

黄斑前膜的研究现状

房国凤, 高荣玉, 徐鑫彦

作者单位: (261000) 中国山东省潍坊市, 潍坊眼科医院
作者简介: 房国凤, 毕业于潍坊医学院, 硕士, 住院医师, 研究方向: 视网膜病。
通讯作者: 徐鑫彦, 毕业于潍坊医学院, 硕士, 主治医师, 研究方向: 视网膜病。76469587@qq.com
收稿日期: 2017-02-20 修回日期: 2017-06-28

Current research status of macular epiretinal membrane

Guo-Feng Fang, Rong-Yu Gao, Xin-Yan Xu

Weifang Eye Hospital, Weifang 261000, Shandong Province, China
Correspondence to: Xin-Yan Xu. Weifang Eye Hospital, Weifang 261000, Shandong Province, China. 76469587@qq.com
Received: 2017-02-20 Accepted: 2017-06-28

Abstract

• Epiretinal membrane (ERM) is a relatively common macular disease that forms along the surface of the internal limiting membrane (ILM) of the retina to some reason. The pathogenesis is not clear. Microincision vitrectomy surgery has been confirmed as a minimally invasive and very safe modality of treatment. Deciding when to perform a vitrectomy can be difficult. There are many factors which can affect the postoperative visual acuity, such as age, the thickness of macular, integrity of photoreceptor inner segment/outer segment (IS/OS) junction.

• KEYWORDS: macular epiretinal membrane; pathogenesis; time of surgery; vision

Citation: Fang GF, Gao RY, Xu XY. Current research status of macular epiretinal membrane. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(8):1469-1472

摘要

黄斑前膜是由于某种原因引起的眼内某些细胞沿着视网膜内表面生长形成的纤维增生膜, 发病机制尚未明确。目前治疗黄斑前膜的主要方法是双通道玻璃体切割手术, 关于手术时机的选择尚无定论。影响患者术后最佳矫正视力的因素很多, 如年龄、黄斑中心凹厚度、椭圆体区结构的完整性等。

关键词: 黄斑前膜; 发病机制; 手术时机; 视力

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.8.17

引用: 房国凤, 高荣玉, 徐鑫彦. 黄斑前膜的研究现状. 国际眼科杂志 2017;17(8):1469-1472

0 引言

黄斑前膜 (macular epiretinal membrane, MEM) 是一种累及黄斑的在视网膜内界膜表面形成的疾病。根据是否继发于其他眼内疾病, MEM 分为两种类型。其中继发性黄斑前膜继发于多种眼内疾病: 包括视网膜血管疾病、内眼炎症性疾病、视网膜脱离等。特发性黄斑前膜的发生发展无明显眼部疾病病史。Messmer 等^[1] 从组织学角度将黄斑前膜分为两类: 一类是细胞成分单一的黄斑前膜, 主要细胞成分为胶质细胞; 一类是细胞成分复杂的黄斑前膜, 包括胶质细胞、纤维细胞、巨噬细胞、视网膜色素上皮细胞等。Wilkins 等^[2] 根据光学相干断层扫描仪 (optical coherence tomography, OCT) 检查结果提供的形态学特征的不同, 将 MEM 分为两类: 一类为增殖膜与视网膜表面呈点状粘连; 一类为增殖膜与视网膜表面呈连续性粘连。

1 常用检查方法

OCT 检查是诊断黄斑前膜常用的检查方法, 可以在术前充分显示黄斑前膜及黄斑区视网膜的解剖结构, 术后可以判断黄斑前膜是否有残留, 客观地评价黄斑区视网膜形态结构及功能的恢复程度^[3]。OCT 图像上黄斑前膜的形态表现多样^[4]: (1) 黄斑区视网膜呈现高反光条带, 与视网膜组织呈现鲜明对比, 视网膜结构无明显改变; (2) 黄斑区视网膜呈高反光条带, 黄斑中心凹正常曲线消失, 中心凹变浅或消失, 黄斑区视网膜水肿增厚, 神经上皮层下方可见囊样暗区; (3) 视网膜表面增殖膜, 与视网膜粘连紧密并牵拉视网膜形成皱褶, 黄斑区视网膜神经上皮层间或者下方可见大小不等的囊样暗区; (4) 黄斑区视网膜表面增殖膜牵拉视网膜高起, 黄斑中心凹处呈陡帕状改变, 形成假孔, 孔底部神经上皮层尚未缺失, 孔缘处视网膜明显增厚; (5) 黄斑区视网膜前膜伴有板层黄斑裂孔形成, 黄斑中心凹处呈边缘锐利的陡峭状改变, 裂孔底部神经上皮层部分缺失, 黄斑中心凹周围可见光带明显增强的增殖膜, 黄斑区视网膜水肿增厚; (6) 黄斑中心凹处形成边缘锐利的真性裂孔, 孔底部视网膜神经上皮层全层断裂缺失, 裂孔周围视网膜内部形成大的解离腔, 孔缘周围可见增殖膜牵拉视网膜, 黄斑区水肿, 视网膜增厚。

眼底荧光血管造影 (fluorescence fundus angiography, FFA) 黄斑前膜的 FFA 检查^[5] 可表现为以下几种情况: (1) FFA 无明显异常荧光, 黄斑区视网膜可见小血管变形及细小皱褶; (2) FFA 显示造影后期黄斑区小血管有不同程度的荧光渗漏和造影晚期微血管瘤样荧光渗漏, 可见黄斑区水肿、视网膜皱褶、大血管弓向中央移位、小血管明显迂曲, 可显示黄斑前膜的范围; (3) 伴有黄斑裂孔, 眼底相可清晰显示裂孔边缘, FFA 呈透见荧光; (4) 伴有黄斑囊样水肿, 眼底相显示黄斑区呈花瓣样阴影, FFA 造影晚期呈花瓣样强荧光渗漏。

2 发病机制

黄斑前膜的发病机制尚未明确。玻璃体视网膜界面由玻璃体基底部、玻璃体后皮质与视网膜内界膜构成。玻璃体基底部借Ⅱ型胶原垂直插入内界膜形成紧密连接,玻璃体后皮质区则经“分子胶”模型、新糖蛋白模型及核纤层蛋白细胞模型形成相对松散的连接。随着年龄增长,玻璃体基底部后缘会逐渐向后延伸形成新的紧密连接,而玻璃体后皮质区则会由于内界膜增厚、基质降解酶浓度升高、自由基累积等致使玻璃体视网膜交界面粘连作用减弱,甚至形成玻璃体后脱离^[6]。特发性黄斑前膜不伴有其他眼部病变,是与年龄相关的疾病,多数人认为特发性黄斑前膜的产生是由于玻璃体后脱离,对视网膜造成牵拉,引起内界膜的破损,视网膜内层的胶质细胞和色素上皮细胞通过破损处移行至视网膜表面进行转化增殖形成的。继发性黄斑前膜继发于其他眼部疾病,如:葡萄膜炎、视网膜血管疾病等。由于继发性黄斑前膜的影响因素较多,发病机制目前仍存在较大争议。Bu等^[7]通过组织学研究指出特发性黄斑前膜由多种细胞构成,包括神经胶质细胞(Müller细胞、纤维神经胶质细胞、小神经胶质细胞)、体细胞、视网膜色素上皮细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞。这些细胞最终转化成肌成纤维细胞,产生胶原蛋白。并指出组织微环境中的β转化生长因子可能是多种细胞向肌成纤维细胞转化的促发因素。随着年龄的增长,细胞外基质中糖基化物的累积增加了玻璃体视网膜界面胶原蛋白的硬度和脆性,使产生玻璃体后脱离和黄斑前膜的几率增加^[1,7]。

对黄斑前膜的免疫组化研究显示α-平滑肌肌动蛋白阳性的纤维母细胞是增殖膜的主要细胞成分^[8]。在增殖膜中还发现了转化生长因子及纤维连接蛋白的存在^[9]。运用共焦激光显微镜进行三维重建,发现肌成纤维细胞形成致密的细胞群,通过纤维连接蛋白进行细胞间的连接^[9]。这就可以证实,是肌成纤维细胞导致了增殖膜伸缩现象的发生,引起黄斑区视网膜皱褶、增殖膜的皱缩、黄斑水肿等^[9]。

Hiscott等^[10]在增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)相关的黄斑前膜成分中发现了大量的色素上皮细胞、巨噬细胞、炎症细胞,以及细胞外蛋白质。白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)、血管细胞黏附因子、肌腱蛋白-C在继发性黄斑前膜中先后被发现,其中TNF-α可以诱导产生血管细胞黏附分子,后者在血管炎症反应中起重要作用。同时IL-6和肌腱蛋白-C在机体的炎症反应及组织损伤修复中起重要作用^[11-12]。可能继发性黄斑前膜的发病涉及机体的炎症保护机制。

3 手术时机的选择

黄斑前膜对黄斑造成不可逆损害的确切时间尚未可知。对手术时机的选择是个难题。以往治疗以观察为主,待视力下降明显、视物变形等症状明显时方考虑手术治疗。术前视力较差的患者术后视力提高的幅度大于术前视力较好的患者,但后者的最终视力较好^[10]。越来越多的学者主张早期行手术治疗,在黄斑前膜未对黄

斑部造成严重牵拉前手术,其视功能可得到较好的恢复^[13]。Inoue等^[14]指出术前光感受器内外节连接完整的黄斑前膜患者术后最佳矫正视力较好,主张在光感受器内外节连接被破坏之前行手术治疗。然而有视网膜脉络膜瘢痕的眼或前膜与脉络膜有关的眼,术中易因剥膜导致黄斑裂孔,应慎重选择手术适应证,对外伤眼应特别注意前膜与视网膜深层组织是否有联系,不可强行剥膜,以减少不应有的视力损失^[15]。如前所述,继发性黄斑前膜的发病可能涉及机体的炎症保护机制,不恰当的手术干预可能破坏这种炎症保护机制,促使炎症因子的释放,增加术后并发症发生的几率。

4 治疗方法

目前黄斑前膜的治疗方法局限,尚无有效药物治疗,主要包括随诊观察和玻璃体切割手术^[1]。Machemer^[16]于20世纪70年代最早报道手术治疗EME提高患者视力,玻璃体切除手术用于治疗EME已有30余年的历史,随着医疗技术的发展,切口小、安全性高的微创玻璃体切除手术(microincision vitrectomy surgery, MIVS)广泛应用于临床。23G、25G、27G经结膜无缝合玻璃体切割系统(transconjunctival sutureless vitrectomy, TSV)代替传统的20G玻璃体切割手术,使玻璃体切割手术进入微创时代,省略了剪开球结膜、做巩膜切口及缝合的操作步骤,明显缩短了手术时间,手术效率大大提高。术中是否联合剥除内界膜(inner limiting membran, ILM)尚存在争议。刘玉莲等^[17]对内界膜剥除对比不剥除的病例对照研究中,并未发现两者疗效的差别。Olsen等^[18]认为,剥除膜可以松解黄斑周围切线方向的牵引力,同时解除了细胞增殖的支架,减少黄斑前膜的复发率。

有学者报道,对黄斑前膜的手术处理,仅黄斑区增殖膜撕除,任其漂浮在玻璃体腔内,对玻璃体不做切除处理,随诊观察,亦可以取得良好的效果^[19]。

5 黄斑前膜术后影响视力的因素

有多种因素影响黄斑前膜术后的视力,如黄斑中心凹厚度、椭圆体区的连续性、椎体细胞外段的完整性、术前视物变形的程度、OCT参数、眼底自发荧光、多焦视网膜电图等。其中研究最多的是黄斑中心凹厚度和椭圆体区的连续性^[20]。

5.1 年龄和种族 60岁以上的老年人发病率较高,其中患病高峰年龄组为70~79岁^[7],关于性别对于黄斑前膜术后视力的影响,Nitta等^[21]研究发现患者年龄越小,术后视力的恢复较好。流行病学研究发现特发性黄斑前膜在不同种族间的发病率有较大差异,从1.02%~28.9%不等,指出美国、澳大利亚的患病率明显高于中国、日本、新加坡。这可能是基因或生活方式的不同导致的^[7]。

5.2 黄斑中心凹厚度 正常人的黄斑中心凹厚度为 $147 \pm 17 \mu\text{m}$ ^[22]。Ge等研究发现术前中心凹视网膜厚度与术前视力呈负相关^[23],与术后BCVA无明显相关性。相关研究进一步指出,黄斑中心凹的厚度对于那些椭圆体区结构已被破坏的人群有比较明显的增加^[24],黄斑前膜导致的黄斑中心凹的厚度变化在椭圆体区结构完整时与术后最佳矫正视力之间没有相关性,椭圆体区完整者术后视力的

恢复较好^[25]。李小英^[26]在对继发性黄斑前膜病例研究中发现,不同视力组的中心凹平均厚度差异无显著性,指出可能原发病才是影响继发性黄斑前膜患者视力的主要因素。

5.3 Verhoeff 膜的完整性 Shimozono 等^[27]研究发现 Verhoeff 膜完整的患者术后视力较不完整者较好,并推测 Verhoeff 膜的破坏可能是感光损害的象征。

5.4 眼底自发荧光的改变 眼底自发荧光的产生来源于视网膜色素上皮层产生的脂褐素,实质是尚未吸收分解的感光片^[28]。黄斑前膜的产生导致感光细胞的损害,最终导致脂褐素减少,眼底自发荧光减弱,黄斑前膜患者黄斑区和黄斑旁区自发荧光减弱区域越大,术后视力越差^[29]。

5.5 患者术前视物变形的程度 Kinoshita 等^[30]将黄斑前膜术前患者视物变形的严重程度纳入影响术后视力的影响因素。他们采用一种评分表格对患者术前视物垂直变形程度和水平变形程度进行评分,在对患者 12mo 的随访中发现视物垂直变形程度与术后视力有明显相关关系,术前视物垂直变形程度评分越高,术后视力越差。

5.6 视网膜生物电图 振幅和隐匿时间是视网膜生物电图的主要研究影响因素, Kim 等^[31]采用单因素分析发现振幅和隐匿时间均与黄斑前膜术后视力有相关关系,采用多元回归分析时,只有隐匿时间与术后视力存在相关关系, Koutsandrea 等^[32]的类似研究中未发现视网膜生物电图与术后视力存在相关关系。

6 手术复发及并发症

6.1 术中常见的并发症 撕除黄斑前膜过程中可能因牵拉黄斑旁毛细血管导致出现小出血点,发生率为 19%^[33],在术中出现视网膜裂孔的发生率为 4%~9%,玻璃体腔注射过滤气体或硅油,配合俯卧体位可以有效解决此类问题^[33]。手术过程中晶状体出现明显混浊少见^[33]。

6.2 术后常见并发症 晶状体混浊进程加快是黄斑前膜术后常见的并发症,也是玻璃体切除术后常见的并发症,术后 1a 发生率为 30%~65%^[34],多种因素均可能导致晶状体混浊进程加快,如手术时间的延长、灌注液的高度、灌注液的成分、术中眼内温度的变化等^[35]。在人眼和动物模型中均发现晶状体长时间暴露在高浓度葡萄糖溶液中可加快晶状体混浊进程,灌注液中的葡萄糖浓度高于玻璃体,长时间的手术操作使晶状体暴露在高浓度葡萄糖溶液中^[36]。

有研究证实不切除玻璃体,将撕除的增殖膜搁置在玻璃体腔中,可明显减少晶状体混浊的发生率^[37]。

术后出现的视网膜脱离,多和巩膜穿刺口相关,发生率为 3%~14%^[36],可见手术结束后检查巩膜穿刺口的密闭性至关重要,可以采取的治疗措施有:玻璃体腔注入 C₃F₈ 气体、激光光凝治疗、巩膜冷凝术等^[38],研究发现特发性黄斑前膜比继发性黄斑前膜术后发生视网膜脱离的几率大,累及黄斑区的视网膜脱离少见^[33]。黄斑前膜术后另外一个并发症是视网膜色素上皮层的继发性改变,包括色素上皮细胞的萎缩、肥大、迁移等,但出现这种并发症的患者最终视力无明显损害。原因可能是剥离增殖膜的过程中对后极部视网膜的机械牵引导致的^[33,38]。术后低眼压、黄斑裂孔、眼内炎等并发症较少见。

7 总结

黄斑前膜的发病机制及手术时机尚存在较大争议。未来应侧重于黄斑前膜的分子水平,乃至基因水平的研究,以此为契机探究黄斑前膜的发病机制,寻找治疗黄斑前膜的新方法及最佳手术时机。

参考文献

- Messmer EM, Heidenkummer HP, Kampik A. Ultrastructure of epiretinal Membranes associated with macular holes. *Ophthalmology* 1998;236(4):248-254
- Wilkins JR, Puliafito CA, Hee MR, et al. Characteristics of epiretinal membranes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103(96):2142-2151
- Yagi T, Sakata K, Funatsu H, et al. Evaluation of perifoveal capillary bloodflow velocity before and after vitreous surgery for epiretinal membrane. *Graefe's Arch Clin Exper Ophthalmol* 2012;250(3):459-460
- 郭楠楠. 黄斑前膜手术治疗前后黄斑区结构与功能的相关性分析. 广西医科大学 2013
- 杨庆松, 卢宁, 张凤. 眼底荧光血管造影图谱. 北京: 人民卫生出版社 2006
- 王群, 刘丹. 玻璃体视网膜界面早期变化的研究. *国际眼科杂志* 2014;14(12):2179-2181
- Bu SC. Idiopathic epiretinal membrane. *Retina* 2014;34:2317-2335
- Pournaras CJ, Donati G, Brazitikos PD, et al. Macular Epiretinal Membranes. *Semin Ophthalmol* 2000;15(6):100-107
- Poumaras CJ, Donati G, Kapetanios AD, et al. Myofibroblasts et membranes fibrovasculaires retiniennes. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998;212(5):356-358
- Hiscott P, Hagan S, Heathcote L, et al. Pathobiology of epiretinal and subretinal membranes; possible roles for the matricellular proteins thrombospondin 1 and osteonectin. *Eye* 2002;16(10):393-403
- Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema; the role of posterior vitreous detachment and Epimacular membrane. *Ophthalmology* 2009;132(1):369-377
- Meager A. Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* 1999;10(1):27-39
- 王丽丽, 杜善双, 薛晓辉, 等. 特发性黄斑前膜手术疗效评价. *国际眼科杂志* 2006;6(1):132-134
- Inoue M, Kadonosono K. Macular diseases: epiretinal membrane. *Dev Ophthalmol* 2014;54:159-163
- 黎晓新, 姜燕荣, 尹红, 等. 不同类型黄斑前膜玻璃体手术的意义. *中华眼底病杂志* 2002;18(3):193-195
- Machemer R. The surgical removal of epiretinal macular membranes. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1978;173(2):36-42
- 刘玉莲, 森敏朗. 内界膜剥除与不剥除治疗特发性黄斑前膜的疗效对比观察. *中国实用眼科杂志* 2005;23(12):1278-1280
- Olsen TW, Sternberg PJ, Capone AJ, et al. Macular hole surgery using thrombin-activated fibrinogen and selective removal of the internal limiting membrane. *Retina* 1998;18(4):322-329
- Saito Y, Lewis MJ, Park I, et al. Nonvitrectomizing vitreous surgery. *Ophthalmology* 1999;106(99):1541-1545
- Scheerlinck LM, van der Valk R, van Leeuwen R. Predictive factors for postoperative visual acuity in idiopathic epiretinal membrane. *Ophthalmology* 2015;93(3):203-212
- Nitta E, Shiraga F, Shiragami C, et al. Displacement of the retina and its recovery after vitrectomy in idiopathic epiretinal membrane. *Am J*

Ophthalmol 2013;155(6):1014-1020

22 Mori K, Gehlbach PL, Sano A. Comparison of epiretinal membranes of differing pathogenesis using optical coherence tomography. *Retina* 2004; 24(1):57-62

23 Koutsandrea CN, Apostolopoulos MN, Alonistiotis DA. Indocyanine green-assisted epiretinal membrane peeling evaluated by optical coherence tomography and multifocal electroretinography. *Clin Ophthalmol* 2004; 1(4):535-544

24 Brar M, Yuson R, Kozak I, et al. Correlation between morphologic features on spectral-domain optical coherence tomography and angiographic leakage patterns in macular edema. *Retina* 2010; 30(3):383-389

25 Mitamura Y, Hirano K, Baba T, et al. Correlation of visual recovery with presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology* 2009; 93(2):171-175

26 李小英. 不同原因黄斑前膜患者视力与中心凹厚度的 OCT 分析. *中国医学创新* 2009; 6(36):94-95

27 Shimozone M, Oishi A, Hata M, et al. The significance of cone outer segment tips as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(4):698-704

28 Spaide R. Autofluorescence from the outer retina and subretinal space. *Retina* 2002; 28(1):5-35

29 Brito PN, Gomes NL, Vieira MP. Possible role for fundus autofluorescence as a predictive factor for visual acuity recovery after epiretinal membrane surgery. *Retina* 2001; 34(2):273-280

30 Kinoshita T, Imaizumi H, Okushiba U. Time course of changes in metamorphopsia, visual acuity, and OCT parameters successful epiretinal membrane surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(7):3592-3597

31 Kim JH, Kim YM, Chung EJ. Structural and functional predictors of visual outcome of epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology* 2005; 153(1):103-110

32 Koutsandrea CN, Apostolopoulos MN, Alonistiotis DA. Indocyanine green-assisted epiretinal membrane peeling evaluated by optical coherence tomography and multifocal electroretinography. *Clin Ophthalmol* 2008; 1(4):535-544

33 Donati G, Kapetanios AD, Poumaras CJ. Complications of surgery for epiretinal membranes. *Ophthalmology* 1998; 236(10):739-746

34 de Bustos S, Rice TA, Michels RG, et al. Vitrectomy for macular pucker after treatment of retinal tears or retinal detachment. *Ophthalmology* 1988; 106(6):758-760

35 Monnier VM, Cerami A. Detection of nonenzymatic browning products in human lens. *Biochim Biophys Acta* 1983; 760(1):97-103

36 De Bustos S, Thompson JT, Michels RG, et al. Vitrectomy for idiopathic epiretinal membranes causing macular pucker. *Ophthalmol* 1988; 72(9):692-695

37 Stevens VJ, Rouzer CA, Monnier VM, et al. Diabetic cataract formation: Potential role of glycosylation of lens crystallins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 75(6):2918-2922

38 Ma SS, Barloon S, Marbeley AI, et al. Effect of macular edema on surgical visual outcome in eyes with idiopathic epiretinal membranes. *Ophthalmology* 1996; 31(4):183-186