

内界膜剥除在过去三十年间是如何革新黄斑手术的

Peter Wiedemann, 惠延年(译)

引用: Peter Wiedemann, 惠延年(译). 内界膜剥除在过去三十年间是如何革新黄斑手术的. 国际眼科杂志 2023; 23(7): 1057-1060

作者单位: (04103) 德国莱比锡, 莱比锡大学医学院

译者单位: (710032) 中国陕西省西安市, 空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所

作者简介



Peter Wiedemann 国际眼科理事 (ICO) 前任主席; 国际眼科科学院 (AOI) 院士、前任秘书长; *International Journal of Ophthalmology* (IJO)/《国际眼科杂志》(IES) 共同主编; 世界眼科大会 (WOC) 学术委员会原主席; 德国科学院院士, 德国眼科学会 (DOG) 原主席; 德国莱比锡大学原常务副校长、眼科医院院长; Club Jules Gonin 执行委员 (2000-2006); *Ryan's Retina* 第 6、7 版共同主编; 中华眼科学会 2020 国际金奖获得者; 中国空军军医大学 (第四军医大学) 客座教授; 世界著名视网膜眼底病专家, 发表论文 645 余篇, 主编/参编专著 8 部以上。

译者简介



惠延年 空军军医大学 (第四军医大学) 西京医院眼科教授、主任医师、博士研究生导师; 国家人事部/总政治部“有突出贡献中青年专家”(1998); 国家教委“做出突出贡献的中国学位获得者”(1991); “眼科学国家重点实验室”“眼视光学和视觉科学国家重点实验室”原学术委员; 《国际眼科杂志》中、英文版主编, *Ophthalmologica* 编委; 《中华眼科杂志》《中华眼底病杂志》原副主编/顾问; 美国外科学会“国际客座学者”(1984); 国际眼底病专家学会 (Club Jules Gonin) 原会员; 全国高等医药院校统编教材《眼科学》第五、六版主编, 四、七版参编; 主/参编著作《眼科全书》, *Ryan's Retina* 等 30 余部; 发表论文综述等 740 篇 (含 SCI 收录 70 余篇); 获国家科技进步奖 1 项, 军队/省部级二等奖 10 余项; 培养研究生 110 余名。

通讯作者: Peter Wiedemann. wiedemann@medizin.uni-leipzig.de

收稿日期: 2023-05-14 修回日期: 2023-05-24

译者按

内界膜剥除术是过去 30a 间黄斑手术的重大创新。经过各种改良, 现已成为黄斑手术的标准操作。但剥除黄斑部作为视网膜和玻璃体之间结构界面的 Müller 细胞基底膜,

怎样获得最佳疗效和避免不良后果, 仍是需要探索的问题。鉴于本刊共同主编 Peter Wiedemann 教授在视网膜外科领域长期的卓越贡献、以及他们团队近年来在中心凹再生方面取得的重要进展, 我们特别邀请他撰写本篇述评。他欣然在 2wk 内完成了这篇纵览全局、提纲挈领、深刻洞见、简明有据、闪耀着智慧光芒的文章。其中概括了内界膜剥除的历史、理由、技术与适应证、范围大小、不良后果, 以及难治性黄斑裂孔的手术。既有对目前认知的肯定, 也提出了存在的问题, 值得我们细读思考。为了方便一些同道的阅读, 特此全文译出。

关键词: 内界膜剥除术; 黄斑手术; 革新

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.7.01

How internal limiting membrane peeling revolutionized macular surgery in the last three decades

Peter Wiedemann

Medical Faculty, Leipzig University, Leipzig 04103, Germany

Correspondence to: Peter Wiedemann, Medical Faculty, Leipzig University, Leipzig 04103, Germany. Peter.wiedemann@medizin.uni-leipzig.de

Received: 2023-05-14 Accepted: 2023-05-24

Abstract

• As a major innovation in macular surgery over the past 30 years, internal limiting membrane peeling has now become standard operation after all-round improvements. However, how to achieve optimal response and avoid poor prognosis by peeling the internal limiting membrane, which is the basement membrane of the Müller cells representing the structural interface between retina and vitreous, still needs to be explored. Prof. Peter Wiedemann, the co-editor-in-chief of our journal, in view of his long-term outstanding contributions to retinal surgery and the important progress his team has made in foveal regeneration, wrote this review with a special invitation. He gladly completed this article in 2wk, which is comprehensive, outlined, insightful, concise and shining with wisdom. It summarizes the history, rationale, techniques, indications, size and adverse outcomes of internal limiting membrane peeling and the surgery for refractory macular hole. It not only affirms current cognition, but raises existing problems, which are

worthy reading and reflecting, so it was translated for readers' convenience.

• KEYWORDS: internal limiting membrane peeling; macular surgery; innovation

Citation: Wiedemann P. How internal limiting membrane peeling revolutionized macular surgery in the last three decades. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(7):1057-1060

0 内界膜剥除的历史发展

意大利解剖学家 Filippo Pacini 在 1844 年发现了内界膜^[1]。内界膜是视网膜 Müller 细胞的基底膜,代表视网膜和玻璃体之间的结构界面。黄斑内界膜最厚,为 2.5 μm ,逐渐变薄至玻璃体基部的 0.5 μm ^[2]。内界膜对视网膜和视神经的早期发育很重要,但随着年龄增长内界膜变厚,或当细胞在其上生长并对视网膜施加牵引力时,就会引起问题。

从视网膜上移除内界膜(内界膜剥除)是影响玻璃体黄斑界面(VMI)的各种疾病的常用手术方法。这些病变包括黄斑裂孔、黄斑前膜、(术后)视网膜前膜、糖尿病性黄斑水肿、视网膜脱离、视网膜静脉阻塞、玻璃体黄斑牵拉、视盘小凹黄斑病变以及 Terson 综合征。

在 1980 年代后期,人们认为内界膜剥除是治疗玻璃体视网膜疾病的一种手术选择。Morris 等^[3]在 1990 年报道了首例 Terson 综合征伴黄斑内界膜下出血患者的内界膜剥除。他们假设内界膜剥除可以用于其他牵拉性黄斑病变。Kelly 等^[4]进行了玻璃体切除术,切除了后皮质玻璃体以缓解对黄斑的牵拉力,显示内界膜剥除作为治疗全层黄斑裂孔(FTMH)的可能疗法。尤其是在引入内界膜剥除之后,已报告原发性黄斑裂孔手术的闭合率高达 95%,伴有视力的显著改善^[5]。2010 年,“内界膜翻瓣”技术提高了闭合率^[6]。同时,在方法上也从全剥除到翻瓣、到仅做颞侧剥除及颞侧瓣膜,以减轻其不良影响,提高手术效果。使用染料做内界膜染色,也被称为“染色玻璃体切除术”,使视网膜表面的剥除更精确、完全,可能也更少创伤^[7]。为比较手术技术和结果,统一的和不断改变的分类系统是必需的^[8]。

1 内界膜剥除的理由是什么

内界膜剥除被认为可通过各种机制改善 FTMH 的闭合。尽管内界膜只有几微米厚,但它对视网膜硬性有显著作用,去除它可增加视网膜的顺应性,有助于裂孔闭合。还可能改善内层视网膜的氧供。手术剥除内界膜去除了残留于黄斑的、可施加残余切向牵拉力的玻璃体皮质,抑制术后视网膜前膜的形成和继发性切向牵拉力。最后,内界膜的去除,伴有对 Müller 细胞足板的创伤,可能引起视网膜胶质细胞增生反应,从而增强黄斑裂孔的修复^[9]。

我们已经提出,由 Müller 细胞介导的组织运动在个体发育过程中产生中心凹,也可能在黄斑裂孔闭合中发挥作用^[10-11]。我们认为中心凹形态的正常再生是通过 Müller 细胞介导的组织运动进行的,而没有细胞增生。相反,不规则的中心凹再生部分是由 Müller 细胞和视网膜色素上

皮(RPE)细胞的增生进行的^[12]。黄斑裂孔手术后的愈合变化包括视网膜内层外移和光感受器的内移。这些变化导致愈合的中心凹的外观接近正常预期的中心凹构型,并伴有视力提高。成凹过程、光感受器内移和内层视网膜外移不一定完全发生在每只术后眼^[13]。

2 内界膜剥除的技术与适应证

25G 器械系统允许最小的侵入性和内界膜剥除后更快地恢复。在去除玻璃体和后皮质之后,用气体填塞封闭黄斑裂孔,促进愈合。这一手术的结果在形态学和功能方面令人满意。然而,一些因素对初始闭合率有负面影响,如眼轴伸长、黄斑裂孔直径大、症状持续时间长等。对于持久存在的裂孔,二次手术可能使裂孔闭合。为便利内界膜剥除,使用辅助染料使内界膜更明显可见。可以直接用镊子抓住内界膜,也可用刮膜器制造一个瓣,再以平行于视网膜的圆周运动剥除。将内界膜从眼内取出或用之于填充裂孔。一种变更的、保留中心凹内界膜的剥除术式,是保留了中心凹的内界膜,以减少并发症的风险并保持视觉功能^[14-15]。

研究表明,内界膜剥除能提高视力和黄斑裂孔闭合率,减低中心凹厚度,改善中心凹的形态。虽然该技术需要额外的术中药剂、器械和手术时间,但剥除还是不剥除已不再是问题。这种技术现已被广泛采用为一种标准做法。该方法的确切改进取决于几个因素,如术者的偏好、患者的特征和临床情况。很难说哪一种方法最好,因为每种方法都有利弊:(1)对于较小的黄斑裂孔,尤其是小于 250 μm 的裂孔,内界膜剥除的必要性更具争议^[16]。与标准技术相比,小的 FTMH 手术修复与内界膜剥除和翻瓣会延迟中心凹结构的修复,并且中心凹的敏感度也较低^[17]。(2)与内界膜瓣充填技术相比,内界膜翻瓣覆盖技术能更优地重建视网膜外层,术后最佳矫正视力有更多改善^[18]。(3)用翻瓣或带蒂的瓣膜似乎更适合原发性 FTMH,而游离瓣有利于难治性 FTMH^[19]。(4)已确认特殊类型 FTMH 的手术闭合率较低。大的(>400 μm)、慢性(>6~12mo)和外伤性 FTMH 的闭合率较低,大多数术者在这些种情况下总是剥除内界膜。(5)大裂孔(400~550 μm)和特大裂孔(550~800 μm)可分别用内界膜剥除和制瓣膜技术成功处理^[8]。(6)毋庸置疑,内界膜剥除适用于大的、慢性的、近视的以及创伤性的黄斑裂孔。其中的一些病例,内界膜翻瓣手术可能有更大的作用。在所有病例,小的和最近发生的黄斑裂孔可以不需要内界膜剥除,而中、小型黄斑裂孔可能受益于越来越多的、内界膜剥除的替代选择。(7)黄斑裂孔边缘操作(按摩—译者注)对所有难治性、持久性裂孔病例有效,且闭合率高^[20]。(8)近视性黄斑视网膜劈裂(MFS)是牵拉引起的病变。可导致视网膜增厚、囊样腔隙、中心凹脱离(称之为近视中心凹劈裂)、板层或全层黄斑裂孔^[21]。这些病变均受益于内界膜剥除。术者越来越多地选择内界膜剥除与内界膜制瓣。翻瓣可能是最好的方法。在 MFS 眼,保留中心凹的内界膜剥除可能获得更好的视力结果,并减低术后 FTMH 发生的风险^[22]。(9)视网膜前膜(ERM)的特征是视网膜内表面的细胞增生,而内界膜剥除是唯一被证明的预防措施。

3 内界膜剥除的大小

目前对于黄斑裂孔手术中内界膜的最佳剥除范围尚无认同的参数。大多数手术医生的目标是围绕中心凹,中心剥除大约以一个视盘直径为半径的内界膜,但报道从0.5个视盘直径到3个或更多不等。在失败病例的补救手术中,扩大内界膜剥除面积可导致裂孔闭合,一些作者争辩在所有病例中都做内界膜大面积剥除。一项前瞻性研究比较3mm与5mm的内界膜剥除,显示裂孔闭合率无显著差异,但较小的剥除组视力效果更好,视网膜神经纤维层变薄较少,特别是颞侧的^[23]。相反,另一项随机对照研究以直径为0.75和1.5视盘直径为半径的剥除,显示在视力结果上没有差异,但在改善视物变形上确实发现较大的剥除有益^[24]。内界膜剥除面积的范围与术后几种改变的程度密切相关,包括视盘中心凹距离缩短,神经纤维层分离(DONFL)呈现的范围,与术后视力也明显相关。因此,在黄斑裂孔手术中,内界膜的最佳剥除量仍有待确定。假设,对于一定大小的黄斑裂孔,可能存在一个最小的内界膜剥除面积,以允许有足够降低的视网膜顺应性能使裂孔闭合。这个面积可能随裂孔的长期性和其他因素而变化。更大地内界膜剥除将确保超过这个阈值,代价是更显著的内层视网膜变化和潜在的视功能下降。

4 内界膜剥除的不良后果

剥除内界膜可提高黄斑裂孔手术的成功率。因此,在黄斑裂孔手术所有病例中,剥除内界膜是一种常见做法。然而,即使是最完美的内界膜剥除也会对视网膜结构和功能带来影响,这对一些患者可能是不利的。内界膜剥除的具体技术和器械、术者的技能以及使用的任何染色染料都可能增加风险^[25]。一些研究证明术后改变可能影响视功能^[26]。(1) Müller细胞对维持视网膜的完整性和功能至关重要。它们横跨整个视网膜厚度,并与各种视网膜细胞相互作用,包括光感受器和神经节细胞。内界膜剥除不可避免地损伤Müller细胞足板,并可能引起一些内层视网膜组织的丢失^[27]。这种损害的程度和后果仍不清楚且有争议。一些研究报道了内界膜剥除后视网膜形态、电生理和代谢的变化,而另一些研究却没有发现显著或有益的影响。(2)已观察到DONFL定位于内界膜剥除的区域。未见视力障碍(视力、视野检查和SLO微视野检查)。DONFL的出现可能是由于神经纤维的重排而不是丢失或损伤。(3)内界膜剥除后黄斑可发生其它形态学改变,如颞侧变薄、拱区视网膜神经纤维层增厚、视盘中心凹距离减少;这些解剖上的改变并不影响视功能^[28]。(4)用于染色内界膜的染料有助于剥除。用染料剥除的潜在并发症之一是染料毒性,它会影响视网膜的功能和结构。一些发色团,如吲哚菁绿(ICG),由于其光氧化特性、高渗透压或高浓度,可能引起视网膜毒性。视网膜毒性可表现为视野缺损、神经纤维层厚度减低、RPE或神经节细胞损伤。因此,ICG应谨慎、仅在低浓度和短暴露时间下使用。一种更安全的替代品是亮蓝,对内界膜有选择性的亲和力,在等渗溶液中提供良好的染色。它是目前内界膜剥除的金标准染料。(5)染色玻璃体切除术的另一个潜在并发症是光毒性损伤,这可能是由于手术过程中暴露于强光下发生的。光毒性损伤可影响光感受器和RPE细胞,导致视力丧失。

5 难治性黄斑裂孔的手术

随着现代影像技术的出现,Kelly和Wendel的创举已被改进为更复杂的技术来治疗难治性黄斑裂孔,包括内界膜剥除、翻转内界膜(i-ILM)、翻瓣、带蒂的内界膜瓣、回缩内界膜、自体游离内界膜瓣、非内界膜移植、人羊膜(hAM)移植、辅助脉络膜视网膜膜黏接剂,以及实验性间充质干细胞(MSCs)。其它研究方法包括松解性拱区视网膜切开术、视网膜下灌注和水分离^[24]。

Frisina等^[29]评估了不同手术技术对经扁平部玻璃体切除术和内界膜剥除无效的FTMHs的疗效。主要观察结果为难治性FTMH的闭合率和最佳矫正视力(BCVA)的改善。确定了10种手术技术亚组:自体浓缩血小板(APC)、晶状体囊膜移植(LCFT)、自体游离内界膜瓣移植(游离内界膜瓣)、内界膜剥除扩大、黄斑裂孔水分离(MHH)、自体视网膜移植(ARG)、硅油(SO)、hAM、裂孔周围松解性视网膜切开术、拱区颞侧视网膜切开术。各亚组间难治性FTMH的愈合率具有可比性;未发现显著的异质性。BCVA的改善与手术技术密切相关,在亚组间存在显著异质性。确定了BCVA改善程度相似的3类手术技术亚组:BCVA高度改善(hAM)、中度改善(APC、ARG、LCFT、MHH、SO)以及低度改善(游离内界膜皮瓣、剥除扩大、拱区颞侧视网膜切开术)。在治疗难治性FTMH的视力恢复方面,最有效的技术是hAM、晶状体囊膜和APC,它们比游离内界膜瓣获得更好的功能效果。考虑到手术替代方案具有相同的解剖和功能结果,MHH、ARG、中心凹周围松解和拱区颞侧视网膜切开术涉及复杂和不必要的手术步骤。业已描述了APC的不同预后参数^[30]。

6 结论

在过去的30年间,内界膜剥除经过各种改良,已成为黄斑手术的标准方法。内界膜剥除的基本原理是去除Müller细胞的刚性基底膜。这增加了裸露的黄斑的弹性;当视网膜组织再次经历中心凹形成的各个步骤后,裂孔就可以闭合^[31]。

复发性或持续性黄斑裂孔的最佳术式仍在研究中。辅助药物像APC和hAM为持久的裂孔提供了有效的治疗选择。所有的选择都应在随机试验中进行评估,如果无法做到这一点,则应通过密切的国际合作进行评估^[8,20,32]。

参考文献

- 1 Bentivoglio M, Pacini P, Filippo Pacini: a determined observer. *Brain Res Bull* 1995;38(2):161-165
- 2 Foos RY. Vitreoretinal juncture; topographical variations. *Invest Ophthalmol* 1972;11(10):801-808
- 3 Morris R, Kuhn F, Witherspoon CD. Internal limiting membrane removal with vitrectomy. Results of a new surgical technique. *Ophthalmology* 1990;97(7):972-977
- 4 Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol* 1991;109(5):654-659
- 5 Eckardt C, Eckardt U, Groos S, et al. Removal of the internal limiting membrane in macular holes. Clinical and morphological findings. *Ophthalmology* 1997;94(8):545-551
- 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 Kadosono K, Itoh N, Uchio E, *et al.* Staining of internal limiting membrane in macular hole surgery. *Arch Ophthalmol* 2000;118(8):1116-1118
- 8 Rezende FA, Ferreira BG, Rampakakis E, *et al.* Surgical classification for large macular hole: based on different surgical techniques results; the CLOSE study group. *Int J Retina Vitreous* 2023;9(1):4
- 9 Chatziralli IP, Theodosiadis PG, Steel DHW. Internal limiting membrane peeling in macular hole surgery; why, when, and how? *Retina* 2018;38(5):870-882
- 10 Bringmann A, Syrbe S, Görner K, *et al.* The primate fovea: structure, function and development. *Prog Retin Eye Res* 2018;66:49-84
- 11 Bringmann A, Duncker T, Jochmann C, *et al.* Spontaneous closure of small full-thickness macular holes: presumed role of Müller cells. *Acta Ophthalmol* 2020;98(4):e447-e456
- 12 Bringmann A, Jochmann C, Unterlauff JD, *et al.* Different modes of foveal regeneration after closure of full-thickness macular holes by (re) vitrectomy and autologous platelet concentrate. *Int J Ophthalmol* 2020;13(1):36-48
- 13 Spaide RF. Healing mechanisms after macular hole repair suggests process of foveation. *Retina* 2023;43(4):539-546
- 14 Marques RE, Sousa DC, Leal I, *et al.* Complete ILM peeling versus inverted flap technique for macular hole surgery: a meta-analysis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2020;51(3):187-A2
- 15 Wang YL, Zhao XY, Zhang WF, *et al.* Fovea-sparing versus complete internal limiting membrane peeling in vitrectomy for vitreomacular interface diseases: a systematic review and meta-analysis. *Retina* 2021;41(6):1143-1152
- 16 Tadayoni R, Gaudric A, Haouchine B, *et al.* Relationship between macular hole size and the potential benefit of internal limiting membrane peeling. *Br J Ophthalmol* 2006;90(10):1239-1241
- 17 Iuliano L, Corbelli E, Bandello F, *et al.* Inverted internal limiting membrane flap for small-sized (250 μm) full-thickness macular hole: anatomical and functional outcome. *Retina* 2023;43(4):547-554
- 18 Chen GH, Tzekov R, Jiang FZ, *et al.* Inverted ILM flap technique versus conventional ILM peeling for idiopathic large macular holes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2020;15(7):e0236431
- 19 Kalur A, Muste J, Singh RP. A review of surgical techniques for the treatment of large idiopathic macular holes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2022;53(1):52-61
- 20 Schönbach EM, Knight DK, Wu CY, *et al.* Direct macular hole manipulation results in high success rate in secondary macular hole repair. *Retina* 2023;43(4):555-559
- 21 Matsumae H, Morizane Y, Yamane S, *et al.* Inverted internal limiting membrane flap versus internal limiting membrane peeling for macular hole retinal detachment in high myopia. *Ophthalmol Retina* 2020;4(9):919-926
- 22 Azuma K, Hirasawa K, Araki F, *et al.* Fovea-sparing as opposed to total peeling of internal limiting membrane for myopic foveoschisis: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmol Retina* 2021;5(7):670-679
- 23 Modi A, Giridhar A, Gopalakrishnan M. Comparative analysis of outcomes with variable diameter internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole repair. *Retina* 2017;37(2):265-273
- 24 Bae K, Kang SW, Kim JH, *et al.* Extent of internal limiting membrane peeling and its impact on macular hole surgery outcomes: a randomized trial. *Am J Ophthalmol* 2016;169:179-188
- 25 Abdul-Kadir MA, Lim LT. Update on surgical management of complex macular holes: a review. *Int J Retina Vitreous* 2021;7(1):75
- 26 Gelman R, Stevenson W, Prospero Ponce C, *et al.* Retinal damage induced by internal limiting membrane removal. *J Ophthalmol* 2015;2015:939748
- 27 Wolf S, Schnurbusch U, Wiedemann P, *et al.* Peeling of the basal membrane in the human retina. *Ophthalmology* 2004;111(2):238-243
- 28 Morescalchi F, Costagliola C, Gambicorti E, *et al.* Controversies over the role of internal limiting membrane peeling during vitrectomy in macular hole surgery. *Surv Ophthalmol* 2017;62(1):58-69
- 29 Frisina R, Gius I, Tozzi L, *et al.* Refractory full thickness macular hole: current surgical management. *Eye (Lond)* 2022;36(7):1344-1354
- 30 Degenhardt V, Busch C, Jochmann C, *et al.* Prognostic factors in patients with persistent full-thickness idiopathic macular holes treated with re-vitrectomy with autologous platelet concentrate. *Ophthalmologica* 2019;242(4):214-221
- 31 Bringmann A, Wiedemann P. The Fovea. Structure, Function, Development, and Tractional Disorders. *Academic Press* 2022
- 32 Moysidis SN, Koulisis N, Adrean SD, *et al.* Autologous retinal transplantation for primary and refractory macular holes and macular hole retinal detachments: the global consortium. *Ophthalmology* 2021;128(5):672-685