defects of the inner retinal layers and ganglion cell inner plexiform layer analysis after internal limiting membrane peeling for idiopathic full-thickness macular hole. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(9):OCT444-OCT450
- 2 Wilczyński T, Heinke A, Niedzielska-Krycia A, et al. Optical coherence tomography angiography features in patients with idiopathic full-thickness macular hole, before and after surgical treatment. *Clin Interv Aging* 2019;14:505-514
- 3 Ittarat M, Somkijrungrong T, Chansangpetch S, et al. Literature review of surgical treatment in idiopathic full-thickness macular hole. *Clin Ophthalmol* 2020;14:2171-2183
- 4 Dai Y, Dong F, Zhang X, et al. Internal limiting membrane transplantation for unclosed and large macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(11):2095-2099
- 5 Friedrich J, Bleidißel N, Klaas J, et al. Großes Makulaforamen - immer eine schlechte Prognose? *Der Ophthalmol* 2021;118(3):257-263
- 6 Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, et al. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology* 2010;117(10):2018-2025
- 7 Xu Q, Luan J. Internal limiting membrane flap technique in macular hole surgery. *Int J Ophthalmol* 2020;13(5):822-831
- 8 Rossi T, Trillo C, Ripandelli G. Autologous internal limiting membrane transplant for recurrent idiopathic macular holes. *Eur J Ophthalmol* 2021;31(2):656-663
- 9 Chen SN, Yang CM. Lens capsular flap transplantation in the management of refractory macular hole from multiple etiologies. *Retina* 2016;36(1):163-170
- 10 Rizzo S, Caporossi T, Tartaro R, et al. A human amniotic membrane plug to promote retinal breaks repair and recurrent macular hole closure. *Retina Phila Pa* 2019;39(Suppl 1):S95-S103
- 11 Hernández-Da Mota SE. Autologous retinal transplantation with the use of air tamponade for the treatment of a primary large chronic macular hole. *Case Rep Ophthalmol* 2021;12(1):124-128
- 12 Bringmann A, Unterlauff JD, Barth T, et al. Müller cells and astrocytes in tractional macular disorders. *Prog Retin Eye Res* 2021;100977
- 13 Otteson DC, Phillips MJ. A conditional immortalized mouse Müller glial cell line expressing glial and retinal stem cell genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5991-6000
- 14 Bringmann A, Unterlauff JD, Barth T, et al. Different modes of full-

- thickness macular hole formation. *Exp Eye Res* 2021;202:108393
- 15 Wakely L, Rahman R, Stephenson J. A comparison of several methods of macular hole measurement using optical coherence tomography, and their value in predicting anatomical and visual outcomes. *Br J Ophthalmol* 2012;96(7):1003-1007
- 16 Michalewska Z, Michalewski J, Cisiecki S, et al. Correlation between foveal structure and visual outcome following macular hole surgery: a spectral optical coherence tomography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(6):823-830
- 17 Kim SH, Kim HK, Yang JY, et al. Visual recovery after macular hole surgery and related prognostic factors. *Korean J Ophthalmol* 2018;32(2):140-146
- 18 赵培泉, 吕骄. 玻璃体切割手术治疗难治性黄斑裂孔的手术策略. *中华眼底病杂志* 2020;36(7):495-498
- 19 Wang QC, Sheng W, Yi CJ, et al. Retrobulbarly injecting nerve growth factor attenuates visual impairment in streptozotocin-induced diabetes rats. *Int Ophthalmol* 2020;40(12):3501-3511
- 20 Wang J, He C, Zhou T, et al. NGF increases VEGF expression and promotes cell proliferation via ERK1/2 and AKT signaling in Müller cells. *Mol Vis* 2016;22:254-263
- 21 Vogler S, Hollborn M, Berk BA, et al. Ischemic regulation of brain-derived neurotrophic factor-mediated cell volume and TrkB expression in glial (Müller) and bipolar cells of the rat Retina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(3):497-503
- 22 Kimura A, Namekata K, Guo XL, et al. Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. *Int J Mol Sci* 2016;17(9):1584
- 23 Zhang L, Li X, Lin X, et al. Nerve growth factor promotes the proliferation of Müller cells co-cultured with internal limiting membrane by regulating cell cycle via Trk-A/PI3K/Akt pathway. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):130
- 24 刘丹宁. 玻璃体腔注射鼠神经生长因子治疗视网膜色素变性的临床前研究. 第三军医大学 2009年
- 25 Sacchetti M, Mantelli F, Rocco ML, et al. Recombinant human nerve growth factor treatment promotes photoreceptor survival in the retinas of rats with retinitis pigmentosa. *Curr Eye Res* 2017;42(7):1064-1068
- 26 Rocco ML, Balzamino BO, Aloe L, et al. NGF protects corneal, retinal, and cutaneous tissues/cells from phototoxic effect of UV exposure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(4):729-738
- 27 Fudalej E, Justyniarska M, Kasarek K, et al. Neuroprotective factors of the Retina and their role in promoting survival of retinal ganglion cells: a review. *Ophthalmic Res* 2021;64(3):345-355
- 28 Salvinelli F, Frari V, Capuano F, et al. Endogenous nerve growth factor stimulation: effects on auditory pathway neural cells in a mouse model. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(20):7013-7019
- 29 Elhusseiny AM, Schwartz SG, Flynn HW Jr, et al. Long-term outcomes after macular hole surgery. *Ophthalmol Retina* 2020;4(4):369-376
- 30 Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, Katome T, et al. Photoreceptor impairment and restoration on optical coherence tomographic image. *J Ophthalmol* 2013;2013:518170